

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 617**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07K 5/078 (2006.01)

A61K 31/4725 (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 06778068 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 1919904**

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

30 Prioridad:

29.07.2005 EP 05107069

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

23.04.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;
DE KOCK, HERMAN AUGUSTINUS;
DORANGE, ISMET;
VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE;
SURLERAUX, DOMINIQUE LOUIS NESTOR
GHISLAIN;
TAHRI, ABDELLAH;
SIMONNET, YVAN;
VAN DE VREKEN, WIM;
HU, LILI;
SIMMEN, KENNETH ALAN;
NILSSON, KARL MAGNUS;
SAMUELSSON, BENGT BERTIL;
ROSENQUIST, ÅSA ANNICA KRISTINA y
WALLBERG, HANS KRISTIAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 456 617 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

- 5 La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibitoria sobre la replicación del virus de la hepatitis C (HCV – siglas en inglés). Conciernen, además, a composiciones que comprenden a estos compuestos en calidad de ingredientes activos, así como a procedimientos para preparar estos compuestos y composiciones.
- 10 El virus de la hepatitis C es la causa principal de la enfermedad del hígado crónica en el mundo, y se ha convertido en un foco de considerable investigación médica. 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 un cierto número de virus implicados en enfermedades humanas tales como el virus dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia *pestivirus* animal que incluye el virus de la diarrea viral bovina (BVDV – siglas en inglés). HCV es un virus
- 15 de ARN de cadena sencilla y de sentido positivo, con un genoma de alrededor de 9.600 bases. El genoma comprende regiones tanto 5' como 3' no traducidas que adoptan estructuras secundarias de ARN, y un marco de lectura abierto central que codifica una poliproteína sencilla de alrededor de 3.010-3.030 aminoácidos. La poliproteína codifica diez productos génicos que se generan a partir de la poliproteína precursora mediante una serie orquestada de escisiones endoproteolíticas co- y post-traduccion mediadas por proteasas tanto hospedantes
- 20 como virales. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de la nucleocápside del núcleo y dos glicoproteínas de la envoltura E1 y E2. Las proteínas no estructurales (NS – siglas en inglés) codifican algunas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa), así como proteínas de función desconocida. La replicación del genoma viral está mediada por una ARN polimerasa dependiente de ARN, codificada por una proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la polimerasa, las funciones de la helicasa y
- 25 proteasa virales, ambas codificadas en la proteína NS3 bifuncional, han demostrado ser esenciales para la replicación de ARN del HCV. Además de la serina proteasa NS3, el HCV codifica también una metaloproteasa en la región NS2.
- Tras la infección aguda inicial, una mayoría de los individuos infectados desarrolla hepatitis crónica debido a que el
- 30 HCV se replica preferentemente en hepatocitos, pero no es directamente citopático. En particular, la carencia de una vigorosa respuesta a los linfocitos T y la elevada propensión a mutar del virus parecen fomentar una elevada tasa de infección crónica. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis hepática, que conduce a cirrosis, enfermedad del hígado de fase terminal y HCC (siglas inglesas de carcinoma hepatocelular), haciendo de ella la causa principal de los trasplantes de hígado.
- 35 Existen 6 genotipos principales del HCV y más de 50 subtipos que están distribuidos de manera diferente por la geografía. HCV tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y en EE.UU. La heterogeneidad genética extensiva de HCV tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, explicando quizás dificultades en el desarrollo de la vacuna y la carencia de respuesta a la terapia.
- 40 La transmisión de HCV puede producirse a través del contacto con sangre o productos de la sangre contaminados, por ejemplo tras la transfusión de sangre o el uso intravenoso de fármacos. La introducción de ensayos diagnósticos utilizados en el rastreo de la sangre ha conducido a una tendencia descendente en la incidencia del HCV post-transfusión. Sin embargo, dado el lento progreso a la enfermedad del hígado de fase terminal, las
- 45 infecciones existentes continuarán presentando una seria carga médica y económica durante décadas.
- Las actuales terapias contra el HCV se basan en interferón-alfa (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación proporciona una respuesta biológica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados por virus de genotipo 1 y de aproximadamente 80% de los infectados por los genotipos 2 y 3. Además
- 50 de la eficacia limitada sobre el HCV tipo 1, esta terapia de combinación tiene importantes efectos secundarios y se tolera deficientemente por parte de muchos pacientes. Efectos secundarios principales incluyen síntomas similares a la gripe, anomalías hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos más eficaces, convenientes y mejor tolerados.
- 55 Recientemente han adquirido atención como candidatos clínicos dos inhibidores de la proteasa de HCV peptidomiméticos, a saber BILN-2061, descrito en el documento WO00/59929 y VX-950, descrito en el documento WO03/87092. También se ha descrito un cierto número de inhibidores de la proteasa de HCV similares en la bibliografía académica y de patentes. Ya se ha vuelto evidente que la administración sostenida de BILN-2061 o

VX-950 selecciona mutantes de HCV que son resistentes al fármaco respectivo, los así denominados mutantes de escape del fármaco. Estos mutantes de escape del fármaco tienen mutaciones características en el genoma de la proteasa de HCV, especialmente D168V, D168A y/o A156S. Por consiguiente, se requieren fármacos adicionales con diferentes patrones de resistencia para proporcionar a pacientes debilitados opciones de tratamiento, y probablemente la terapia de combinación con múltiples fármacos será la norma en el futuro, incluso para el tratamiento de primera línea.

La experiencia con fármacos HIV, e inhibidores de la proteasa de HIV en particular, ha puesto de relieve adicionalmente que la farmacocinética sub-óptima y los regímenes de dosificación complejos resultan rápidamente en fracasos inadvertidos en la conformidad. A su vez, esto significa que la concentración valle o basal (concentración mínima en plasma) durante 24 horas para los fármacos respectivos en un régimen de HIV cae frecuentemente por debajo del umbral de CI_{90} o DE_{90} , durante grandes partes del día. Se considera que un nivel valle de 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 del fármaco. El lograr la necesaria farmacocinética y el metabolismo de fármacos para permitir niveles valle de este tipo, proporciona un reto riguroso al diseño de los fármacos. La fuerte naturaleza péptido-mimética de inhibidores de la proteasa de HCV de la técnica anterior, con múltiples enlaces péptido, plantea trabas farmacocinéticas a regímenes de dosificación eficaces.

Existe la necesidad de inhibidores del HCV que puedan superar los inconvenientes de la actual terapia del HCV tales como efectos secundarios, eficacia limitada, el brote de resistencia y fracasos en la conformidad.

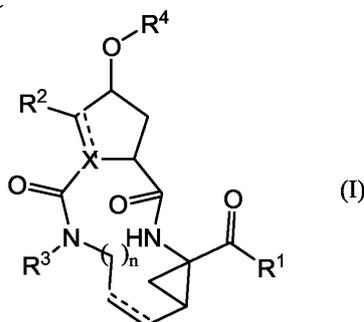
El documento WO 04/094452 se refiere a inhibidores de péptidos de isoquinolina macrocíclicos de HCV. También se describen composiciones que comprenden los compuestos y métodos para utilizar los compuestos para inhibir el HCV.

El documento WO05/010029 describe inhibidores de la serina proteasa de la hepatitis C macrocíclicos aza-péptidos; composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos antes mencionados para la administración a un sujeto que padece una infección por HCV; y métodos para tratar una infección por HCV en un sujeto administrando una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención.

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

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

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



y los N-óxidos, sales y estereoisómeros de los mismos, en donde

X es N, CH y, en el caso de que X porte un doble enlace, es C;

R^1 es $-OR^5$, $-NH-SO_2R^6$;

R^2 es hidrógeno, y en el caso de que X sea C o CH, R^2 también puede ser alquilo C_{1-6} ;

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

R^4 es isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, polihalo-alquilo C_{1-6} , polihaloalcoxi C_{1-6} , amino, mono- o di-

alquil C₁₋₆amino, mono-
o di-alquil C₁₋₆aminocarbonilo, alquil C₁₋₆carbonil-amino, arilo y Het;
n es 3, 4, 5 ó 6;

en donde cada una de las líneas discontinuas (representadas por - - - -) representa un doble enlace opcional;

5 **R**⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁶ es arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

10 cada uno de los **arilos**, como un grupo o parte de un grupo, es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, azido, mercapto, polihaloalquiloC₁₋₆, polihaloalcoxiC₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆carbonil-piperazinilo y morfolinilo; y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆; y

15 cada uno de los **Het**, como un 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, cada uno de ellos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de ellos independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆amino, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆carbonil-piperazinilo y morfolinilo, y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆.

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

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

35 La invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I), o un *N*-óxidos, sal por adición o formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de HCV. O la invención se refiere a un método de inhibir la replicación de HCV en un animal homeotermo, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un *N*-óxido, sal por adición, amina cuaternaria, complejo metálico o formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

40 Tal como se utiliza en lo que antecede y en lo que sigue en esta memoria, se emplean las siguientes definiciones, a menos que se señale de otro modo.

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

45 El término "polihaloalquilo C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, p. ej. en polihalo-alcoxi C₁₋₆, se define como alquilo C₁₋₆ mono- o poli-halosustituido, en particular alquilo C₁₋₆ sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más átomos de halógeno, tal como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo. También están incluidos grupos perfluoro-alquilo C₁₋₆, que son grupos alquilo C₁₋₆ en donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, p. ej. pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté fijado a un grupo alquilo dentro de la definición de polihalo-alquilo C₁₋₆, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

55 Tal como se utiliza en esta memoria, "alquilo C₁₋₄", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturados, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "alquilo C₁₋₆" abarca radicales alquilo C₁₋₄ y los homólogos superiores de los mismos 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. De interés entre alquilo C₁₋₆ es alquilo C₁₋₄.

El término “alquenilo C₂₋₆”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tiene 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. De interés entre alquenilo C₂₋₆ es alquenilo C₂₋₄.

El término “alquinilo C₂₋₆”, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tiene 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. De interés entre alquinilo C₂₋₆ es alquinilo C₂₋₄.

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

Alcano C₁₋₆-diilo define radicales hidrocarbonados bivalentes, de cadena lineal y ramificada, saturados, 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. De interés entre alcano C₁₋₆-diilo es alcano C₁₋₄-diilo.

Alcoxi C₁₋₆ significa alquil C₁₋₆-oxi, en donde alquil C₁₋₆ es como se ha definido arriba.

Tal como se utiliza antes en esta memoria, el término (=O) u oxo forma un resto carbonilo cuando está fijado a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está fijado a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están fijados a un átomo de azufre. Siempre que un anillo o sistema de anillos esté sustituido con un grupo oxo, el átomo de carbono al que está enlazado el oxo es un carbono saturado.

El radical Het es un heterociclo según se especifica en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. Ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazinilo, isotiazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (incluidos 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo y similares. De interés entre los radicales Het son aquellos que no están saturados, en particular aquellos que tienen un carácter aromático. De interés adicional son aquellos radicales Het que tienen uno o dos nitrógenos.

Cada uno de los radicales Het mencionados en este y en el párrafo siguiente pueden estar opcionalmente sustituidos con el número y tipo 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 y en el párrafo siguiente pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo. Anillos sustituidos con hidroxilo de este tipo pueden aparecer como sus formas tautoméricas que portan grupos ceto. Por ejemplo, un resto 3-hidroxipiridazina puede aparecer en su forma tautomérica 2H-piridazin-3-ona. En los casos en que Het sea piperazinilo, éste está preferiblemente sustituido en su posición 4 con un sustituyente enlazado al nitrógeno 4 con un átomo de carbono, p. ej. 4-alquilo C₁₋₆, 4-polihalo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇.

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

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

Debe señalarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden encontrarse en cualquier lugar en dicho resto siempre que sea químicamente estable.

Radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles, a menos 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.

5 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada una de las definiciones es independiente.

10 Siempre que se utilice en esta memoria en lo que sigue la expresión “compuestos de fórmula (I)” o “los presentes compuestos” o expresiones similares, se quiere dar a entender que se incluyen los compuestos de fórmula (I), cada uno y cualquiera de los subgrupos de los mismos, sus *N*-óxidos, sales por adición y formas estereoquímicamente isoméricas. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, así como los *N*-óxidos, sales, como las posibles formas estereoisoméricas de los mismos. Otra realización comprende compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, así como las sales como las posibles formas estereoisoméricas de los mismos.

15 Los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isoméricas. La expresión “formas estereoquímicamente isoméricas”, tal como se utiliza en esta memoria, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I).

20 Con referencia a los casos en que (*R*) o (*S*) se utilice para designar la configuración absoluta de un átomo quiral dentro de un sustituyente, la designación se hace tomando en consideración el compuesto completo y no el sustituyente aislado.

25 A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas una con otra, pretenden quedar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

30 Formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios tal como se mencionan en esta memoria se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, la expresión “estereoisoméricamente puro” concierne a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos un 80% (es decir, un mínimo de 90% de un isómero y un máximo de 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y ninguno del otro), más en particular, compuestos o compuestos 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% hasta 100%. Las expresiones “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puro” deberían entenderse de una manera similar, pero refiriéndose entonces al exceso enantiomérico y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

35 Formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procesos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar uno de otro mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluitartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

50 Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por separado por métodos

convencionales. Métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej. cromatografía en columna.

- 5 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos y los compuestos intermedios utilizados 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 compuestos de este tipo utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.
- 10 La presente invención pretende también incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de un ejemplo general y sin limitación, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.
- 15 El término "profármaco", tal como se utiliza a lo largo de este texto, significa los derivados farmacológicamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, de modo que el producto resultante de la biotransformación *in vivo* del derivado es el fármaco activo según se define en los compuestos de fórmula (I). La referencia de Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed, McGraw-Hill, Ed. Int. 1992, "Biotransformation of Drugs", págs. 13-15) que describe profármacos, se incorpora generalmente con ello en esta memoria. Los profármacos tienen preferiblemente una excelente solubilidad en agua, una biodisponibilidad incrementada y se metabolizan fácilmente en los inhibidores activos *in vivo*. Profármacos de un compuesto de la presente invención se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto, de modo que las modificaciones se escindan, ya sea mediante manipulación rutinaria o *in vivo* para formar el compuesto parental.
- 20 Se prefieren profármacos de éster farmacéuticamente aceptables que son hidrolizables *in vivo* y se derivan de los compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo. Un éster hidrolizable *in vivo* es un éster que es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol parental. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi, incluyen ésteres alcoxi C₁₋₆metílicos, por ejemplo metoximetílico, ésteres alcaniloxi C₁₋₆metílicos por ejemplo pivaloiloximetílico, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi C₃₋₈carboniloxi-alquílicos C₁₋₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxiétilico; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetílico; y ésteres alcoxi C₁₋₆-carboniloxiétilicos, por ejemplo 1-metoxicarboniloxiétilico 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 fosfato y éteres α-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se disgregan para dar el grupo hidroxilo parental. Ejemplos de éteres α-aciloxialquilo incluyen acetoxi-metoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos que forman éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcocicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados a partir de un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo de benzoilo.
- 35 Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en donde el ion antagonista es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.
- 40 Las sales por adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables, tal como se menciona antes aquí arriba, pretenden comprender las formas de sal por adición de ácidos y de bases terapéuticamente activas y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado de este tipo.
- 45 Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico,

metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

5 A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

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

15 La expresión sal por adición, tal como se utiliza antes en esta memoria, comprende también los solvatos que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos. Solvatos de este tipo son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

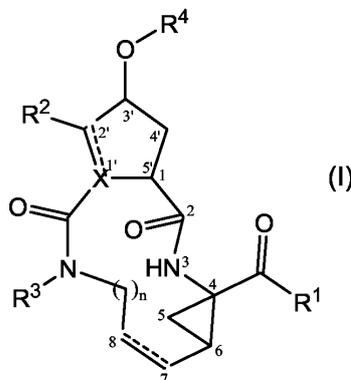
La expresión "amina cuaternaria", tal como se utiliza antes en esta memoria, define las sales de amonio cuaternario que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de aril-alquilo, p. ej. yoduro de metilo o yoduro de bencilo, opcionalmente sustituido. También se pueden utilizar otros reaccionantes con buenos grupos lábiles tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones antagonistas farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, trifluoroacetato y acetato. El ion antagonista de elección puede introducirse utilizando resinas de intercambio de iones.

Las formas *N*-óxido de los presentes compuestos quieren dar a entender que comprenden los compuestos de fórmula (I), en donde uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan en el así denominado *N*-óxido.

30 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión a metales, quelantes, formadoras de complejos y, por lo tanto, pueden existir en forma de complejos de metales o quelatos de metales. Derivados metalados de este tipo de los compuestos de fórmula (I) pretenden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención.

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

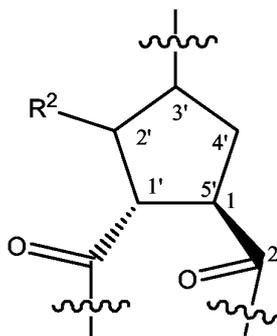
40 Tal como se menciona antes, los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros asimétricos. Con el fin de aludir más eficazmente a cada uno de estos centros asimétricos, se utiliza el sistema de numeración tal como se indica en la siguiente fórmula estructural.



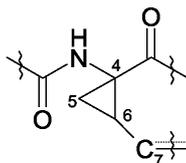
Centros asimétricos están presentes en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo, así como el átomo de carbono 3' en el anillo de 5 miembros, el átomo de carbono 2' cuando el sustituyente R² es alquilo C₁₋₆ y en el átomo de carbono 1' cuando X es CH. Cada uno de estos centros asimétricos puede aparecer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

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

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

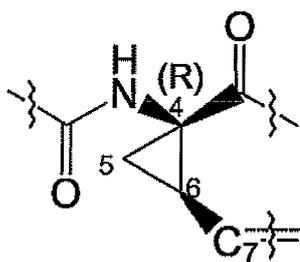


- 10 Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo según se representa en el fragmento estructural que figura a continuación:

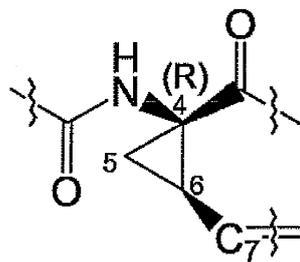


en donde C₇ representa el carbono en la posición 7 y los carbonos en las posiciones 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo de ciclopropano.

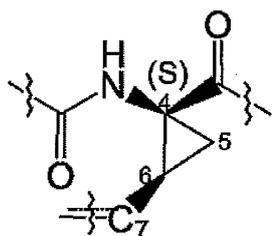
- 15 Sin perjuicio de otros posibles centros asimétricos en otros segmentos de los compuestos de fórmula (I), la presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mezclas de diastereómeros, tales como los diastereómeros de compuestos de fórmula (I), en donde el carbono en la posición 7 está configurado ya sea en posición *sin* con respecto al carbonilo o en posición *sin* con respecto a la amida tal como se muestra más abajo.
- 20



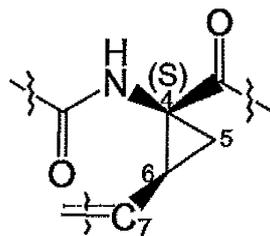
C7 sin respecto a carbonilo



C7 sin respecto a amida



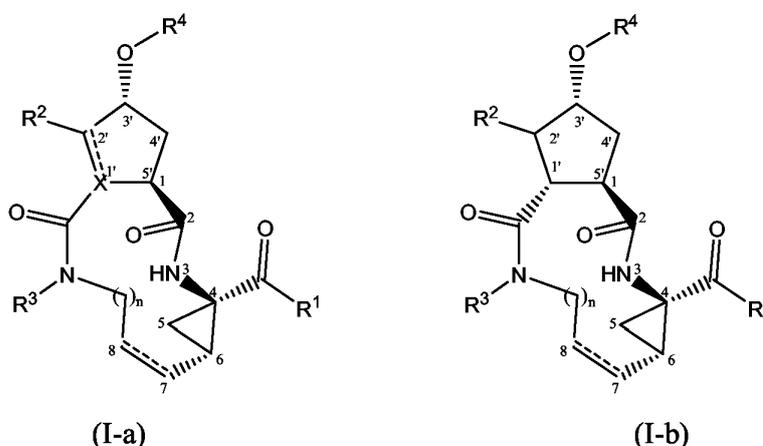
C7 sin respecto a carbonilo



C7 sin respecto a amida

Una realización se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde el carbono en la posición 7 está configurado *sin* con respecto al carbonilo. Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde la configuración en el carbono en la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) son aquellos en donde el carbono en la posición 7 está configurado *sin* con respecto al carbonilo, y en donde la configuración con el carbono en la posición 4 es R.

Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir un residuo prolina (cuando X es N) o un residuo ciclopentilo o ciclopentenilo (cuando X es CH o C). Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en donde el sustituyente en la posición 1 (o 5') y el sustituyente -O-R⁴ en la (posición 3') se encuentran en una configuración trans. De particular interés son los compuestos de fórmula (I) en donde la posición 1 tiene la configuración correspondiente a L-prolina y el sustituyente -O-R⁴ se encuentra en una configuración trans con respecto a la posición 1. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) tienen la estereoquímica según se indica en las estructuras de fórmulas (I-a) y (I-b) que figuran a continuación:



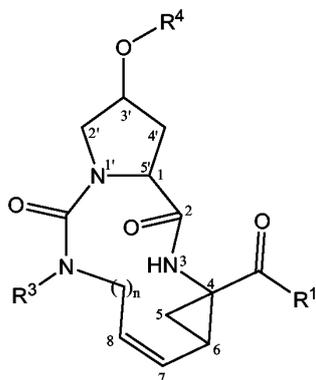
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o de fórmula (I-a) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en donde se aplican una o más de las siguientes condiciones:

- (a) R² es hidrógeno;
- (b) X es nitrógeno;
- (c) un doble enlace está presente entre los átomos de carbono 7 y 8.

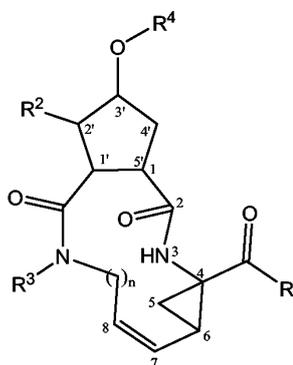
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o de fórmula (I-a), (I-b) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en donde se aplican una o más de las siguientes condiciones:

- (a) R² es hidrógeno;
- (b) X es CH;
- (c) un doble enlace está presente entre los átomos de carbono 7 y 8.

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



(I-c)

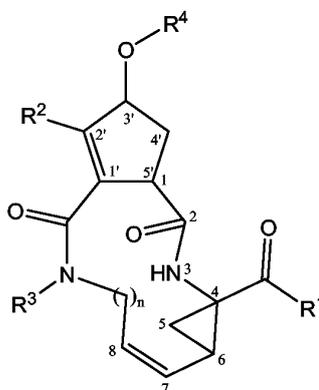


(I-d)

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

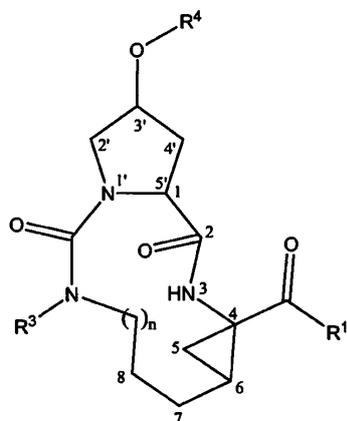
5 El doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8 en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) puede estar en una configuración *cis* o en una configuración *trans*. Preferiblemente, el doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8 se encuentra en una configuración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

10 Un doble enlace entre los átomos de carbono 1' y 2' puede estar presente en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), según se representa en la fórmula (I-e) que figura a continuación:

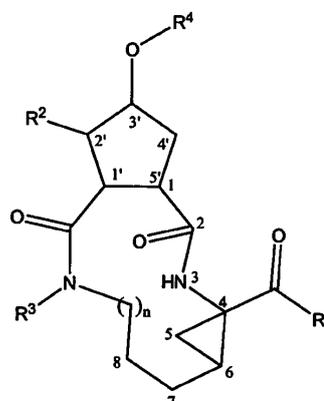


(I-e)

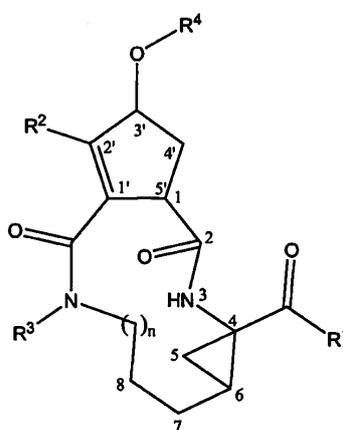
15 Todavía otro subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son los representados por las siguientes fórmulas estructurales:



(I-f)



(I-g)



(I-h)

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

- 5 En (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) e (I-h), en los casos en los que sea aplicable, X, n, R¹, R², R³ y R⁴ 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 en esta memoria.

10 Ha de entenderse que los subgrupos arriba definidos de compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) e (I-h), así como cualquier otro subgrupo definido en esta memoria, pretenden dar a entender también que comprenden cualesquiera N-óxidos, sales por adición y formas estereoquímicamente isoméricas de este tipo de compuestos.

15 Cuando n es 2, el resto -CH₂- corchete "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 -CH₂- corchete "n" corresponde a propanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 4, el resto -CH₂- corchete "n" corresponde a butanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 5, el resto -CH₂- corchete "n" corresponde a pentanodiilo en el compuesto de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 6, el resto -CH₂- corchete "n" corresponde a hexanodiilo en el compuesto de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos en donde n es 4 ó 5.

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

(a) R^1 es $-OR^5$, en particular en donde R^5 es alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, o *terc.*-butilo, y lo más preferiblemente en que R^5 es hidrógeno; o

(b) R^1 es $-NHS(=O)_2R^6$, en particular en donde R^6 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , o arilo, p. ej. en donde R^6 es metilo, ciclopropilo, metilciclopropilo o fenilo.

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

(a) R^2 es hidrógeno;

(b) R^2 es alquilo C_{1-6} , preferiblemente metilo.

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

(a) X es N, C (estando X enlazado a través de un doble enlace) o CH (estando X enlazado a través de un enlace sencillo) y R^2 es hidrógeno;

15 (b) X es C (estando X enlazado a través de un doble enlace) y R^2 es alquilo C_{1-6} , preferiblemente metilo.

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

a) R^3 es hidrógeno;

20 b) R^3 es alquilo C_{1-6} ;

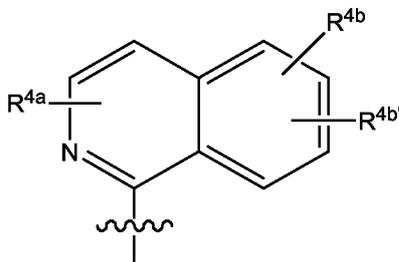
c) R^3 es alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} .

Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , más preferiblemente hidrógeno o metilo.

25 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es isoquinolin-1-ilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, trifluorometilo, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, arilo, Het; en donde arilo o Het está cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , polihaloalcoxi C_{1-6} , amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, cicloalquilo C_{3-7} (en particular ciclopropilo), pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} -piperazinilo (en particular 4-metil-piperazinilo) o morfolinilo.

35 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es isoquinolin-1-ilo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con metilo, etilo, isopropilo, *terc.*-butilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor, cloro, bromo, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, fenilo, metoxifenilo, cianofenilo, halofenilo, piridilo, alquil C_{1-4} -piridilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, alquil C_{1-4} -piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, alquil C_{1-4} -pirazolilo, tiazolilo, alquil C_{1-4} -tiazolilo, ciclopropiltiazolilo o mono- o di-alquil C_{1-4} -aminotiazolilo.

40 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es:



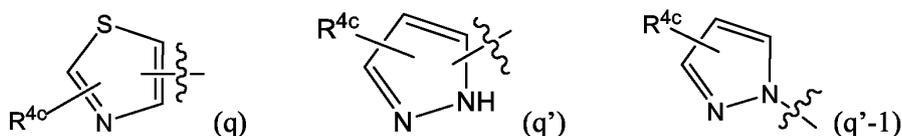
45 en donde n en esta y en las siguientes fórmulas estructurales que representan realizaciones del radical R^4 , cada uno de R^{4a} , R^{4b} , $R^{4b'}$ son independientemente cualquiera de los sustituyentes seleccionados de los mencionados como posibles sustituyentes en los sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos de R^1 , según se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I).

50 Específicamente, R^{4a} puede ser hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono- o alquil C_{1-6} amino, amino, arilo o Het; estado cada uno dicho arilo o Het independientemente, sustituido opcionalmente con cualquiera de los sustituyentes de Het o arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de

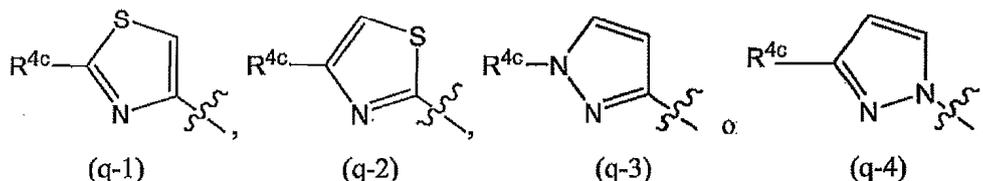
los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente, estando cada uno de dicho arilo o Het, independientemente, sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, halo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆piperazinilo (tal como 4-metilpiperazinilo); y

- 5 siendo cada uno de R^{4b} y R^{4b'}, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo, arilo o Het; estando cada uno dichos arilo o Het, independientemente, sustituido opcionalmente con cualquiera de los sustituyentes de Het o arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente estando cada uno de dicho arilo o Het, independientemente,
- 10 sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆piperazinilo (tal como 4-metilpiperazinilo).

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^{4a} es un radical



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



en donde, en los casos en que sea posible, un nitrógeno puede portar un sustituyente R^{4c} o un enlace al resto de la molécula;

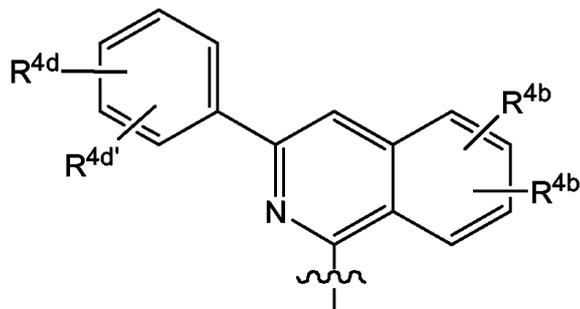
- 20 en donde cada uno de R^{4c} es, cada uno independientemente, cualquiera de los sustituyentes de Het mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente cada uno de R^{4c} es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, amino o mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆piperazinilo (tal como 4-metilpiperazinilo); y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno
- 25 o dos radicales alquilo C₁₋₆;

más específicamente, cada uno de R^{4c} es, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, amino o mono- o di-alquil C₁₋₆-amino;

y en que R^{4c} está sustituido en un átomo de nitrógeno, preferiblemente es un sustituyente que contiene carbono que está conectado al nitrógeno a través de un átomo de carbono o uno de sus átomos de carbono; y en donde en

30 el caso, R^{4c} preferiblemente es alquilo C₁₋₆.

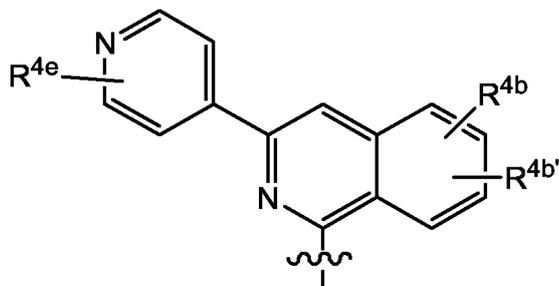
Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R⁴ es:



- 35 en donde cada uno de R^{4b} y R^{4b'}, independientemente, son como se especifica arriba; o específicamente, cada uno de R^{4b} y R^{4b'}, independientemente, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo, arilo o Het; y

R^{4d} y $R^{4d'}$, independientemente, son cualquiera de los sustituyentes de arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente R^{4d} o $R^{4d'}$, independientemente, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo.

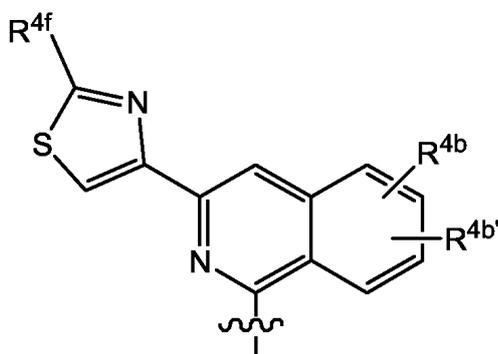
- 5 Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es:



- 10 en donde cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ son, independientemente, como se especificó anteriormente; o específicamente cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$, independientemente, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o di-alquil C_{1-6} aminocarbonilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo, arilo o Het; y

R^{4e} es cualquiera de los sustituyentes de arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente R^{4e} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo.

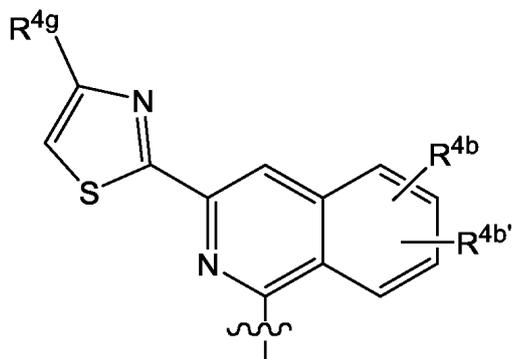
- 15 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es:



- 20 en donde cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ son como se ha especificado arriba; o específicamente, cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o di-alquil C_{1-6} aminocarbonilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo; preferiblemente R^{4b} es alcoxi C_{1-6} , más preferiblemente metoxi; y

R^{4f} es cualquiera de los sustituyentes de arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente R^{4f} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} -piperazinilo (en particular 4-metil-piperazinilo), o morfolinilo.

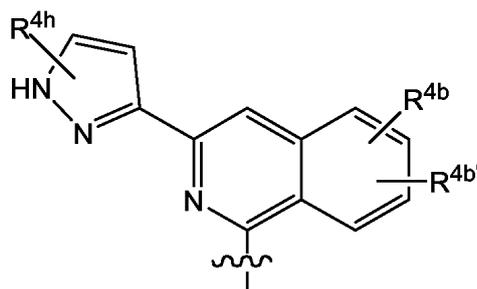
- 25 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es:



5 en donde cada R^{4b} y $R^{4b'}$ son como se especificó arriba; o específicamente cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo, preferiblemente R^{4b} es alcoxi C_{1-6} , lo más preferiblemente metoxi, halo, o alquilo C_{1-3} ; y

R^{4g} es cualquiera de los sustituyentes de arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente, R^{4g} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} -piperazinilo (en particular 4-metil-piperazinilo), o morfolinilo.

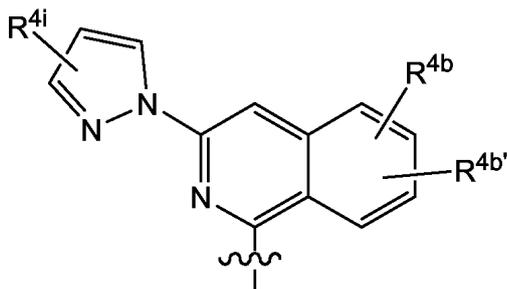
10 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es:



15 en donde cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ son como se especificó anteriormente; o específicamente cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo; preferiblemente R^{4b} es alcoxi C_{1-6} , más preferiblemente metoxi, halo o alquilo C_{1-3} ; y

20 R^{4h} es cualquiera de los sustituyentes de arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente R^{4h} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , amino, mono- o di alquil C_{1-6} -amino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} -piperazinilo (en particular 4-metil-piperazinilo), o morfolinilo, y en donde R^{4h} también puede estar sustituido en uno de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol, en cuyo caso preferiblemente es alquilo C_{1-6} .

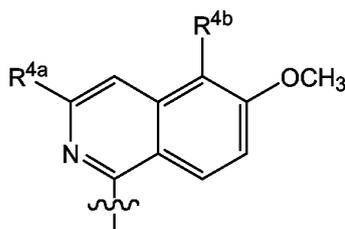
Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es:



en donde cada R^{4b} y $R^{4b'}$ son como se especificó arriba; o específicamente cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono- o di-alquil C_{1-6} amino, mono- o di-alquil C_{1-6} aminoarbonilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo; preferiblemente R^{4b} es alcoxi C_{1-6} , más preferiblemente metoxi, halo o alquilo C_{1-3} ; y

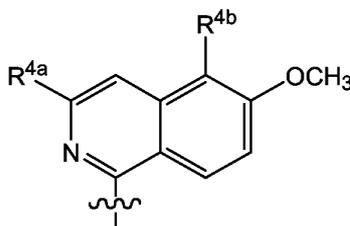
- 5 R^{4i} es cualquiera de los sustituyentes de arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente R^{4i} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -lamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} -piperazinilo (en particular 4-metil-piperazinilo), o morfolinilo.

- 10 Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es:



en donde R^{4a} es como se define en cualquiera de los grupos o subgrupos de compuestos de fórmula (I); y R^{4b} es hidrógeno, halo o trifluorometilo.

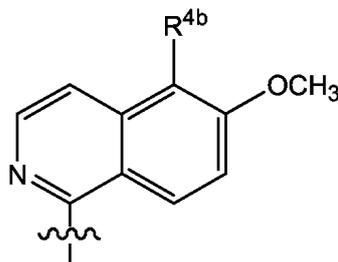
- 15 Realizaciones adicionalmente preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es:



en donde R^{4a} es metoxi, etoxi o propoxi; y

R^{4b} es hidrógeno, flúor, bromo, cloro, yodo, metilo, etilo, propilo o trifluorometilo.

- 20 Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es:



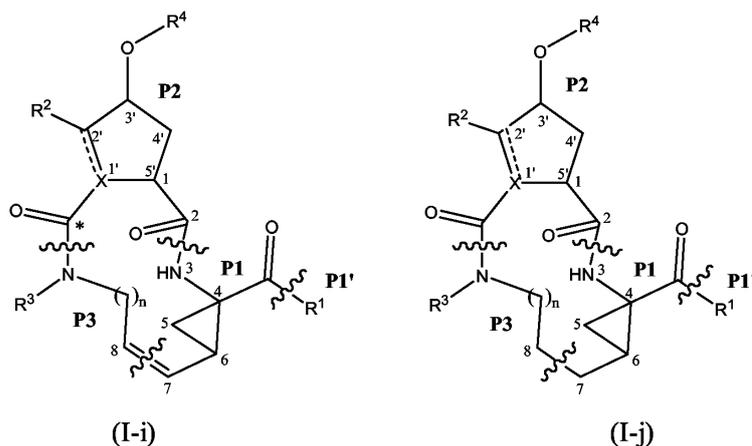
en donde R^{4b} es hidrógeno, halo o trifluorometilo.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) consisten en tres bloques de construcción P1, P2, P3. El bloque de construcción P1 contiene, además, una cola P1'. El grupo carbonilo marcado con un asterisco en el compuesto (I-c) que figura más adelante puede ser parte ya sea del bloque de construcción P2 o del bloque de construcción P3. Por motivos de química, el bloque de construcción P2 de los compuestos de fórmula (I), en donde X es C, incorpora el grupo carbonilo fijado a la posición 1'.

- 30 El enlace de los bloques de construcción P1 con P2, P2 con P3, y P1 con P1' (cuando R^1 es $-NH-SO_2R^6$) implica formar un enlace amida. El enlace de los bloques P1 y P3 implica la formación de un doble enlace. El enlace de los

bloques de construcción P1, P2 y P3 para preparar compuestos (I-i) o (I-j) puede realizarse en cualquier secuencia dada. Una de las etapas implica una ciclación, con lo que se forma el macrociclo.

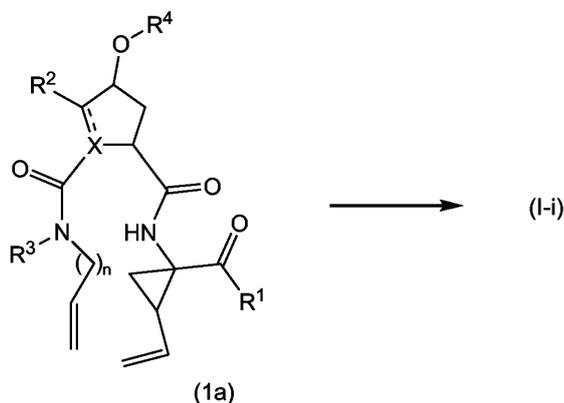
- 5 Se representan a continuación compuestos (I-i) que son compuestos de fórmula (I), en donde los átomos de carbono C7 y C8 están enlazados mediante un doble enlace, y compuestos (I-j) que son compuestos de fórmula (I), en donde los átomos de carbono C7 y C8 están enlazados por un enlace sencillo. Los compuestos de fórmula (I-j) se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (I-i) reduciendo el doble enlace en el macrociclo



- 10 Los procesos de síntesis descritos aquí en lo que siguen pretenden ser aplicables tanto para los racematos, compuestos intermedios estereoquímicamente puros o productos finales, o cualesquiera mezclas estereoisoméricas. Los racematos o mezclas estereoquímicas se pueden separar en formas estereoisoméricas en cualquier fase de los procesos de síntesis. En una realización, los compuestos intermedios y los productos finales tienen la estereoquímica especificada anteriormente en los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b).

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

- 20 En una realización preferida, compuestos (I), en donde el enlace entre C₇ y C₈ es un doble enlace, que son compuestos de fórmula (I-i) según se definen arriba, se pueden preparar tal como se esboza en el siguiente esquema de reacción:



- 25 La formación del macrociclo se puede llevar a cabo a través de una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como, p. ej. el catalizador basado en Ru reseñado 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.

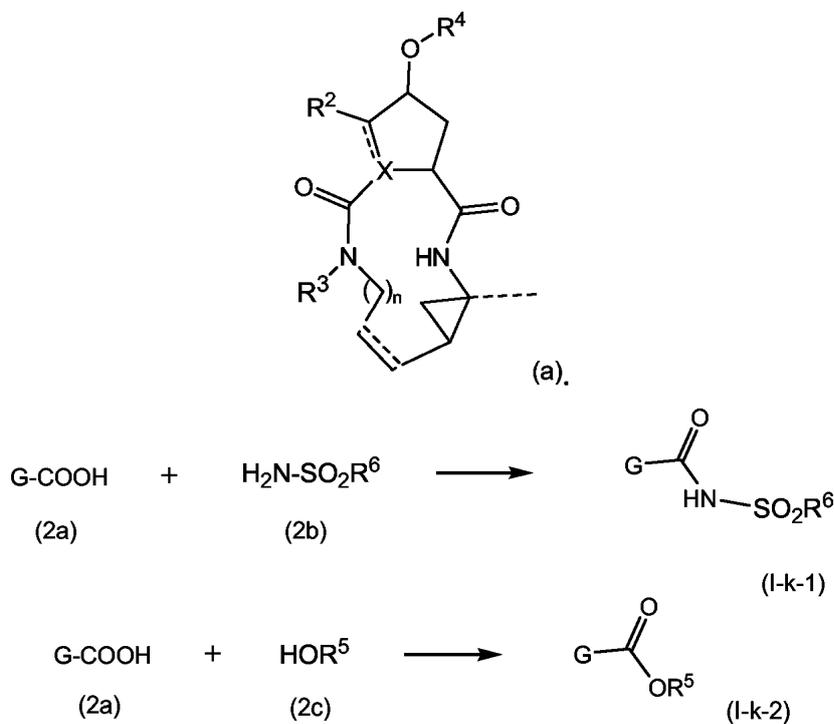
30

Se pueden utilizar catalizadores de rutenio estables al 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 se pueden utilizar son catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, es decir, benciliden-bis(triciclohexilfosfina)dicloro-rutenio y (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinileno)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. Para esta reacción también se pueden utilizar otros catalizadores que contengan otros metales de transición tal como Mo.

Las reacciones de metátesis se pueden realizar en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, éteres, p. ej. THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, CHCl₃, 1,2-dicloroetano y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno. En una realización preferida, la reacción de metátesis se realiza en tolueno. Estas reacciones se realizan a temperaturas elevadas bajo una atmósfera de nitrógeno.

Compuestos de fórmula (I), en donde el enlace entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace sencillo, es decir, compuestos de fórmula (I-j) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I-i) mediante una reducción del doble enlace C7-C8 en los compuestos de fórmula (I-i). Esta reducción se puede realizar mediante hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble tal como, por ejemplo, Pt, Pd, Rh, Ru o níquel Raney. De interés es Rh sobre alúmina. La reacción de hidrogenación se realiza preferiblemente en un disolvente tal como, p. ej., un alcohol tal como metanol, etanol, o un éter tal como THF, o mezclas de los mismos. También se puede añadir agua a estos disolventes o mezclas de disolventes.

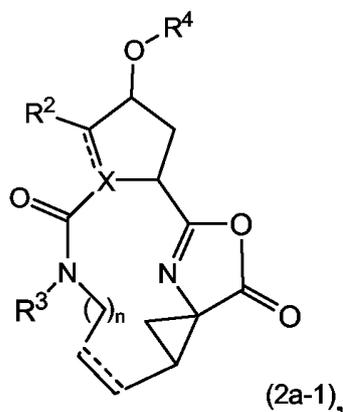
El grupo R¹ se puede conectar al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis, es decir, antes o después de la ciclación, o antes o después de la ciclación y reducción según se describe arriba en esta memoria. Los compuestos de fórmula (I), en donde R¹ representa -NHCO₂R⁶, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-k-1), se pueden preparar enlazando el grupo R¹ a P1 formando un enlace amida entre ambos restos. De manera similar, los compuestos de fórmula (I), en donde R¹ representa -OR⁵, es decir, compuestos (I-k-2), se pueden preparar enlazando el grupo R¹ a P1 formando un enlace éster. En una realización, los grupos -OR⁵ se introducen en la última etapa de la síntesis de los compuestos (I) según se esboza en los siguientes esquemas de reacción, en donde G representa un grupo:



El compuesto intermedio (2a) se acoplar con la amina (2b) mediante una reacción de formación de amida tal como

5 cualquiera de los procesos para la formación de un enlace amida descritos en esta memoria en lo que sigue. En particular, (2a) se puede tratar con un agente de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonildiimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (comercialmente disponible como PyBOP®) en un disolvente tal como un éter, p. ej. THF, o un hidrocarburo halogenado, p. ej. diclorometano, cloroformo, dicloroetano, y se puede hacer reaccionar con la sulfonamida deseada (2b), preferiblemente después de reaccionar (2a) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (2a) con (2b) se realizan preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una trialkilamina tal como trietilamina o diisopropilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El compuesto intermedio (2a) también se puede convertir en una forma activada, p. ej. una forma activada de la fórmula general G-CO-Z, en donde Z representa halo, o el resto de un éster activo, p. ej. Z es un grupo arilo tal como fenoxi, p-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi y similares; o Z puede ser el resto de un anhídrido mixto. En una realización, G-CO-Z es un cloruro de ácido (G-CO-Cl) o un anhídrido de ácido mixto (G-CO-O-CO-R o G-CO-O-CO-OR, siendo R en este último caso, p. ej. alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, t-butilo, i-butilo o bencilo. La forma activada G-CO-Z se hace reaccionar con la sulfonamida (2b).

15 La activación del ácido carboxílico en (2a) según se describe en las reacciones anteriores puede conducir a una reacción de ciclación interna para formar un compuesto intermedio de azalactona de fórmula

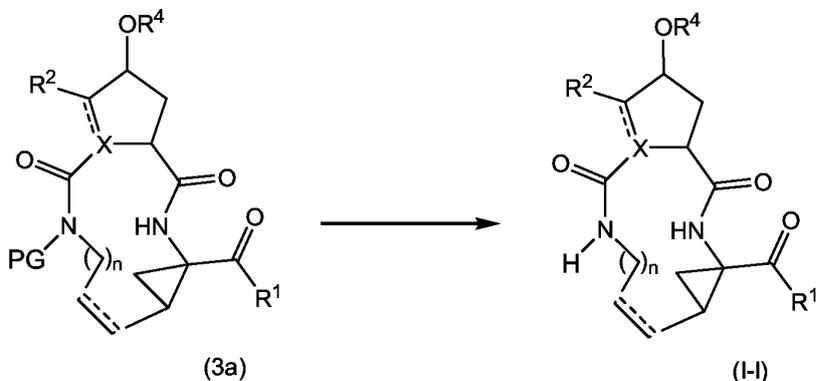


20 en donde X, R², R³, R⁴, n son como se especifican antes y en donde los centros estereogénicos pueden tener la configuración estereoquímica según se especifica arriba, por ejemplo tal como en (I-a) o (I-b). Los compuestos intermedios (2a-1) se pueden aislar a partir de la mezcla de reacción utilizando una metodología convencional, y el compuesto intermedio aislado (2a-1) se hace reaccionar luego con (2b), o la mezcla de reacción que contiene (2a-1) se puede hacer reaccionar adicionalmente con (2b) sin el aislamiento de (2a-1). En una realización, en que la reacción con el agente acoplamiento se realiza en un disolvente inmiscible en agua, la mezcla de reacción que contiene (2a-1) se puede lavar con agua o con agua de carácter ligeramente básico con el fin de separar todos los productos secundarios solubles en agua. La disolución lavada, así obtenida, se puede luego hacer reaccionar con (2b) sin etapas de purificación adicionales. El aislamiento de los compuestos intermedios (2a-1), por otra parte, puede proporcionar determinadas ventajas, debido a que el producto aislado, después de una purificación opcional ulterior, se puede hacer reaccionar con (2b), dando lugar a menos productos secundarios y a un tratamiento más fácil de la reacción.

35 El compuesto intermedio (2a) se puede acoplar con el alcohol (2c) mediante una reacción de formación de éster. Por ejemplo, (2a) y (2c) se hacen reaccionar juntos con la separación de agua ya sea físicamente, p. ej. mediante separación azeotrópica del agua, o químicamente, utilizando un agente deshidratante. El compuesto intermedio (2a) también se puede convertir en una forma activada G-CO-Z, tal como las formas activadas arriba mencionadas, y subsiguientemente se hace reaccionar con el alcohol (2c). Las reacciones formadoras de éster se realizan preferiblemente en presencia de una base tal como un carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino, p. ej. hidrógeno-carbonato de sodio o potasio, o una amina terciaria tal como las aminas mencionadas en esta memoria en relación con las reacciones de formación de amida, en particular una trialkilamina, p. ej. trietilamina. Disolventes que se pueden utilizar en las reacciones de formación de éster comprenden éteres tales como THF; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, CH₂Cl₂; hidrocarburos tales como tolueno; disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, DMA; y disolventes similares.

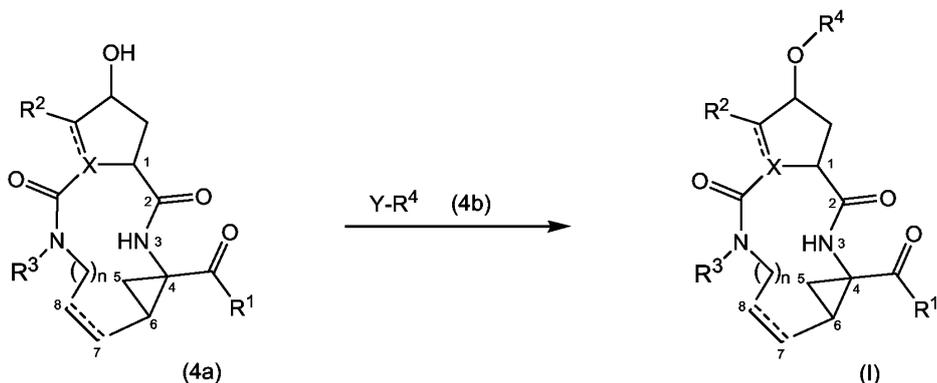
45 Los compuestos de fórmula (I), en donde R³ es hidrógeno, estando representados dichos compuestos por (I-1), también se pueden preparar mediante separación de un grupo protector PG, a partir de un correspondiente

compuesto intermedio protegido con nitrógeno (3a) tal como en el siguiente esquema de reacción. El grupo protector PG en particular es cualquiera de los grupos protectores de nitrógeno mencionados en esta memoria en lo que sigue y puede separarse utilizando procesos también mencionados en esta memoria en lo que sigue:



- 5 Los materiales de partida (3a) en la reacción anterior se pueden preparar siguiendo los procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero utilizando los compuestos intermedios en donde el grupo R³ es PG.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio (4a) con el compuesto intermedio (4b) según se esboza en el siguiente esquema de reacción, en donde los diversos radicales tienen los significados arriba especificados:



- 15 Y en (4b) representa hidroxilo o un grupo lábil LG tal como un haluro, p. ej. bromuro o cloruro, o un grupo arilsulfonilo, p. ej. mesilato, triflato o tosilato, y similares.

- 20 En una realización, la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de O-arilación e Y representa un grupo lábil. Esta reacción se puede realizar siguiendo los procesos descritos por E.M. Smith et al. (J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885). En particular, esta reacción se realiza en presencia de una base, preferiblemente una base fuerte, en un disolvente inerte a la reacción, p. ej. uno de los disolventes mencionados para la formación de un enlace amida.

- 25 En una realización particular, el material de partida (4a) se hace reaccionar con (4b) en presencia de una base que es lo suficientemente fuerte como para separar un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un álcali de un hidruro de metal alcalino tal como LiH o hidruro de sodio, o alcóxido de metal alcalino tal como metóxido o etóxido de sodio o potasio, *terc.*-butóxido de potasio, en un disolvente inerte en la reacción tal como un disolvente aprótico dipolar, p. ej. DMA, DMF y similares. El alcoholato resultante se hace reaccionar con el agente arilante (4b), en donde Y es un grupo lábil adecuado tal como se menciona antes. La conversión de (4a) en (I) utilizando este tipo de reacción de O-arilación, no cambia la configuración estereoquímica en el carbono que porta el grupo hidroxilo.

- 30 Alternativamente, la reacción de (4a) con (4b) también se puede realizar a través de 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 el tratamiento del compuesto intermedio (4a) con (4b), en donde Y es hidroxilo, en presencia

de trifenilfosfina y un agente activante tal como azocarboxilato de dialquilo, p. ej. azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similar. La reacción de Mitsunobu cambia la configuración estereoquímica en el carbono que porta el grupo hidroxilo.

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

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

15 Los bloques de construcción P1 y P3 se pueden enlazar a una secuencia P1-P3. Si se desea, se puede reducir el doble enlace que une P1 y P3. La secuencia P1-P3, así formada, ya esté o no reducida, se puede acoplar al bloque de construcción P2, y la secuencia P1-P3-P2, así formada, se puede ciclar subsiguientemente, formando un enlace amida.

20 Los bloques de construcción P1 y P3 en cualquiera de las estrategias previas se pueden enlazar a través de una formación de doble enlace, p. ej. mediante la reacción de metátesis de olefinas descrita aquí en lo que sigue, o una reacción de tipo Wittig. Si se desea, el doble enlace, así formado, se puede reducir, de manera similar a como se ha descrito antes para la conversión de (I-i) en (I-j). El doble enlace también se puede reducir en una fase 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 están enlazados por una formación de enlace amida, y P3 y P2 están enlazados mediante una formación carbamato o éster.

25 La cola P1' se puede unir al bloque de construcción P1 en cualquier fase 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.

30 Los bloques de construcción individuales se pueden preparar primero y subsiguientemente se pueden acoplar juntos o, alternativamente, los precursores de los bloques de construcción se pueden acoplar juntos y se pueden modificar en una fase posterior para formar la composición molecular deseada.

35 Las funcionalidades en cada uno de los bloques de construcción se pueden proteger para evitar reacciones secundarias.

40 La formación de enlaces amida, se puede llevar a cabo utilizando procesos convencionales tales como los utilizados para el acoplamiento de aminoácidos en la síntesis de péptidos. Esta última implica el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de un reaccionante con un grupo amino del otro reaccionante para formar un enlace amida de unión. La formación del enlace amida se puede realizar haciendo reaccionar los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento, o convirtiendo la funcionalidad carboxilo en una forma activa tal como un éster activo, anhídrido mixto o cloruro o bromuro de ácido carboxílico. Descripciones generales de reacciones de acoplamiento de este tipo y los reactivos utilizados en ellas se pueden encontrar en libros de texto generales de la química de péptidos, por ejemplo. M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2ª rev. ed., editorial Springer, Berlín, Alemania (1993).

45 Ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlace amida incluyen el método de la azida, el método del anhídrido mixto de ácido carbónico-carboxílico (cloroformiato de isobutilo), el método de la carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o carbodiimida soluble en agua tal como *N*-etil-*N'*[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), el método del éster activo (p. ej. *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, *N*-hidroxisuccínico-imido y ésteres similares), el método K del reactivo de Woodward, el método de 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N'*-carbonildiimidazol), los métodos de reactivos de fósforo o de oxidación-reducción. Algunos de estos métodos se pueden mejorar añadiendo catalizadores adecuados, p. ej. en el método de la carbodimida 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-

azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento se pueden realizar en disolución (fase líquida) o en fase sólida.

5 Una formación de enlace amida preferida se realiza empleando *N*-etiloxicarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o *N*-isobutiloxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). A diferencia del proceso del anhídrido clásico, EEDQ e IIDQ no requieren temperaturas de reacción bases ni bajas. Típicamente, el proceso implica hacer reaccionar cantidades equimolares de los componentes carboxilo y amina en un disolvente orgánico (se puede utilizar una amplia diversidad de disolventes). Después se añade EEDQ o IIDQ en exceso y la mezcla se deja agitar a la temperatura ambiente.

10 Las reacciones de acoplamiento se realizan preferiblemente en un disolvente inerte tal como hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, cloroformo, disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres tales como tetrahidrofurano (THF).

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

20 Los grupos funcionales en los bloques de construcción que están enlazados juntos se pueden proteger para evitar la formación de enlaces indeseados. Grupos protectores apropiados que se pueden utilizar se listan, por ejemplo, en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1987).

25 Los grupos carboxilo se pueden proteger en forma de un éster que se puede escindir para dar el ácido carboxílico. Grupos protectores que se pueden utilizar incluyen 1) ésteres alquílicos tales como metílico, trimetilsilílico y *terc.*-butílico; 2) ésteres arilalquílicos tales como bencilico y bencilico sustituido; o 3) ésteres que se pueden escindir mediante una base suave o por medios reductores suaves tales como ésteres tricloroetilico y fenacílico.

30 Grupos amino se pueden proteger mediante una diversidad de grupos *N*-protectores tales como:
 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),
 35 etoxicarbonilo, diisopropilmetoxi-carbonilo y aliloxicarbonilo;
 4) grupos alquil-carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo;
 5) grupos alquilo tales como trifenilmetilo, bencilo o bencilo sustituido tal como 4-metoxibencilo;
 6) trialquilsililo tal como trimetilsililo o *t*-Bu dimetilsililo; y
 40 7) grupos con contenido en tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo. Grupos protectores amino interesantes son Boc y Fmoc.

Preferiblemente, el grupo protector amino se escinde antes de la siguiente etapa de acoplamiento. La separación de grupos *N*-protectores se puede realizar siguiendo procesos conocidos en la técnica. Cuando se utiliza 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 luego ya sea antes del acoplamiento o in situ con disoluciones de carácter básico tales como tampones acuosos, o aminas terciarias en diclorometano o acetonitrilo o dimetilformamida. Cuando se utiliza el grupo Fmoc, los reactivos de elección son piperidina o piperidina sustituida en dimetilformamida, pero se puede utilizar cualquier amina secundaria. La desprotección se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente, habitualmente en torno a 15-25°C o 20-22°C.

55 Otros grupos funcionales que pueden interferir en las reacciones de acoplamiento de los bloques de construcción también pueden estar protegidos. Por ejemplo, grupos hidroxilo pueden estar protegidos como bencilo- o bencilo sustituido-éteres, p. ej. 4-metoxibencil-éter, ésteres benzoílico o benzoílicos sustituidos, p. ej. éster 4-nitrobenzoílico o con grupos trialquilsililo (p. ej. trimetilsililo o *terc.*-butildimetilsililo).

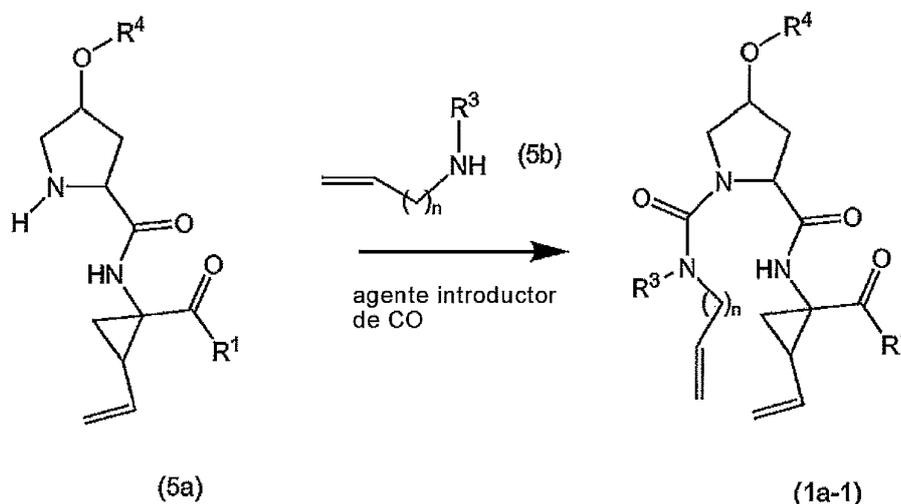
Grupos amino adicionales se pueden proteger por grupos protectores que se pueden escindir selectivamente. Por ejemplo, cuando se utiliza Boc como el grupo protector de α -amino, son adecuados los siguientes grupos

protectores de cadena lateral: restos p-toluenosulfonilo (tosilo) se pueden utilizar para proteger grupos amino adicionales; bencil (Bn)-éteres se pueden utilizar para proteger grupos hidroxilo; y ésteres bencílicos se pueden utilizar para proteger grupos carboxilo adicionales. O cuando se elige Fmoc para la protección α -amino, habitualmente son aceptables grupos protectores basados en *terc.*-butilo. Por ejemplo, Boc se puede utilizar para grupos amino adicionales; *terc.*-butil-éteres para grupos hidroxilo; y ésteres *terc.*-butílicos para grupos carboxilo adicionales.

Cualquiera de los grupos protectores se puede separar en cualquier etapa del proceso de síntesis, pero preferiblemente los grupos protectores de cualquiera de las funcionalidades no implicadas en las etapas de reacción se separan después de completarse la formación del macrociclo.

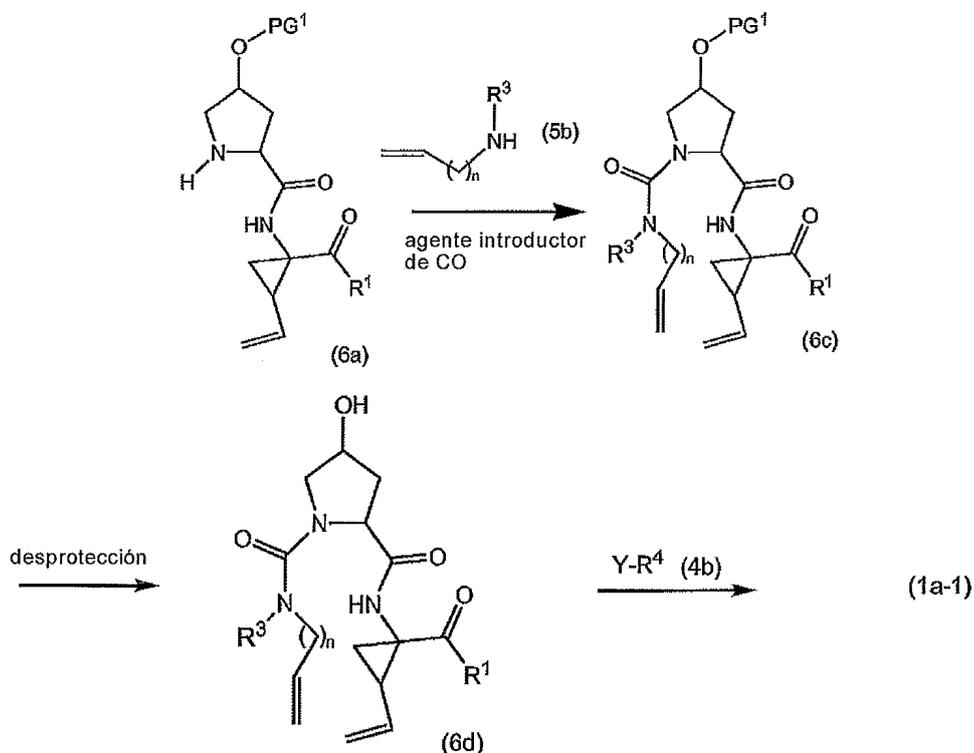
La separación de los grupos protectores se puede realizar de cualquier manera que venga dictaminada por la elección de grupos protectores, maneras que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

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



Agentes introductores de carbonilo (CO) incluyen fosgeno, o derivados de fosgeno tales como carbonildiimidazol (CDI), y similares. En una realización, (5a) se hace reaccionar con el agente introductor de CO en presencia de una base adecuada y un disolvente, que pueden ser las bases y los disolventes utilizados en las reacciones de formación de amida según se describe arriba. En una realización particular, la base es un hidrógeno-carbonato, p. ej. NaHCO_3 , o una amina terciaria tal como trietilamina y similares, y el disolvente es un éter o hidrocarburo halogenado, p. ej. THF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 y similares. Después de ello, se añade la amina (5b), obteniéndose con ello los compuestos intermedios (1a-1) como en el esquema anterior. Una vía alternativa que utiliza condiciones de reacción similares implica hacer reaccionar primero el agente introductor de CO con la alquenamina (5b) y hacer reaccionar luego el compuesto intermedio así formado con (5a).

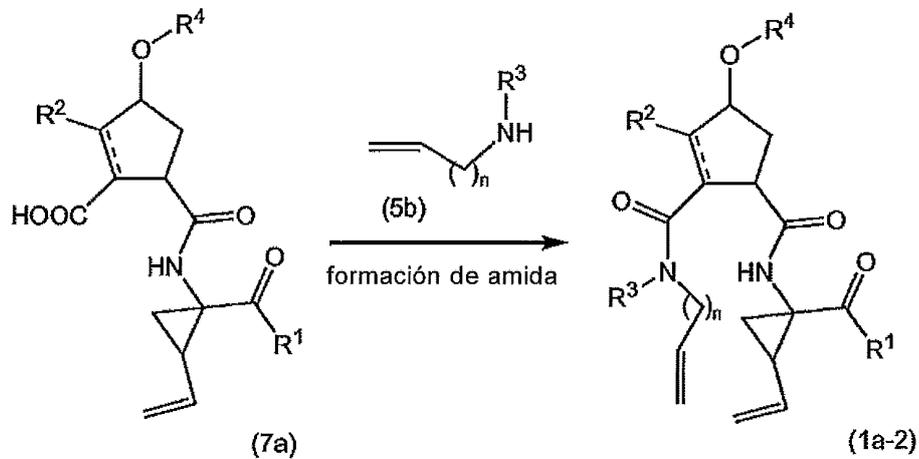
Los compuestos intermedios (1a-1) se pueden preparar alternativamente como sigue:



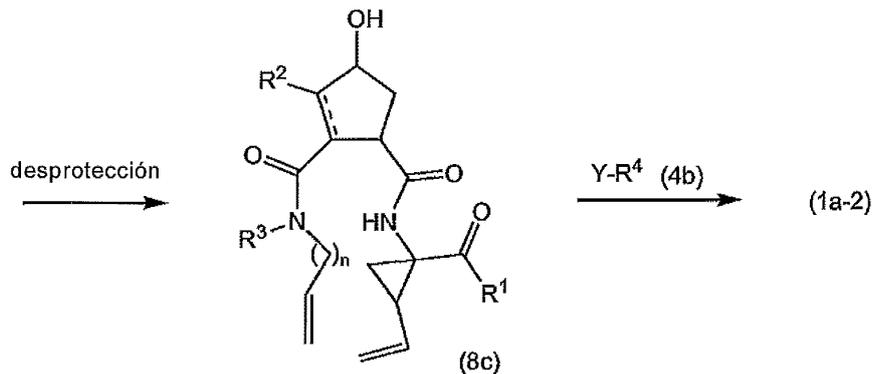
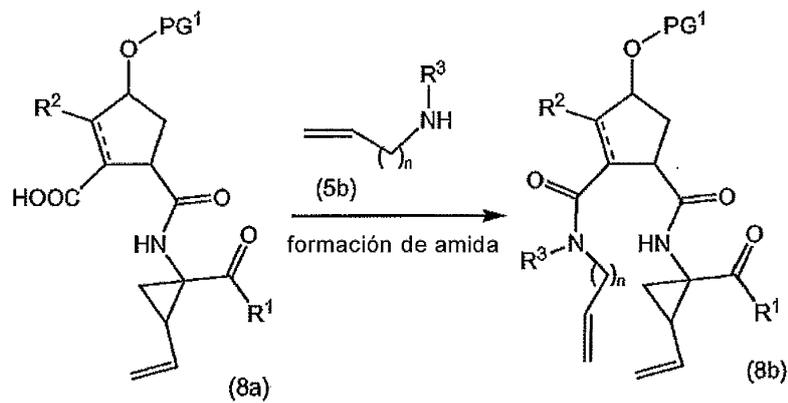
PG¹ es un grupo protector de O que puede ser cualquiera de los grupos mencionados en esta memoria y, en particular, es un grupo benzoilo o benzoilo sustituido tal como 4-nitrobenzoilo. En este último caso, este grupo se puede separar mediante reacción con un hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), en particular en que PG¹ 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.

Compuestos intermedios (6a) se hacen reaccionar con (5b) en presencia de un grupo introductor de carbonilo, de manera similar a como se ha descrito arriba, y esta reacción proporciona los compuestos intermedios (6c). Éstos se desprotegen, en particular utilizando las condiciones de reacción arriba mencionadas. El alcohol (6d) resultante se hace reaccionar con los compuestos intermedios (4b) según se describe arriba para la reacción de (4a) con (4b), y esta reacción resulta en los compuestos intermedios (1a-1).

Los compuestos intermedios de fórmula (1a) en donde X es C, estando dichos compuestos intermedios representados por la fórmula (1a-2) se pueden preparar por una reacción de formación de amida partiendo de compuestos intermedios (7a) que se hacen reaccionar con una amina (5b) tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción, utilizando condiciones de reacción para preparar amidas tales como las que se describen arriba.

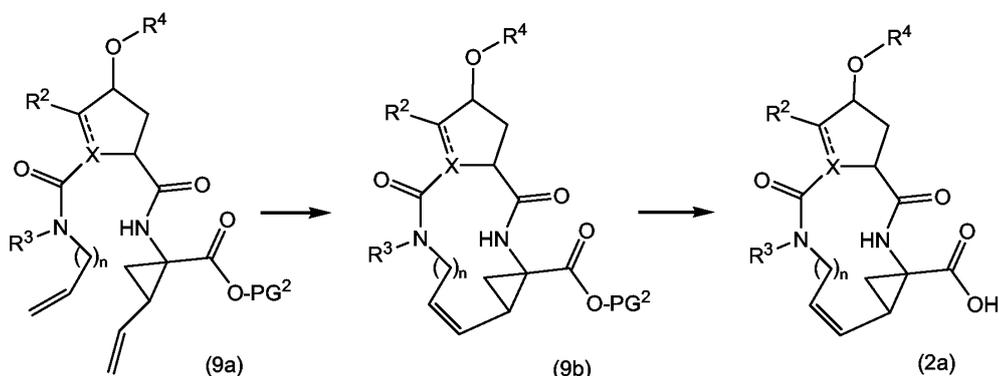


Los compuestos intermedios (1a-1) se pueden preparar, alternativamente, como sigue:



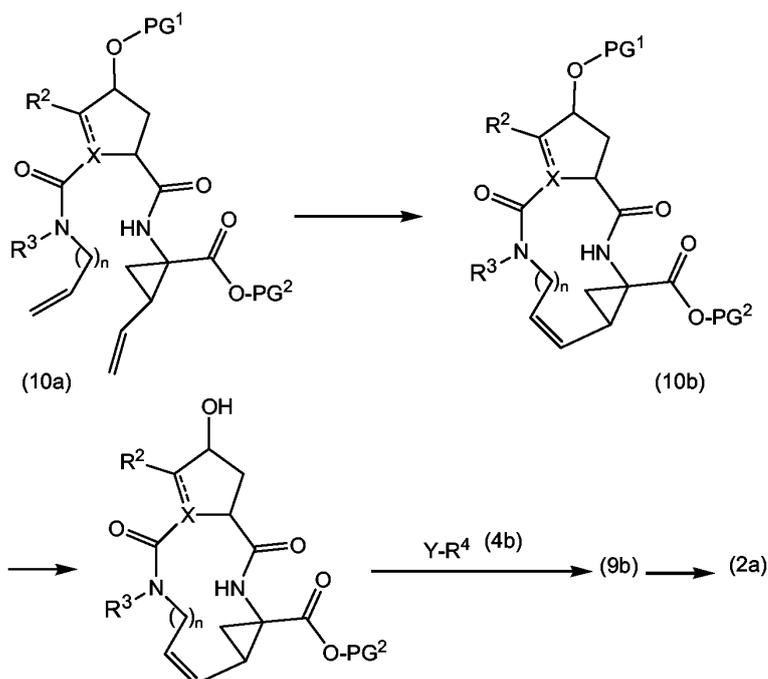
5 PG¹ es un grupo protector de O según se describe arriba. Se pueden utilizar las mismas condiciones de reacción que las descritas arriba: formación de amida según se describe arriba, separación de PG¹ como en la descripción de los grupos protectores e introducción de R⁴ como en las reacciones de (4a) con los reactivos (4b).

10 Los compuestos intermedios de fórmula (2a) se pueden preparar ciclando primero la amida abierta (9a) para formar un éster macrocíclico (9b) el cual, a su vez, se convierte en (2a) como sigue:



PG² es un grupo protector de carboxilo, p. ej. uno de los grupos protectores de carboxilo arriba mencionados, en particular un éster alquílico C₁₋₄ o bencílico, p. ej. un éster metílico, etílico o t-butílico. La reacción de (9a) para dar (9b) es una reacción de metátesis y se realiza según se describe arriba. El grupo PG² se separa siguiendo procesos también descritos arriba. En los casos en que PG¹ es un éster alquílico C₁₋₄, éste se separa mediante hidrólisis alcalina, p. ej. con NaOH o, preferiblemente, LiOH en un disolvente acuoso, p. ej. una mezcla de alcohol C₁₋₄/agua. Un grupo bencilo se puede separar mediante hidrogenación catalítica.

En una síntesis alternativa, los compuestos intermedios (2a) se pueden preparar como sigue:

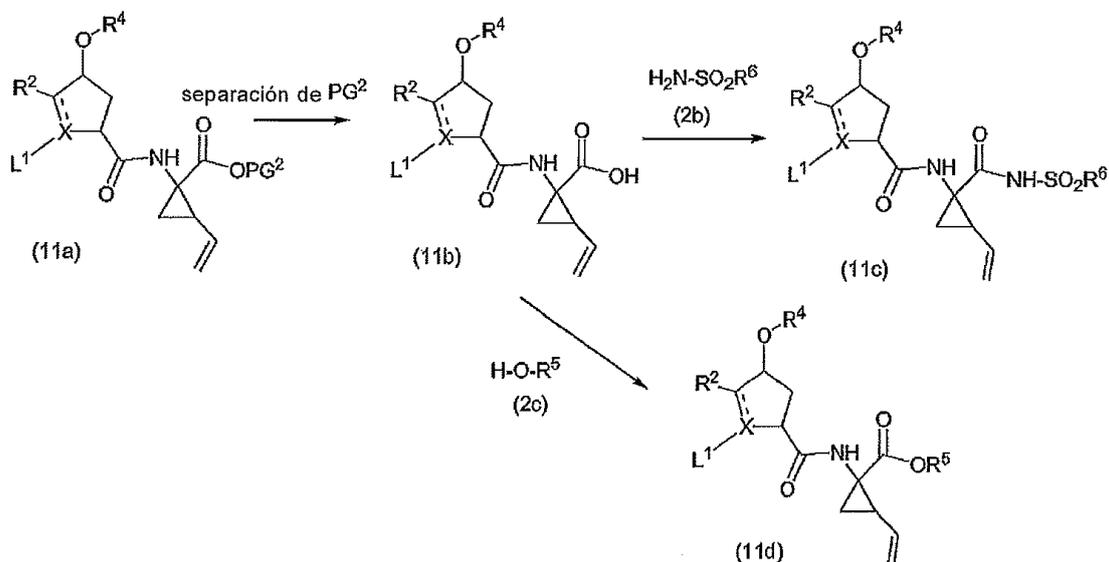


El grupo PG¹ se selecciona de modo que sea selectivamente escindible en PG². PG² puede ser, p. ej., ésteres metílico o etílico que se pueden separar mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso PG¹ es, p. ej., t-butilo o bencilo. PG² puede ser ésteres t-butílicos, separables bajo condiciones de carácter débilmente ácido, o PG¹ puede ser ésteres bencílicos separables con ácidos fuertes o mediante hidrogenación catalítica, en estos dos últimos casos PG¹ es, p. ej., un éster benzoico tal como un éster 4-nitrobenzoico.

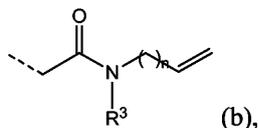
Primeramente, los compuestos intermedios (10a) se ciclan para formar los ésteres macrocíclicos (10b), estos últimos se desprotegen mediante separación del grupo PG¹ para dar (10c) que luego se hacen reaccionar con los compuestos intermedios (4b) seguido de la separación del grupo protector de carboxilo PG². La ciclación, desprotección de PG¹ y PG² y el acoplamiento con (4b) son como se describen arriba.

Los grupos R^1 se pueden introducir en cualquier fase de la síntesis, ya sea como la última etapa según se describe arriba, o en una etapa más temprana, antes de la formación del macrociclo. En el siguiente esquema, siendo los grupos R^1 , $NH-SO_2R^6$ u $-OR^5$ (que son como se especifican arriba) se introducen:

5



En el esquema anterior, PG^2 es como se define arriba y L^1 es un grupo P3



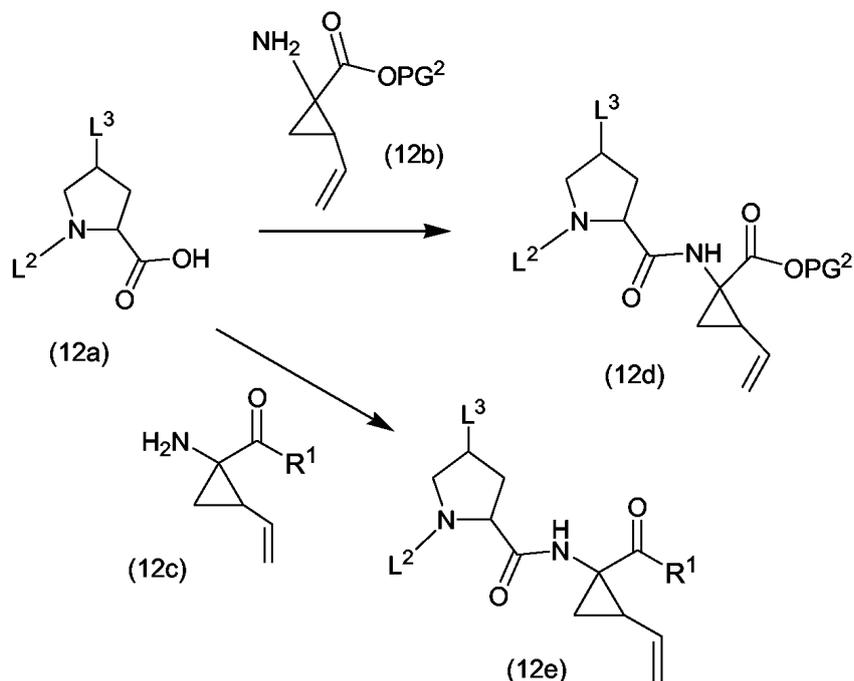
10 en donde n y R^3 son como se definen arriba y en donde X es N , L^1 también puede ser un grupo protector de nitrógeno (PG , según se define arriba), y en que X es C , L^1 también puede ser un grupo $-COOPG^{2a}$, en donde el grupo PG^{2a} es un grupo protector de carboxilo similar a PG^2 , pero en donde PG^{2a} es selectivamente escindible en PG^2 . En una realización, PG^{2a} es *t*-butilo y PG^2 es metilo o etilo.

15 Los compuestos intermedios (11c) y (11d), en donde L^1 representa un grupo (b), corresponden a los compuestos intermedios (1a) y se pueden procesar adicionalmente según se especifica arriba.

Acoplamiento de bloques de construcción P1 y P2

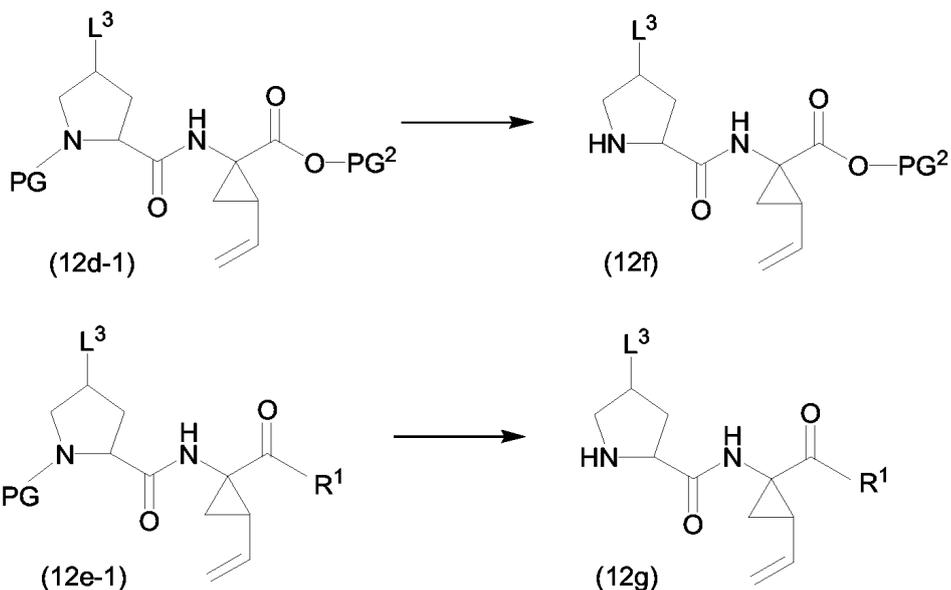
20 Los bloques de construcción P1 y P2 se enlazan utilizando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos arriba descritos. El bloque de construcción P1 puede tener un grupo protector de carboxilo PG^2 (como en (12b)) o puede estar ya enlazado al grupo P1' (como en (12c)). L^2 es un grupo protector de N (PG) o un grupo (b), como se especifica arriba. L^3 es hidroxilo, $-OPG^1$ o un grupo $-OR^4$ como se especifica arriba. Cuando en cualquiera de los siguientes esquemas de reacción L^3 es hidroxilo, antes de cada una de las etapas de reacción puede ser protegido como un grupo $-OPG^1$ y, si se desea, subsiguientemente se desprotege de nuevo a una función hidroxilo libre. De manera similar a como se describe arriba, la función hidroxilo se puede convertir en un grupo $-OR^4$.

25



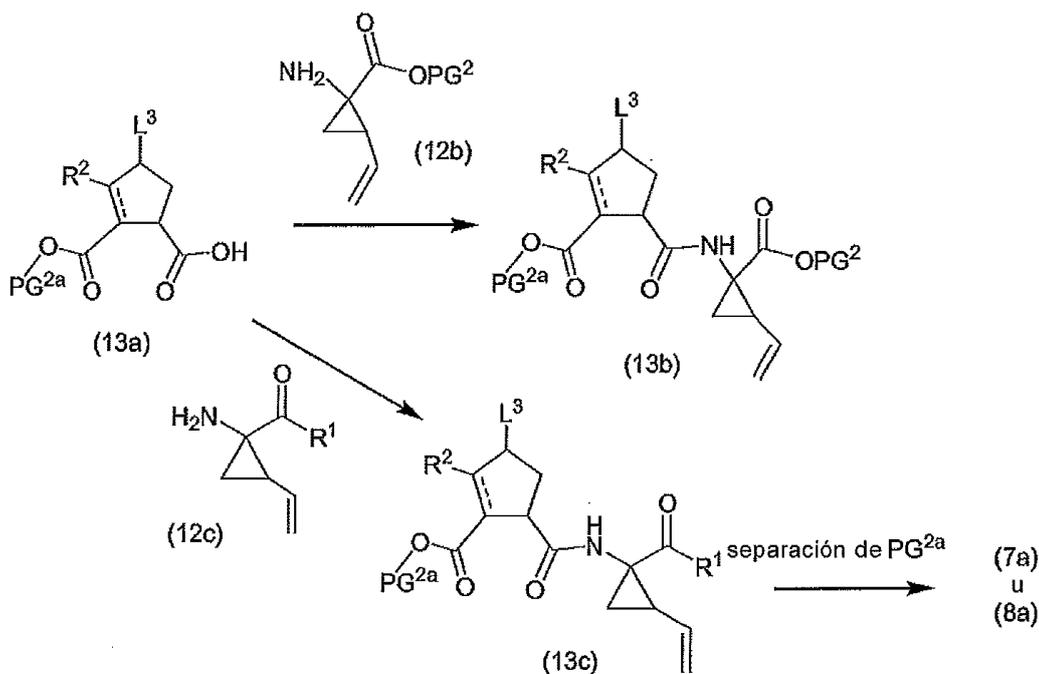
En el proceso del esquema anterior, un ciclopropil aminoácido (12b) o (12c) se acopla a la función ácido del bloque de construcción P2 (12a) con la formación de un enlace amida, siguiendo los procesos arriba descritos. Se obtienen los compuestos intermedios (12d) o (12e). Cuando en el último L² es un grupo (b), los productos resultantes son secuencias P3-P2-P1 que abarcan algunos de los compuestos intermedios (11c) o (11d) en el esquema de reacción anterior. La separación del grupo protector de ácido en (12d), utilizando las condiciones apropiadas para el grupo protector utilizado, seguida de acoplamiento con una amina H₂N-SO₂R⁶ (2b) o con HOR⁵ (2c) como se describe arriba, de nuevo proporciona los compuestos intermedios (12e), en donde -COR¹ son grupos amida o éster. En los casos en los que L² sea un grupo protector de N, éste se puede separar proporcionando los compuestos intermedios (5a) o (6a). En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC y PG² es metilo o etilo. Cuando, adicionalmente, L³ es hidroxilo, el material de partida (12a) es Boc-L-hidroxiprolina. En una realización particular, PG es BOC, PG² es metilo o etilo y L³ es -O-R⁴.

En una realización, L² es un grupo (b) y estas reacciones implican el acoplamiento de P1 a P2-P3, lo que resulta en los compuestos intermedios (1a-1) o (1a) arriba mencionados. En otra realización, L² es un grupo protector de N PG, que es como se especifica arriba, y los resultados de la reacción de acoplamiento en los compuestos intermedios (12d-1) o (12e-1), de los que el grupo PG se puede separar, utilizando las condiciones de reacción arriba mencionadas, obteniéndose los compuestos intermedios (12-f) o, respectivamente, (12g), que abarcan los compuestos intermedios (5a) y (6a) según se especifica arriba:



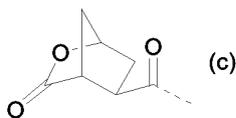
En una realización, el grupo L^3 en los esquemas anteriores representa un grupo $-O-PG^1$ que puede introducirse en un material de partida (12a), en donde L^3 es hidroxilo. En este caso, PG^1 se elige de manera que sea selectivamente escindible en el grupo L^2 que es PG.

5 De una manera similar, bloques de construcción P2, en donde X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, se pueden enlazar a bloques de construcción P1 como se indica en el siguiente esquema, en donde R^1 , R^2 , L^3 son como se especificó arriba y PG^2 y PG^{2a} son grupos protectores de carboxilo. PG^{2a} se elige típicamente de manera que sea selectivamente escindible en el grupo PG^2 . La separación del grupo PG^{2a} en (13c) proporciona los compuestos intermedios (7a) u (8a), que pueden hacerse reaccionar con (5b) como se describe arriba.

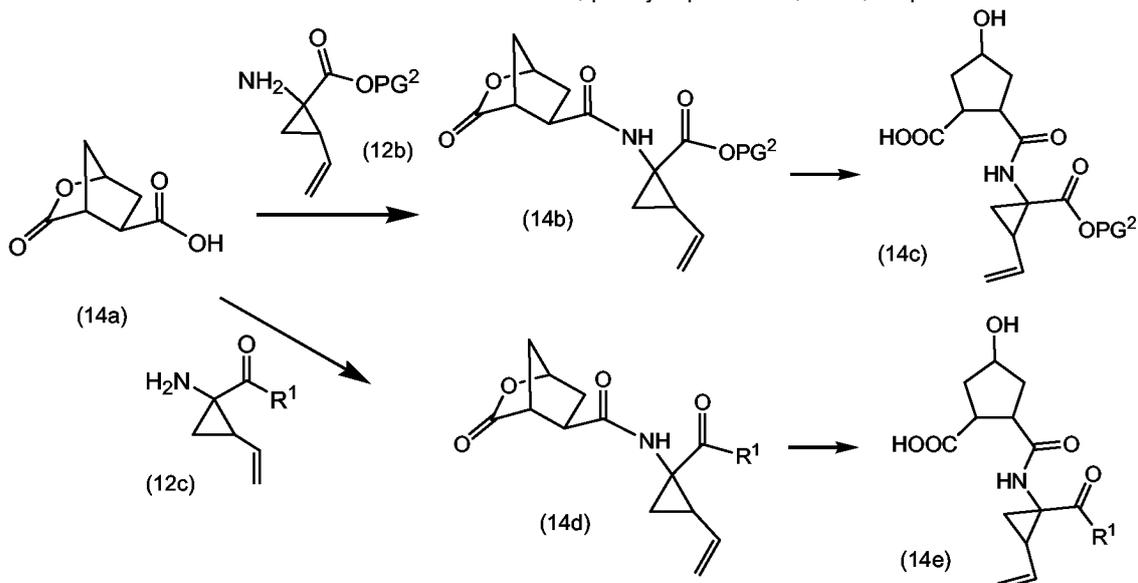


En una realización particular, en los casos en que X sea C, R^2 sea H, y en los casos en que X y el carbono que porta R^2 estén unidos por un enlace sencillo (siendo P2 un resto ciclopentano), PG^{2a} y L^3 tomados juntos forman un enlace y el bloque de construcción P2 está representado por la fórmula:

15



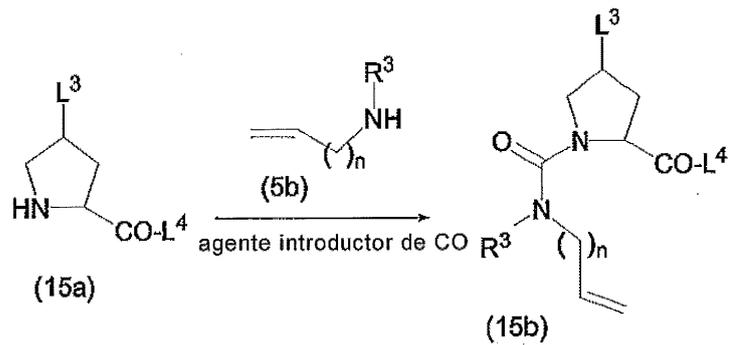
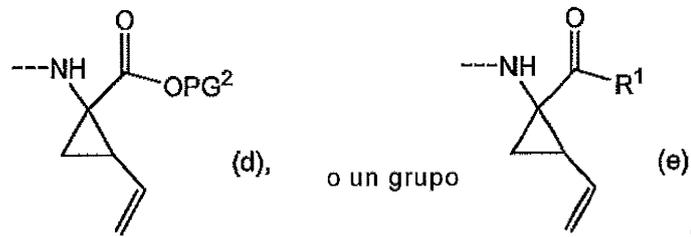
5 Ácido bicíclico (14a) se hace reaccionar con (12b) o (12c) de manera similar a la descrita anteriormente para (14b) y (14c), respectivamente, en donde la lactona se abre para dar compuestos intermedios (14c) y (14e). Las lactonas se pueden abrir utilizando procesos de hidrólisis de éster, por ejemplo utilizando las condiciones de reacción descritas anteriormente para la separación alcalina de un grupo PG^1 en (9b), en particular, utilizando condiciones de carácter básico tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo NaOH, KOH, en particular LiOH.



10 Los compuestos intermedios (14c) y (14e) se pueden procesar ulteriormente como se describe aquí en lo que sigue.

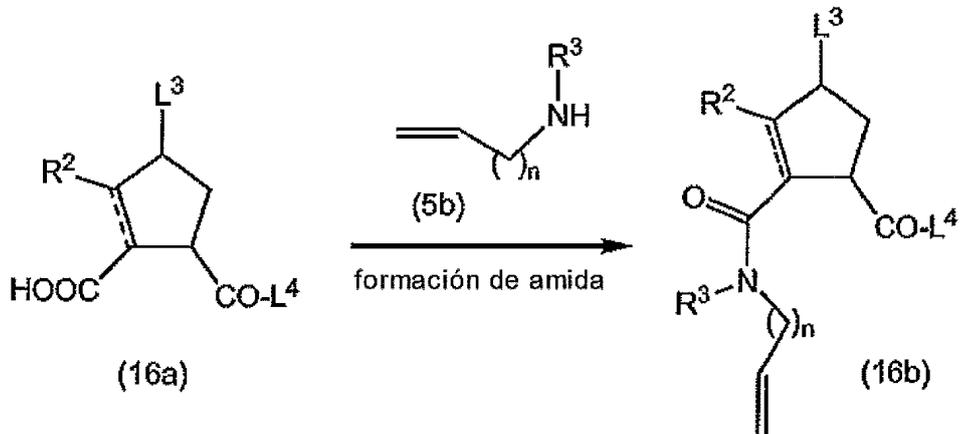
Acoplamiento de bloques de construcción P3 y P2

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

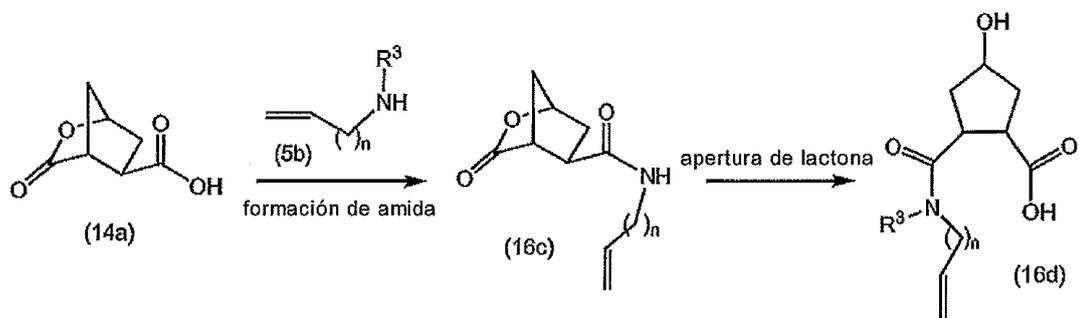


En una realización L^4 en (15a) es un grupo $-OPG^2$, el grupo PG^2 puede ser separado y el ácido resultante se puede acoplar con ciclopentil aminoácidos (12a) o (12b), proporcionando los compuestos intermedios (12d) o (12e), en donde L^2 es un radical (d) o (e).

5 Un proceso general para el acoplamiento de los bloques P3 con un bloque P2 o con un bloque P2-P1, en donde el P2 es un ciclopentano o ciclopenteno se muestra en el siguiente esquema. L^3 y L^4 son como se especificó arriba.



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



5 Lactona bicíclica (14a) se hace reaccionar con (5b) en una reacción de formación de amida para dar la amida (16c) en la que se abre el puente lactona para dar (16d). Las condiciones de reacción para la formación de amida y reacciones de apertura de la lactona son como se describió arriba o aquí en lo que sigue. El compuesto intermedio (16d), a su vez, puede ser acoplado a un grupo P1 tal como se describió arriba.

10 Las reacciones en los esquemas anteriores se llevan a cabo utilizando los mismos procesos que los descritos anteriormente para las reacciones de (5a), (7a) u (8a) con (5b) y, en particular, las reacciones anteriores, en donde L^4 es un grupo (d) o (e), corresponden a las reacciones de (5a), (7a) u (8a) con (5b), como se describió arriba.

Los bloques de construcción P1, P1', P2 y P3, utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar a partir de compuestos intermedios conocidos en la técnica. Un cierto número de tales síntesis se describen a continuación con más detalle.

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

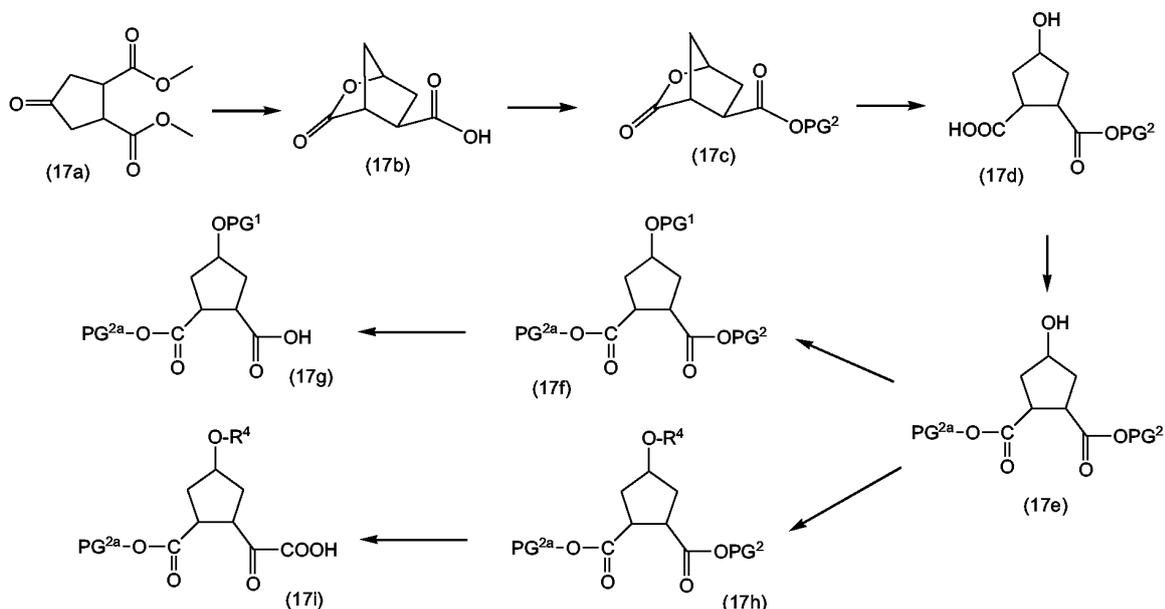
20 Las funcionalidades de cada uno de los bloques de construcción pueden ser protegidas para evitar reacciones secundarias.

Síntesis de bloques de construcción P2

25 Los bloques de construcción P2 contienen un resto pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno sustituido con un grupo $-OR^4$.

Bloques de construcción P2 que contienen un resto pirrolidina se pueden derivar de hidroxiprolina disponible comercialmente.

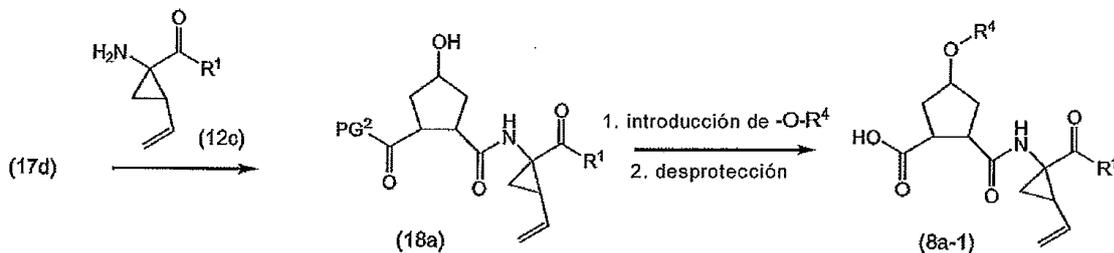
30 La preparación de bloques de construcción P2 que contienen un anillo de ciclopentano se puede realizar como se muestra en el esquema siguiente.



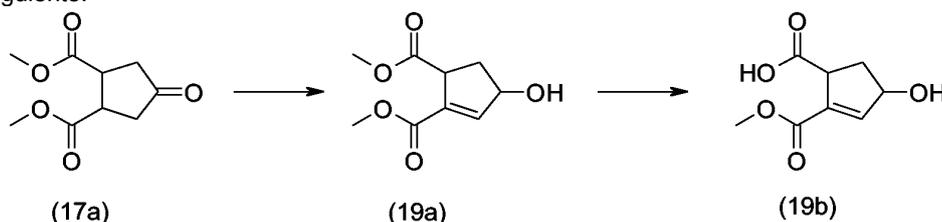
El ácido bicíclico (17b) se puede preparar, por ejemplo, a partir de 3,4-bis (metoxicarbonil)-ciclopentanona (17a), según se describe por Rosenquist et al. en *Acta Chem. Scand.* 46 (1992) 1127-1129. Una primera etapa en este proceso implica la reducción del grupo ceto con un agente reductor como borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol, seguido de hidrólisis de los ésteres y finalmente cierre del anillo para formar la lactona bicíclica (17b) utilizando procesos de formación de lactona, en particular mediante el uso de anhídrido acético en presencia de una base débil tal como piridina. La funcionalidad ácido carboxílico en (17b) puede entonces ser protegida mediante la introducción de un grupo protector de carboxilo adecuado, tal como un grupo PG^2 , que es como se especifica arriba, proporcionando así éster bicíclico (17c). El grupo PG^2 , en particular, es lábil frente a los 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-*terc.*-butilo en presencia de una base tal como un amina terciaria tal como dimetilamino-piridina o trietilamina en un disolvente tal como diclorometano. la apertura de la lactona de (17c) utilizando las condiciones de reacción arriba descritas, en particular con hidróxido de litio, se obtiene el ácido (17d), que se puede utilizar adicionalmente en reacciones de acoplamiento con bloques de construcción P1. El ácido libre en (17d) también se puede proteger, preferiblemente con un grupo protector de ácido PG^{2a} que es selectivamente escindible para dar PG^2 , y la función hidroxil se puede convertir en un grupo $-OPG^1$ o en un grupo $-O-R^4$. Los productos obtenidos después de la separación del grupo PG^2 son compuestos intermedios (17g) y (17i) que corresponden a los compuestos intermedios (13a) o (16a) especificados arriba.

Los compuestos intermedios con estereoquímica específica se pueden preparar mediante la resolución de los compuestos intermedios en la secuencia de reacción anterior. Por ejemplo, (17b) se puede resolver siguiendo procesos conocidos en la técnica, por ejemplo por la acción de la forma de sal con una base ópticamente activa o por cromatografía quiral, y los estereoisómeros resultantes pueden procesarse adicionalmente tal como se describe arriba. Los grupos OH y COOH en (17d) están en posición *cis*. Análogos *trans* se pueden preparar invirtiendo la estereoquímica en el carbono que porta la función OH mediante el uso de reactivos específicos en las reacciones que introducen OPG^1 u $O-R^4$ que invierten la estereoquímica tales como, p. ej., aplicando una reacción de Mitsunobu.

En una realización, los compuestos intermedios (17d) están acoplados a bloques P1 (12b) o (12c), reacciones de acoplamiento que corresponden al acoplamiento de (13a) o (16a) con los mismos bloques P1, utilizando las mismas condiciones. La subsiguiente introducción de un sustituyente $-O-R^4$ tal como se describió arriba, seguido de la separación del grupo de protección de ácido PG^{2a} proporciona compuestos intermedios (8a-1), que son una subclase de los compuestos intermedios (7a), o parte de los compuestos intermedios (16a). Los productos de reacción de la separación de PG^2 se pueden acoplar adicionalmente a un bloque de construcción P3. En una forma de realización, PG^2 en (17d) es t-butilo que puede separarse en condiciones de carácter ácido, p. ej. con ácido trifluoroacético.

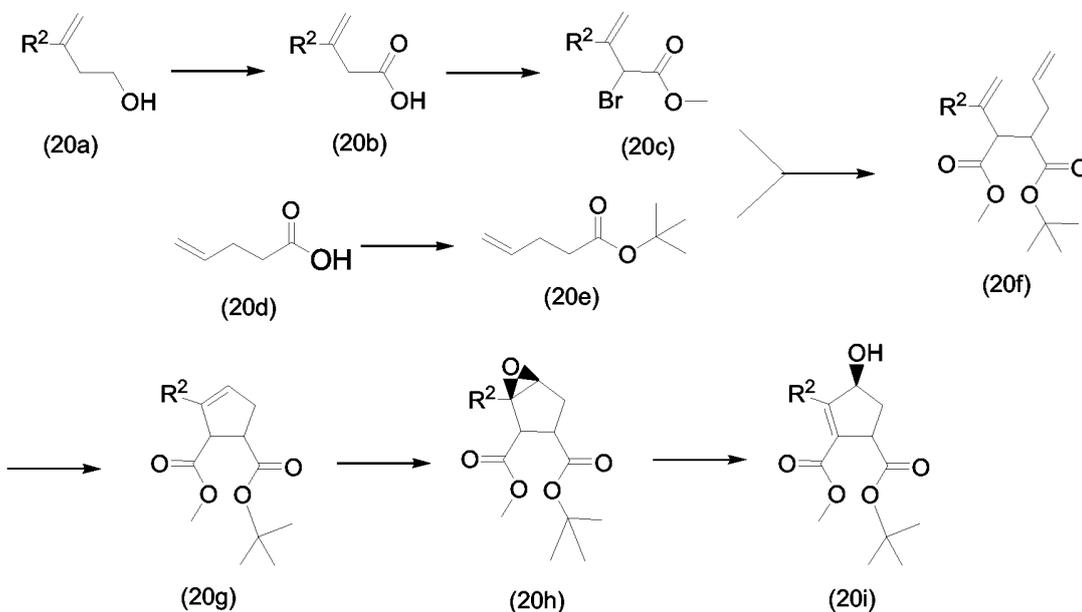


Un bloque de construcción P2 insaturado, es decir, un anillo de ciclopenteno, se puede preparar como se ilustra en el esquema siguiente.



5 Una reacción de bromación-eliminación de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona (17a) tal como se describe por Dolby et al. en J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285, seguido de reducción de la funcionalidad ceto con un agente reductor tal como borohidruro de sodio, proporciona el ciclopentenol (19a). Una hidrólisis de éster selectiva
10 utilizando, por ejemplo, hidróxido de litio en un disolvente tal como una mezcla de dioxano y agua, proporciona el ciclopentenol sustituido con hidroxí monoéster (19b).

Un bloque de construcción P2 insaturado, en donde R² también puede ser distinto de hidrógeno, se puede preparar como se muestra en el esquema siguiente.



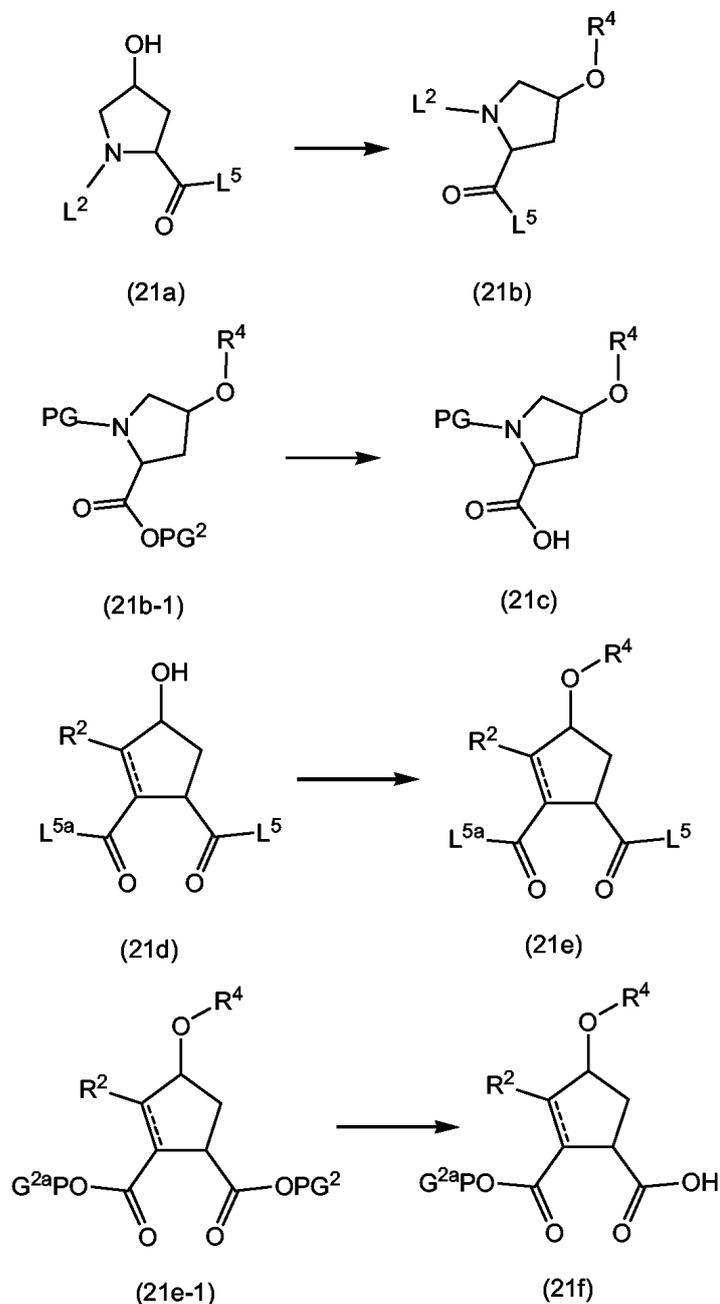
15 La oxidación de 3-metil-3-buten-1-ol (20a) comercialmente disponible, en particular mediante un agente oxidante tal como clorocromato de piridinio, proporciona (20b), que se convierte en el éster metílico correspondiente, p. ej. mediante tratamiento con cloruro de acetilo en metanol, seguido de una reacción de bromación con bromo, produciendo el éster de α -bromo (20c). Este último puede entonces ser condensado con el éster alquénico (20e),
20 obtenido a partir de (20d) mediante una reacción de formación de éster. El éster en (20e) es preferiblemente un éster *t*-butílico que se puede preparar a partir del ácido correspondiente (20d) comercialmente disponible, p. ej. mediante tratamiento con dicarbonato de di-*tert.*-butilo en presencia de una base tal como dimetilaminopiridina. El

compuesto intermedio (20e) se trata con una base tal como diisopropilamido de litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, y se hace reaccionar con (20c) para dar el diéster alquénico (20f). La ciclación de (20f) mediante una reacción de metátesis de olefinas, realizada como se ha descrito arriba, proporciona el derivado de ciclopenteno (20g). La epoxidación estereoselectiva de (20g) se puede llevar a cabo utilizando el método de epoxidación asimétrica de Jacobsen para obtener el epóxido (20h). Finalmente, una reacción de apertura del epóxido en condiciones de carácter básico, 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 doble enlace en el compuesto intermedio (20i) se puede reducir, por ejemplo por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador tal como paladio sobre carbono, proporcionando el compuesto de ciclopentano correspondiente. El éster t-butílico se puede separar al ácido correspondiente, que subsiguientemente se acopla a un bloque de construcción P1.

El grupo $-O-R^4$ se puede introducir en los anillos de pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno en cualquier etapa conveniente de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Una estrategia consiste en introducir primero el grupo $-O-R^4$ en los citados anillos y, subsiguientemente, añadir los otros bloques de construcción deseados, es decir, P1 (opcionalmente con la cola de P1') y P3, seguido de la formación del macrociclo. Otra estrategia consiste en acoplar los bloques de construcción P2, que no portan sustituyente $-O-R^4$ alguno, con cada uno de P1 y P3, y agregar el grupo $-O-R^4$, ya sea antes o después de la formación del macrociclo. En este último proceso, los restos P2 tienen un grupo hidroxilo, que puede estar protegido por un grupo protector de hidroxilo PG^1 .

Grupos R^4 se pueden introducir en bloques de construcción P2 haciendo reaccionar compuestos intermedios hidroxilo-sustituídos (21a) o (21b) con los compuestos intermedios (4b) de manera similar a la descrita arriba para la síntesis de (I) a partir de (4a). Estas reacciones se representan en los esquemas que figuran a continuación, en donde L^2 es como se especifica arriba y L^5 y L^{5a} , independientemente uno de otro, representan hidroxilo, un grupo protector de carboxilo $-OPG^2$ u $-OPG^{2a}$, o L^5 también puede representar un grupo P1 tal como un grupo (d) o (e) como se especifica arriba, o L^{5a} también puede representar un grupo P3 tal como un grupo (b) según se especifica arriba. Los grupos PG^2 y PG^{2a} son como se especificó arriba. Cuando los grupos L^5 y L^{5a} son PG^2 o PG^{2a} , se eligen de manera que cada uno de los grupos sea selectivamente escindible hacia el otro. Por ejemplo, uno de L^5 y L^{5a} puede ser un grupo metilo o etilo y el otro un grupo bencilo o t-butilo.

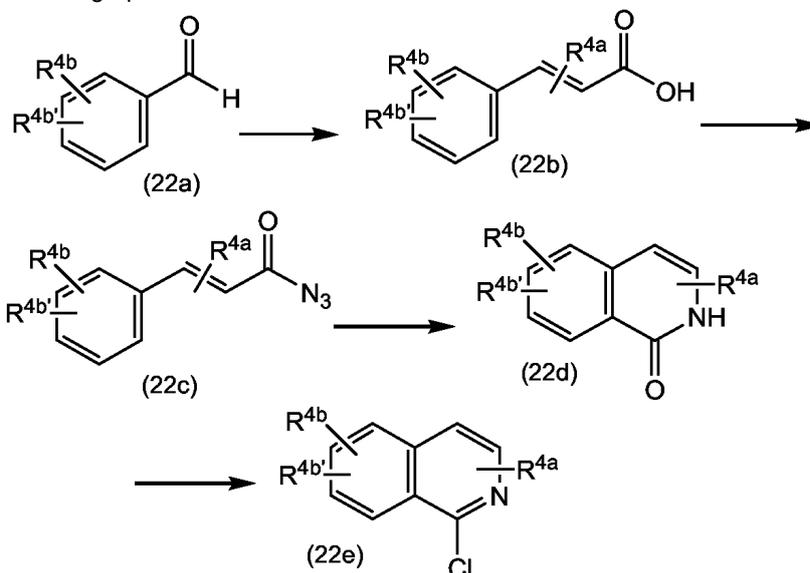
En una realización en (21a), L^2 es PG y L^5 es $-OPG^2$, o en (21d), L^{5a} es $-OPG^2$ y L^5 es $-OPG^2$, y los grupos PG^2 se separan como se describió arriba.



En otra realización, el grupo L² es BOC, L⁵ es hidroxilo y el material de partida (21a) es BOC-hidroxirolina disponible comercialmente, o cualquier otra forma estereoisomérica del mismo, p. ej., BOC-L-hidroxirolina, en particular el isómero trans de esta última. En los casos en los que L⁵ en (21b) sea un grupo protector de carboxilo, éste puede ser separado siguiendo los procesos descritos anteriormente para (21c). Todavía en otra forma de realización, PG en (21b-1) es Boc y PG² es un éster de alquilo inferior, en particular un éster metílico o etílico. La hidrólisis de este último éster para dar el ácido puede realizarse por procesos convencionales, p. ej. hidrólisis ácida con ácido clorhídrico en metanol o con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, en particular con LiOH. En otra forma de realización, análogos de ciclopentano o ciclopenteno sustituidos con hidroxilo (21d) se convierten en (21e) que, en los casos en los que L⁵ y L^{5a} A son -OPG² u -OPG^{2a}, se pueden convertir en los ácidos correspondientes (21f) por separación del grupo PG². La separación de PG^{2a} en (21e-1) conduce a compuestos intermedios similares.

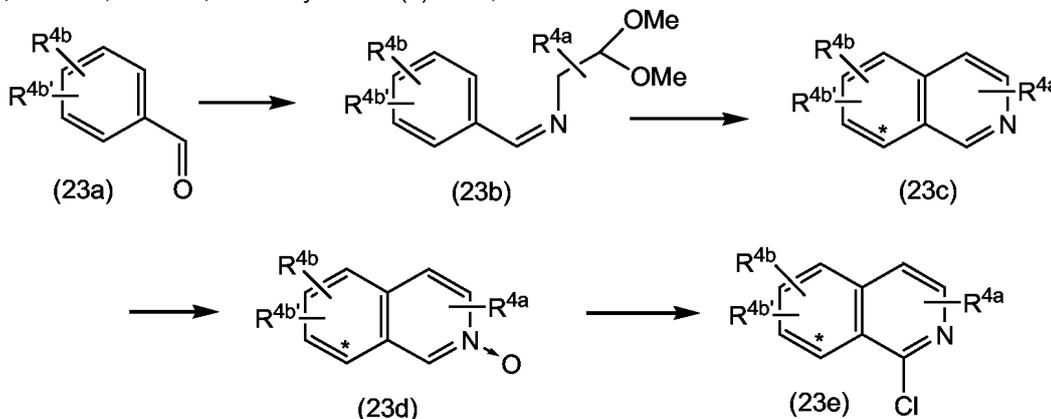
Los compuestos intermedios (4b), que son derivados de isoquinolina, se pueden preparar usando procesos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el documento US 2005/0143316 proporciona diversos métodos para la

síntesis de isoquinolinas como compuestos intermedios R⁴-OH o R⁴-LG. Metodología para la síntesis de tales isoquinolinas ha sido descrita por N. Briet et al., *Tetrahedron*, 2002, 5761 y se muestra a continuación, en donde R^{4a}, R^{4b} y R^{4b'} son sustituyentes en el resto de isoquinolina que tiene los significados definidos en esta memoria para los sustituyentes en el grupo R⁴.



5 Derivados del ácido cinámico (22b) se convierten en 1-cloroisoquinolinas en un proceso de tres etapas. Las
 10 cloroisoquinolinas (22e) resultantes se pueden acoplar subsiguientemente a derivados de hidroxipirrolidina,
 hidroxiciclopentano o hidroxiciclopenteno como se describe en esta memoria. En una primera etapa, el grupo
 15 carboxilo en los ácidos cinámicos (22b) se activa, por ejemplo mediante tratamiento con un cloroformiato de
 alquilo C₁₋₆ (en particular metilo o etilo) en presencia de una base. Los anhídridos mixtos resultantes se tratan a
 continuación con azida de sodio, proporcionando los azidas de acilo (22c). Están disponibles varios otros métodos
 para la formación de azidas de acilo a partir de ácidos carboxílicos, por ejemplo el ácido carboxílico puede tratarse
 20 con difenilfosforilazida (DPPA) en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno, en presencia de una base.
 En una siguiente etapa las azidas de acilo (22c) se convierten en las correspondientes isoquinolonas (22d), en
 particular mediante calentamiento de las azidas de acilo en un disolvente de alto punto de ebullición tal como
 difeniléter. Los ácidos cinámicos (22d) de partida están disponibles comercialmente o pueden obtenerse a partir de
 los benzaldehídos (22a) correspondientes por condensación directa con ácidos malónico o derivados de los
 mismos, o mediante el empleo de una reacción de Wittig. Las isoquinolonas intermedias (22d) se pueden convertir
 en las correspondientes 1-cloro-isoquinolinas por tratamiento con un agente de halogenación tal como oxiclورو
 de fósforo.

Grupos R⁴ que son isoquinolinas se pueden preparar también siguiendo procesos como se describe en K. Hirao, R. Tsuchiya, Y. Yano, H. Tsue, *Heterocycles* 42 (1) 1996, 415-422.

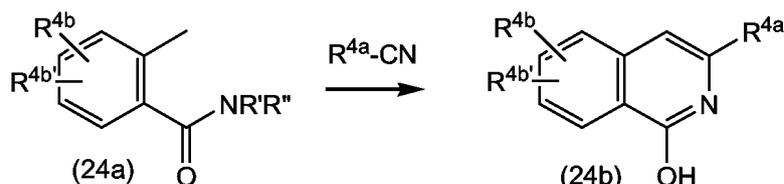


25 Un método alternativo para la síntesis del sistema de anillos de isoquinolinas es el proceso de Pomeranz-Fritsh. Este método comienza con la conversión de un derivado de benzaldehído (23a) en una imina funcionalizada (23b),

que luego se convierte en un sistema de anillo de isoquinolina por tratamiento con ácido a temperatura elevada. Este método es particularmente útil para la preparación de compuestos intermedios de isoquinolina que están sustituidos en la posición C8 indicada por el asterisco. Las isoquinolinas intermedias (23c) pueden ser convertidas en las correspondientes 1-cloroquinolinas (23e) en un proceso de dos etapas. La primera etapa comprende la

5 formación de un N-óxido de isoquinolina (23d) por tratamiento de la isoquinolina (23c) con un peróxido tal como ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente apropiado tal como diclorometano. El compuesto intermedio (23d) se convierte en la correspondiente 1-cloroisoquinolina por tratamiento con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo.

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

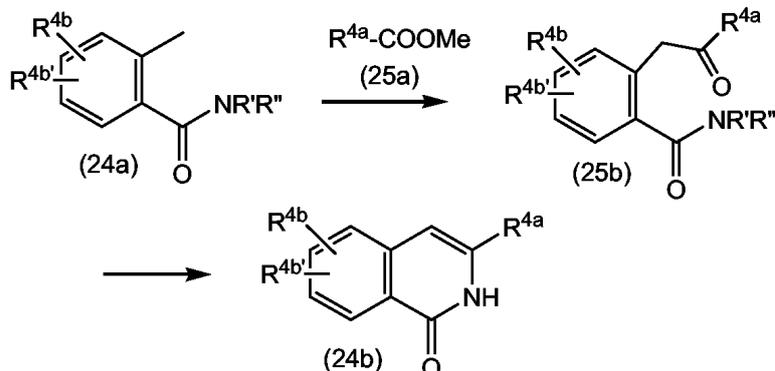


En este procedimiento, la forma de anión de derivado de orto-benzamida (24a) se obtiene por tratamiento con una base fuerte tal como *tert.*-butil-litio en un disolvente tal como THF y subsiguientemente se condensa con un derivado de nitrilo, proporcionando isoquinolina (24b). Esta última se puede convertir en la correspondiente 1-cloroisoquinolina por los métodos descritos anteriormente. R' y R'' en (24a) son grupos alquilo, en particular grupos alquilo C₁₋₄, p. ej., metilo o etilo.

15

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

20

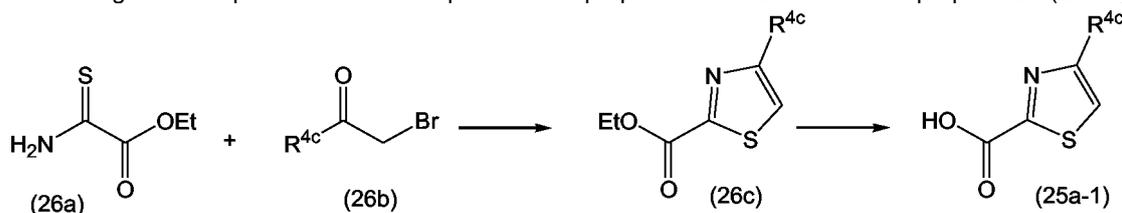


El compuesto intermedio (24a) se desprotona usando una base fuerte como se describió arriba. R' y R'' son como se especificó arriba. El anión intermedio resultante se condensa con un éster (25a), obteniéndose el compuesto intermedio de cetona (25b). En una reacción subsiguiente, el último compuesto intermedio (25b) se hace reaccionar con amoníaco o una sal de amonio, p. ej. acetato de amonio, a temperatura elevada, resultando la formación de isoquinolina (24b).

25

En la síntesis anterior se puede utilizar una diversidad de ácidos carboxílicos con la estructura general (25a). Estos ácidos están disponibles comercialmente o se pueden preparar a través de procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo de la preparación de derivados de 2-(sustituido)aminocarboxi-aminotiazol (25a-1), siguiendo el proceso descrito por Berdikhina et al. en Chem. Heterocycl. Compd. (Traducción Inglesa) (1991), 427-433, se muestra en el siguiente esquema de reacción que ilustra la preparación de 2-carboxi-4-isopropil-tiazol (25a-1):

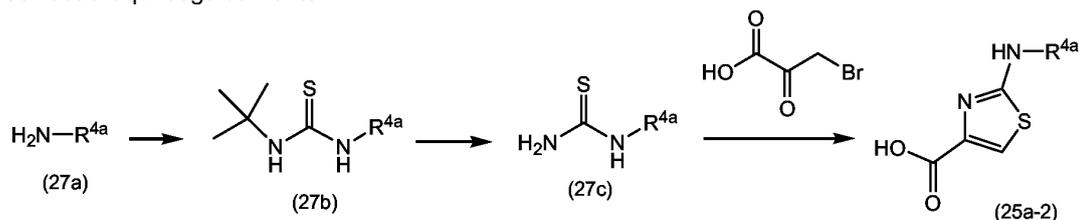
30



Tiooxamato de etilo (26a) se hace reaccionar con la β -bromocetona (26b) para formar el éster de ácido tiazolilcarboxílico (26c) que se hidroliza en el ácido correspondiente (25a-1). El éster etílico en estos compuestos intermedios puede estar reemplazado por otros grupos protectores de carboxilo PG² tal como se definió arriba. En el esquema anterior R^{4c} es como se definió arriba y, en particular, es alquilo C₁₋₄, más en particular, i-propilo.

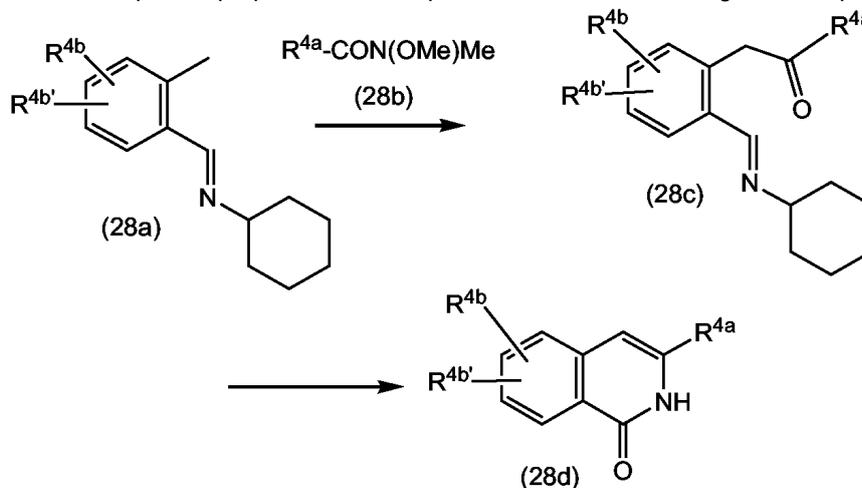
5 La bromocetona (26b) puede prepararse a partir de 3-metil-butan-2-ona (MIK) con un agente de sililación (tal como TMSCI) en presencia de una base adecuada (en particular LiHMDS) y bromo.

10 La síntesis de ácidos carboxílicos (25a) adicionales, en particular de ácidos tiazolcarboxílicos amino-sustituídos (25a-2) se ilustra aquí seguidamente:



15 La tiourea (27c) con diversos sustituyentes R^{4a} que, en particular, son alquilo C₁₋₆, se puede formar por reacción de la amina apropiada (27a) con isotiocianato de *tert*-butilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina en un disolvente tal como diclorometano, seguido de la separación del grupo *tert*-butilo en condiciones de carácter ácido. La condensación subsiguiente de derivado de tiourea (27c) con ácido 3-bromopirúvico proporciona el ácido tiazolcarboxílico (25a-2).

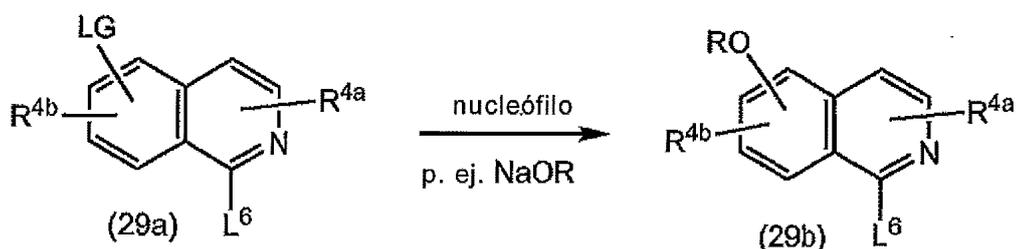
Todavía un método adicional para la preparación de isoquinolinas se ilustra en el siguiente esquema de reacción.



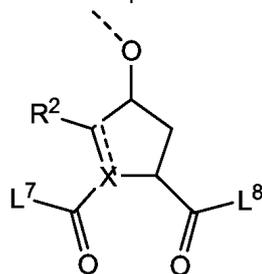
20 En la primera etapa de este procedimiento, un derivado de orto-alquilarilamina (28a) se somete a condiciones de desprotonación (por ejemplo, *sec*-butil-litio, THF) y el anión resultante se condensa con un derivado de ácido carboxílico activado tal como una amida de Weinreb (28b). La ceto-imina (28c) resultante se convierte en la isoquinolina (28d) por condensación con acetato de amonio a temperaturas elevadas. Las isoquinolinas, así obtenidas, se pueden convertir en las correspondientes 1-cloroisoquinolinas por los métodos descritos en esta memoria. Las isoquinolinas descritas en esta memoria, ya sea como tal o incorporadas en los restos hidroxipirrolidina, hidroxiciclopentano o hidroxiciclopentano en los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los compuestos intermedios mencionados en esta memoria, se puede funcionalizar adicionalmente. Un ejemplo de

25 una funcionalización de este tipo se ilustra aquí seguidamente.

30

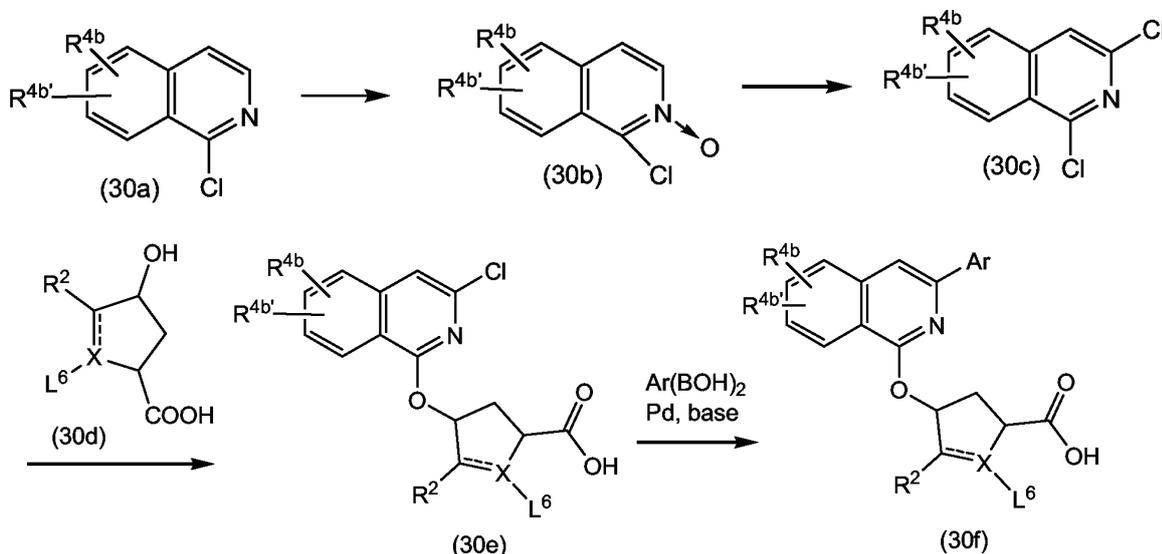


El esquema anterior muestra la conversión de un 1-cloro-6-fluoro-isoquinolina para dar el correspondiente resto 1-cloro-6-alcoxi C₁₋₆ (29b), mediante tratamiento de (29a) con un alcóxido de sodio o de potasio en un disolvente alcohol a partir del cual se deriva el alcóxido. L⁶ en el esquema anterior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



5 R en el esquema anterior representa alquilo C₁₋₆ y LG es un grupo lábil. En una realización, LG es flúor. L⁷ y L⁸ representan diversos sustituyentes que pueden estar enlazados en estas posiciones del resto P2, en particular grupos tales como OL⁵ o L⁸ pueden ser un grupo P1 y L⁷ un grupo P3, o L⁷ y L⁸ tomados juntos pueden formar el resto del sistema de anillo macrocíclico de los compuestos de fórmula (I).

10 El siguiente esquema proporciona un ejemplo para la modificación de isoquinolina mediante reacciones de Suzuki. Estos acoplamientos se pueden emplear para funcionalizar una isoquinolina en cada posición del sistema de anillos proporcionado dicho anillo está adecuadamente activado o funcionalizado tal como, por ejemplo, con cloro.



15 Esta secuencia comienza con 1-cloroisoquinolina (30a), la cual, tras tratamiento con un peróxido tal como ácido meta-cloroperbenzoico, se convierte en el N-óxido (30b) correspondiente. Este último compuesto intermedio se convierte en la correspondiente 1,3-dicloro-isoquinolina (30c) mediante tratamiento con un agente de halogenación, p. ej. oxícloruro de fósforo. El compuesto intermedio (30c) se puede acoplar con un compuesto intermedio (30d), en donde L⁶ es un grupo PG, en donde X es N, o L⁶ es un grupo -COOPG², en que X es C, utilizando métodos descritos en esta memoria para la introducción de grupos -O-R⁴, para proporcionar el compuesto intermedio (30e). El compuesto intermedio (30e) se derivatiza utilizando un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril-borónico, en presencia de un catalizador de paladio y una base, en un disolvente tal como THF, tolueno o un disolvente aprótico dipolar tal como DMF, para proporcionar el compuesto intermedio C3-arilisoquinolina (30f). Ácidos heteroaril-

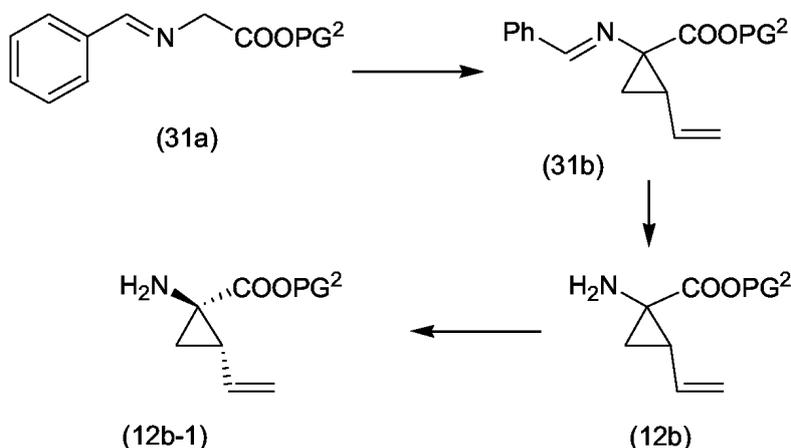
borónicos también se pueden emplear en este procedimiento de acoplamiento para proporcionar C3-heteroarilisoquinolinas.

5 Acoplamientos de Suzuki de sistemas de isoquinolinas con grupos arilo o heteroarilo también pueden emplearse en una etapa de síntesis posterior en la preparación de compuestos de fórmula (I). Los sistemas de anillo de isoquinolina también se pueden funcionalizar mediante el empleo de otras reacciones catalizadas por paladio tales como los acoplamientos de Heck, Sonogashira o Stille tal como se ilustra, por ejemplo, en el documento US 2005/1043316.

10 Síntesis de bloques de construcción P1

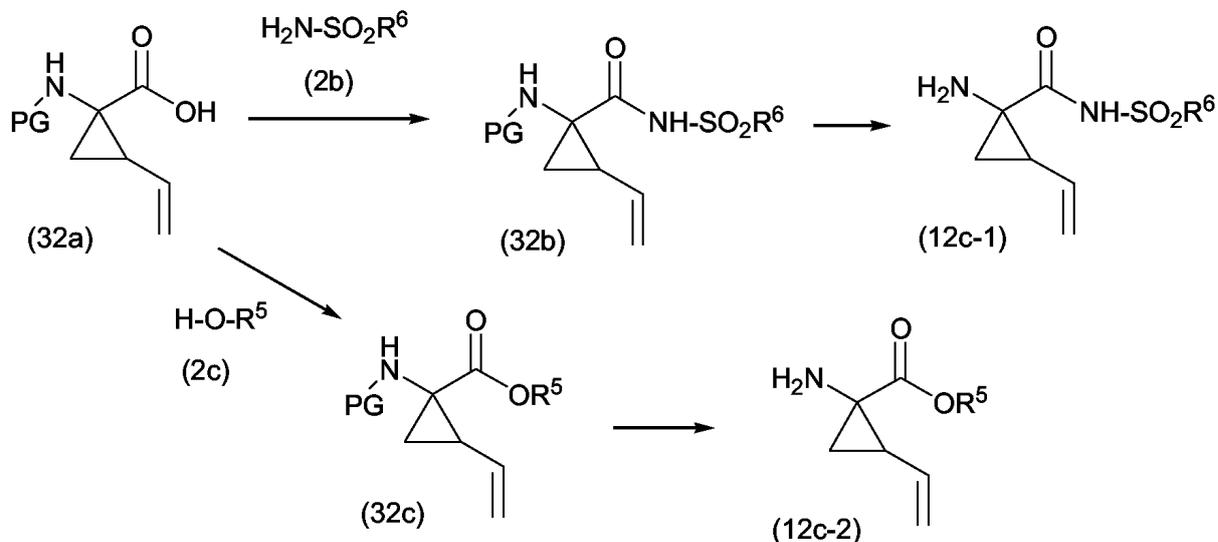
El ciclopropano aminoácido utilizado en la preparación del fragmento P1 está disponible comercialmente o se puede preparar utilizando procesos conocidos en la técnica.

15 En particular, el éster amino-vinil-ciclopropiléptico (12b) se puede obtener de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO 00/09543 o como se ilustra en el siguiente esquema, en donde PG² es un grupo protector de carboxilo como se especifica arriba:



20 El tratamiento de la imina (31a) disponible comercialmente o fácilmente obtenible con 1,4-dihalo-buteno en presencia de una base produce (31b), la cual, después de la hidrólisis proporciona ciclopropil aminoácido (12b), que tiene el sustituyente alilo en posición *sin* respecto del grupo carboxilo. La resolución de la mezcla enantiomérica (12b) resulta en (12b-1). La resolución se realiza utilizando procesos conocidos en la técnica tales como separación enzimática; cristalización con un ácido quiral; o derivatización química; o por cromatografía en columna quiral. Los compuestos intermedios (12b) o (12b-1) pueden estar acoplados a los derivados P2 apropiados como se describió arriba.

30 Bloques de construcción P1 para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en donde R¹ es -OR⁵ o -NH-SO₂R⁶, se pueden preparar haciendo reaccionar de aminoácidos (32a) con el alcohol o amina apropiado, respectivamente, bajo condiciones estándar para la formación de éster o amida. Los ciclopropil aminoácidos (32a) se preparan mediante la introducción de un grupo PG protector de N, y la separación de PG² y los aminoácidos (32a) se convierten en las amidas (12c-1) o ésteres (12c-2), que son subgrupos de los compuestos intermedios (12c), como se indica en el siguiente esquema de reacción, en donde PG es como se especifica arriba.



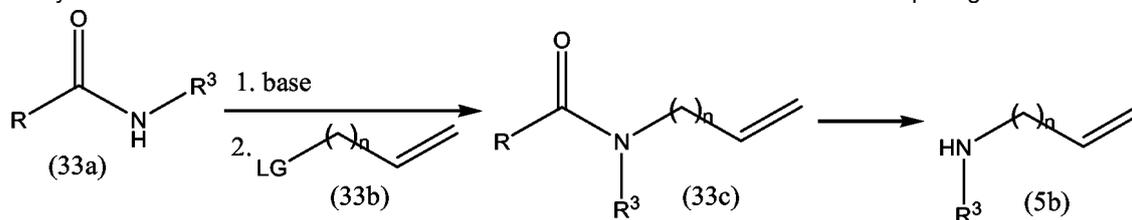
La reacción de (32a) con la amina (2b) es un proceso de formación de amidas. La reacción similar con (2c) es una reacción de formación de éster. Ambas se pueden realizar siguiendo los procesos descritos anteriormente. Esta reacción proporciona los compuestos intermedios (32b) o (32c), a partir de los cuales se separa el grupo protector de amino por métodos convencionales tales como los descritos arriba. Esto, a su vez, da lugar al compuesto intermedio (12c-1) deseado. Materiales (32a) de partida puede prepararse a partir de los compuestos intermedios (12b) antes mencionados introduciendo primero un grupo PG protector de N y separación subsiguiente del grupo PG^2 .

- 5 En una realización, la reacción de (32a) con (2b) se realiza por tratamiento del aminoácido con un agente de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) o similares, en un disolvente tal como THF, seguido de reacción con (2b) en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Alternativamente, el aminoácido puede tratarse con (2b) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, seguido de 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.
- 15

Los compuestos intermedios (12c-1) o (12c-2), a su vez, pueden estar acoplados a los derivados de prolina, ciclopentano o ciclopenteno apropiados tal como se describió arriba.

20 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 utiliza aminas monoaciladas tales como trifluoroacetamida o una amina Boc-prottegida.

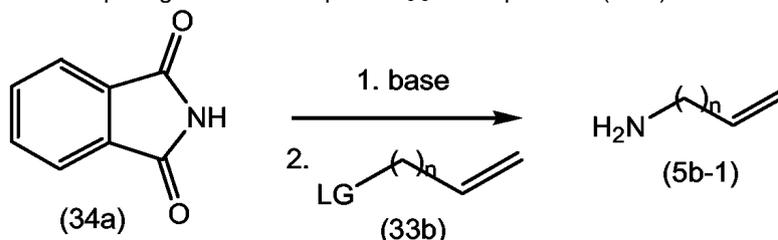


- 25 En el esquema anterior, R junto con el grupo CO forma un grupo protector de N, en particular, R es *t*-butoxi, trifluorometilo; R^3 y n son como se define arriba y LG es un grupo lábil, en particular halógeno, p. ej. cloro o bromo.

- 30 Las aminas monoaciladas (33a) se tratan con una base fuerte tal como hidruro de sodio y posteriormente se hacen reaccionar con un reactivo LG-alqueno C_{5-8} (33b), en particular haloalqueno C_{5-8} , para formar las correspondientes aminas protegidas (33c). La desprotección de (33c) proporciona (5b), que son bloques de construcción P3. La desprotección dependerá del grupo funcional R, por tanto, si R es *t*-butoxi, la desprotección de la correspondiente amina Boc-prottegida puede realizarse con un tratamiento de carácter ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético. Alternativamente, cuando R es, por ejemplo, trifluorometilo, la separación del grupo R se

consigue con una base, p. ej. hidróxido de sodio.

El siguiente esquema todavía ilustra otro método para preparar un bloque de construcción P3, a saber una síntesis de Gabriel de alquencil₅₋₈aminas primarias, que se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de una ftalimida (34a) con una base tal como NaOH o KOH, y con (33b), que es como se especificó arriba, seguido de hidrólisis de la N-alquencil-imida intermedia para generar una alquencil C₅₋₈amina primaria (5b-1).



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

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 se pueden N-alquilar, grupos nitro se pueden reducir a grupos amino, un átomo de halógeno se puede intercambiar por otro halo.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procesos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I), que son lo suficientemente de carácter básico o ácido se pueden convertir en las formas de sal diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral, respectivamente una base quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas puras estereoquímicamente isoméricas también se pueden derivar de las correspondientes formas puras estereoquímicamente isoméricas de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción ocurra de forma estereoespecífica. 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 en esta memoria, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifica en esta memoria, y un soporte farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente contra, estabilizar o reducir la infección viral y, en particular, una infección viral por HCV, en sujetos o sujetos en riesgo de ser infectados. Todavía en un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se especifica en esta memoria, que

comprende mezclar íntimamente un soporte farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), tal como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifica en esta memoria.

5 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 usualmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal por adición o complejo metálico, en calidad de ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente para la administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o soportes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el soporte comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar disoluciones inyectables, en las cuales el soporte comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el soporte comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel.

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

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

20 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para una facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere 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 soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluidos comprimidos con muesca o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, pastillas, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

25 Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Infecciones virales y sus enfermedades asociadas que pueden tratarse utilizando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones causadas por el HCV y otros flavivirus patógenos tales como el virus de la fiebre amarilla, fiebre del Dengue (tipos 1-4), encefalitis de St. Louis, encefalitis japonesa, encefalitis del valle de Murray, virus del Oeste del Nilo y el virus Kunjin. Las enfermedades asociadas con el HCV incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conduce a la cirrosis, enfermedad hepática de fase terminal y HCC; y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen fiebre amarilla, dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Un cierto número

de compuestos de esta invención, además, son activos contra cepas mutadas de HCV. Además, muchos de los compuestos de esta invención muestran 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 que carecen de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido insuficiente y retención de tejido.

5 La actividad antiviral *in vitro* contra el HCV de los compuestos de fórmula (I) se ensayó en un sistema de replicón de HCV celular basado en Lohmann et al. (1999) Science 285:110-113, con modificaciones adicionales descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, que se ejemplifica adicionalmente en la sección de ejemplos. Este modelo, aunque no es un modelo de infección completa para el VHC, es ampliamente aceptado como el modelo más robusto y eficiente de la replicación autónoma de ARN del HCV disponible actualmente. 10 Compuestos que exhiben actividad anti-VHC en este modelo celular se consideran candidatos para el desarrollo ulterior en el tratamiento de infecciones de HCV en mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir entre compuestos que interfieren específicamente en las funciones del HCV de los que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicón del HCV y, como consecuencia, causan una disminución en el ARN del HCV o en la concentración de enzima informadora enlazada. Los ensayos son conocidos en el sector para la evaluación 15 de la citotoxicidad celular basados, por ejemplo, en la actividad de enzimas mitocondriales utilizando tintes fluorogénicos redox tal como resazurina. Además, existen pantallas de contador celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen informador enlazado, tal como la luciferasa de luciérnaga. Tipos de células apropiados pueden equiparse mediante transfección estable con un gen informador de luciferasa, cuya expresión es dependiente de un promotor del gen constitutivamente activo, y tales células pueden utilizarse como una pantalla de contador para eliminar inhibidores no selectivos. 20

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-HCV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición y formas estereoquímicamente isoméricas, son 25 útiles en el tratamiento de individuos que experimentan una infección viral, particularmente una infección por el HCV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales homeotermos infectados con virus, en particular flavivirus tales como el HCV.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden ser utilizados como medicinas. Dicho uso como una medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a 30 sujetos infectados virales o sujetos susceptibles de infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las condiciones asociadas con la infección viral, en particular la infección por el 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 35 infección por HCV.

La presente invención se refiere, además, a un compuesto de fórmula (I), según se especifica en esta memoria, para uso en un método de tratamiento de un animal homeotermo infectado por un virus, o que está en riesgo de 40 infección por un virus, en particular por el HCV, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad anti-viral eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), tal como se especifica en esta memoria.

También, la combinación de un compuesto anti-HCV previamente conocido tal como, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, y un compuesto de fórmula (I) puede ser utilizada como una medicina 45 en una terapia de combinación. La expresión "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene obligatoriamente (a) un compuesto de fórmula (I) y (b), opcionalmente otro compuesto anti-HCV, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por HCV, en particular en el tratamiento de infecciones por HCV. 50

Compuestos anti-HCV abarcan agentes seleccionados de un inhibidor de la polimerasa del HCV, un inhibidor de la proteasa del HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, y agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.

55 Inhibidores de la polimerasa del 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 proteasas de HCV (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores NS3-NS4A) incluyen, pero no se limitan a

los compuestos del documento WO 02/18369 (véase, p. ej., la página 273, líneas 9-22 y la página 274, línea 4 a la página 276, línea 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034 y SCH-6. Otros agentes que se pueden utilizar son los descritos en los documentos WO 98/17679, WO 00/056331 (Vertex); el documento WO 98/22496 (Roche); el documento WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim), los documentos WO 2005/073216, WO 2005073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.

Inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del HCV incluyen helicasa NS3; inhibidores de metalo-proteasa; inhibidores de oligonucleótidos antisentido tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; ARNsi tales como SIRPLEX-140-N y similares; ARN de horquilla corta (shARN) codificado por el vector; DNAzimas; ribozimas específicas para el HCV tales como heptazima, RPI.13919 y similares; inhibidores de la entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de la alfa-glucosidasa tal 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 el interferón α , interferón β , interferón γ , interferón ω y similares, tales como Intron A®, Roferon-A®, Canferon- A300®, Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® y similares; compuestos de interferón derivatizados (pegilados) con polietilenglicol, tales como PEG interferón- α -2a (Pegasys®), PEG interferón- α -2b (PEG-Intron®), IFN- α -con1 pegilado y similares; formulaciones de acción prolongada y derivaciones de compuestos de interferón tales como el interferón albuferon α condensado con albúmina y similares; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en células tal como resiquimod y similares; interleucinas; compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de células T helper de tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas de los receptores similares a TOLL tal como CpG-10101 (actilon), isatoribina y similares; timosina α -1; ANA-245; ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; 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 entrada al ribosoma interno; inhibidores virales de amplio espectro tales como inhibidores de IMPDH (p. ej. compuestos de los documentos US 5.807.876, US 6.498.178, US 6.344.465, US 6.054.472, WO97/40028, WO98/40381, WO00/56331, y ácido micofenólico y derivados de los mismos, e incluyendo, pero no limitados a VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148 y/o VX-944), o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

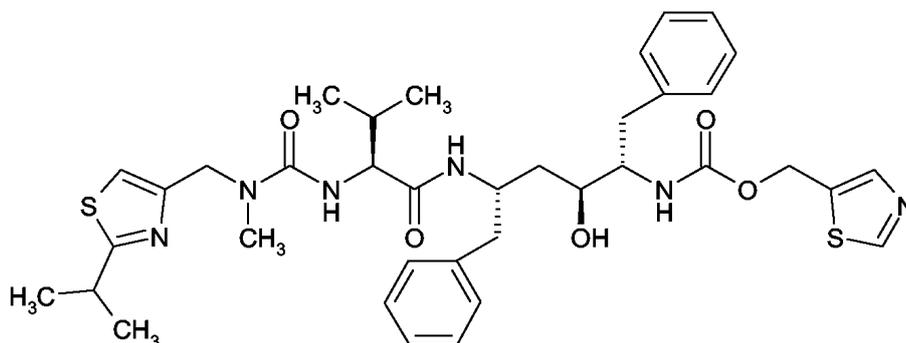
Por lo tanto, para combatir o tratar infecciones por HCV, los compuestos de fórmula (I) se pueden co-administrar en combinación, por ejemplo, con interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, así como agentes terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítopos de HCV, ARN interferente pequeño (Si ARN), ribozimas, DNAzimas, ARN antisentido, antagonistas de molécula pequeña, por ejemplo, de la proteasa NS3, helicasa NS3 y polimerasa NS5B.

Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo como se define arriba, para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad de HCV en un mamífero infectado con virus HCV, en donde dicho medicamento se utiliza en una terapia de combinación, dicha terapia de combinación comprende preferiblemente un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto inhibidor de HCV, p. ej., IFN- α (pegilado) y/o ribavirina.

Todavía en otro aspecto se proporcionan combinaciones de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en esta memoria y un compuesto anti-HIV. Este último preferiblemente son aquellos inhibidores de HIV que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo de los fármacos y/o farmacocinéticas que mejoran la biodisponibilidad. Un ejemplo de un inhibidor HIV de este tipo es ritonavir.

Como tal, la presente invención proporciona, además, una combinación que comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a del 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 sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y métodos para su preparación se describen en el documento WO94/14436. Para formas de dosificación preferidas de ritonavir, véase el documento US 6.037.157 y los documentos citados en el mismo: US 5.484.801, US08/402.690 y WO95/07696 y WO95/09614. Ritonavir tiene la siguiente fórmula:



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

En una realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar una combinación como se describe en esta memoria, que comprende la etapa de combinar un inhibidor de la proteasa NS3/4a del 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 que la combinación comprende uno o más agentes adicionales tal como se describe en esta memoria.

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

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 en esta memoria 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 del 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 del HCV, un inhibidor de la proteasa del HCV, un inhibidor de otra diana en el ciclo vital del HCV, y agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones se pueden formular en formas de dosificación farmacéuticas adecuadas tales como las formas de dosificación descritas arriba. Cada uno de los ingredientes activos se pueden formular por separado y las formulaciones se pueden co-administrar o se puede proporcionar una formulación que contiene ambos y, si se desea, otros ingredientes activos.

Tal como se usa en esta memoria, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

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

Por lo tanto, los componentes individuales de la combinación de la presente invención se pueden administrar por

separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Por consiguiente, la presente invención se debe entender como que abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" ha de interpretarse en consecuencia. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran aproximadamente al mismo tiempo.

5 En una forma de 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 del HCV de fórmula (I) con relación a la biodisponibilidad cuando dicho inhibidor de la proteasa NS3/4a del HCV de fórmula (I) se administra solo.

10 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 del HCV de fórmula (I) seleccionado de $t_{1/2}$, C_{min} , $C_{máx}$, 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 NS3/4a del HCV de fórmula (I) se administra solo.

15 Una realización adicional se refiere a un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de la proteasa NS3/4a del HCV, que comprende administrar a un individuo que necesite dicha mejora una combinación como se define en esta memoria, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los componentes de dicha combinación.

20 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 del HCV de fórmula (I) seleccionado de $t_{1/2}$, C_{min} , $C_{máx}$, C_{SS} , AUC a las 12 horas o AUC a las 24 horas; con la condición de que dicho uso no se practique en el cuerpo humano o animal.

25 El término "individuo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

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

35 Las combinaciones de esta invención pueden ser administradas a seres humanos en intervalos de dosificación específicos para cada uno de los componentes comprendidos 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 farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, pueden tener niveles de dosificación del orden de 0,02 a 5,0 gramos por día.

40 Cuando el inhibidor de la proteasa NS3/4a del HCV de fórmula (I) y ritonavir se administran en combinación, la relación en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a del HCV de fórmula (I) a ritonavir está adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 1:15, o de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:15, o de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:15, típicamente de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, y lo más típicamente de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8. También son útiles relaciones en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir que oscila entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 1:6, o entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 1:4, o entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:3, o entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2, o entre aproximadamente 1,5:1 y aproximadamente 1:1,5. En un aspecto, la cantidad en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a del HCV de fórmula (I) es igual o mayor que la de ritonavir, en donde la relación en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a del HCV de fórmula (I) a ritonavir está adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, y más típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1. También son útiles las relaciones en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a del HCV de fórmula (I) a ritonavir que oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 6:1, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 5:1, o entre aproximadamente 1:1 y

aproximadamente 4:1, o entre aproximadamente 3:2 y aproximadamente 3:1, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1 o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1,5:1.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en esta memoria, significa la cantidad de compuesto activo o componente o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, a la vista de la presente invención, por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro personal clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que se está tratando. Dado 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 para que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) ritonavir, sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de ritonavir que, cuando se toman juntos, tiene un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz.

15 En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz antiviral 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 una, dos, tres, cuatro o más (sub-)dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas (sub-)dosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

20 La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular que se está tratando, de la gravedad de la afección a tratar, de la edad, peso, sexo, grado de trastorno y de la condición física general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente son, por tanto, sólo directrices.

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

50 Combinaciones ilustrativas del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para una dosificación una vez 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 ilustrativas del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para una dosificación una vez 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 invención se proporciona un artículo de manufactura que comprende una

composición eficaz para tratar una infección por HCV o para inhibir la proteasa NS3 del HCV; y el material de envasado comprende una etiqueta que indica que la composición se puede utilizar para tratar una infección por el virus de la hepatitis C; en donde la composición comprende un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo, o la combinación como se describe en esta memoria.

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

15 Los compuestos y combinaciones de la presente invención se pueden usar en análisis de analitos diana de alto rendimiento tales como aquellos para la medición de la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del HCV.

Ejemplos

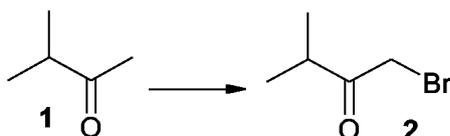
Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención y no para limitarla a los mismos.

20

Ejemplo 1: Preparación de compuestos intermedios representativos.

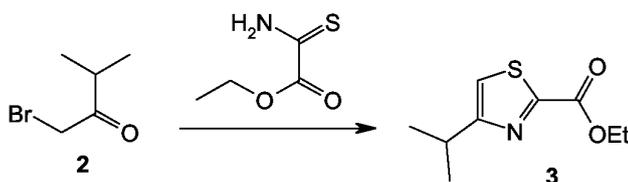
Síntesis de 1-hidroxi-3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolina (6)

25 Etapa A



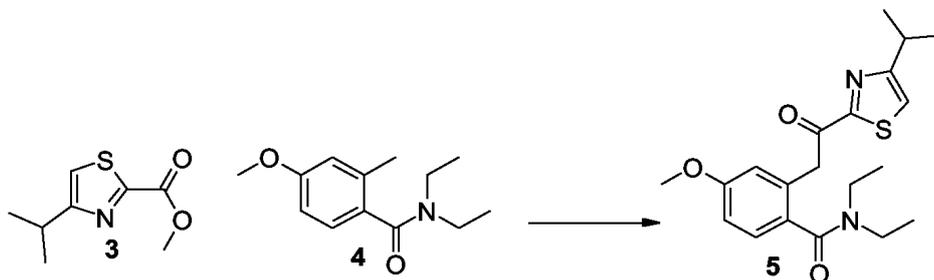
30 A una solución agitada de 3-metil-2-butanona (27,0 g, 313 mmol) en metanol (150 mL) se añadió bromo (50 g, 313 mmol). La reacción se dejó proseguir (decoloración) por debajo de 10°C. A continuación, la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir agua (100 mL). Después de 15 min, la mezcla se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo cuatro veces con Et₂O dietil-éter. Los extractos en éter se lavaron sucesivamente con disolución de Na₂CO₃ al 10%, agua, salmuera, y se secó (Na₂SO₄) para dar 42 g (81%) del producto diana en forma de un líquido.

Etapa B



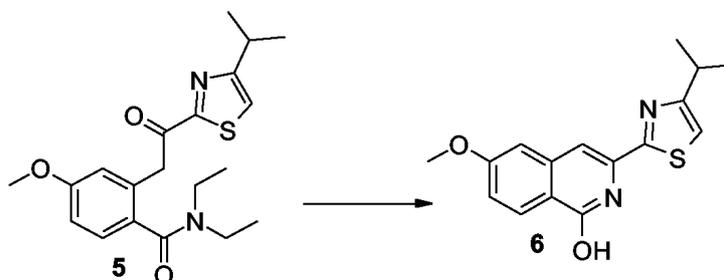
35 A una disolución en ebullición de tioacetato de etilo (13,3 g, 100 g, 100 mmol) en etanol (100 mL) se añadió 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (17,6 g, 106 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La disolución se calentó a reflujo durante una hora. La disolución se añadió a 250 mL de agua enfriada con hielo y se basificó con disolución concentrada de amoníaco. Esta mezcla se extrajo dos veces con acetato de AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna con diclorometano a diclorometano con 2% de metanol en MeOH para dar 13,1 g (65%) del producto diana: ¹H-RMN-CDCl₃: 7,20 (s, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,42 (t, 3H), 1,35 (d, 6H).

45 Etapa C



5 A una disolución de *N,N*-diel-4-metoxi-2-metilbenzamida **4** (2,4 g, 11 mmol) en THF anhidro (30 mL) a -78°C se añadió gota a gota, bajo nitrógeno, *n*-BuLi (8,9 mL, disolución 2,5 M en hexanos). La disolución se mantuvo a -78°C durante 30 min adicionales. Después, se añadió una disolución de tiazol **3** en THF (5 mL) gota a gota. Después de 2 h, la reacción se repartió entre agua enfriada con hielo y AcOEt. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo AcOEt/petróleo éter de petróleo/CH₂Cl₂, 1:2:1) proporcionó 1,8 g (43%) del producto diana **4** como un aceite amarillento: > 95% de pureza por LCMS.

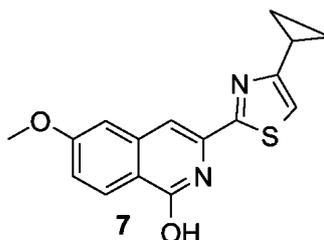
Etapa D



10 Una mezcla de **5** (1,98 g, 5,29 mmol) y acetato de amonio (12,2 g, 159 mmol) se calentó a 140°C en un tubo sellado durante 1 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo y CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄) y se filtró sobre sílice para dar 1,59 g (78%) del producto diana **6** como un polvo blanco *m/z* = 301 (M+H)⁺.

15

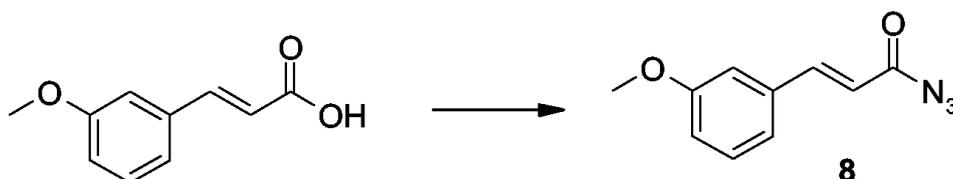
Síntesis de 1-hidroxi-3-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolina (**7**)



20 El producto del título se obtuvo a partir de metilciclopropilcetona siguiendo los procesos reseñados para 1-hidroxi-3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolina **6**.

Síntesis de 1,3-dicloro-6-metoxiisoquinolina (**12**)

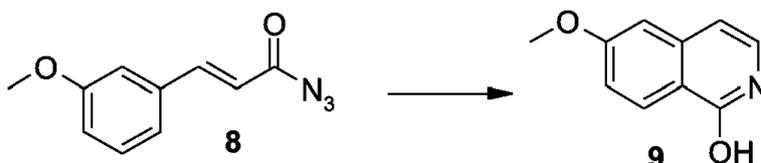
Etapa A



25 Se añadió trietilamina (80,5 mL, 578 mmol) a 0°C bajo nitrógeno a una suspensión de ácido 3-metoxicinámico (49,90 g, 280 mmol) en acetona (225 mL). Después de 10 min a 0°C, se añadió cloroformiato de etilo (46,50 g,

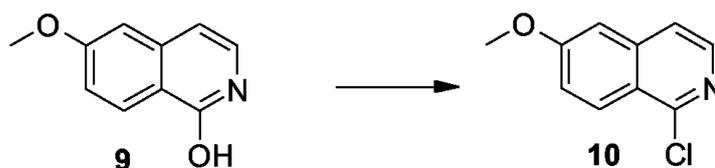
429 mmol) gota a gota al tiempo que la temperatura se mantuvo a 0°C. Después de 1 h a 0°C, se añadió lentamente una disolución de azida de sodio (27,56 g, 424 mmol) en agua (200 mL), a continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente (TA). Después de 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL) y la acetona se evaporó. El residuo se extrajo con tolueno para dar una disolución de **8**, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa B



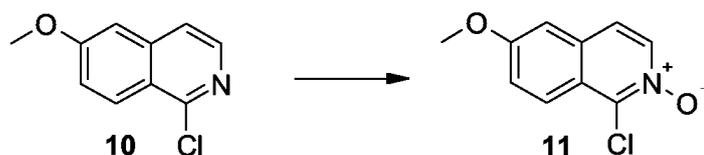
Se añadió gota a gota la disolución en tolueno de **8** de la etapa anterior a una disolución calentada de difenilmetano (340 mL) y tributilamina (150 mL) a 190°C. El tolueno se separó por destilación al instante a través de un Dean-Stark. Después de completarse la adición, la temperatura de reacción se elevó a 210°C durante 2 h. Después de enfriar, el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con heptano para dar 49,1 g (29%) del producto diana **9** en forma de un polvo blanco: $m/z = 176$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Etapa C



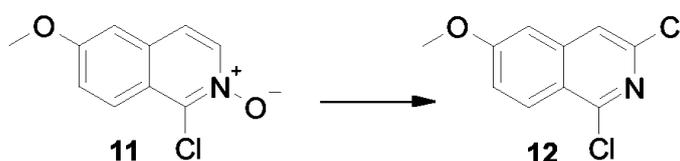
Oxicloruro de fósforo (25 mL) se añadió lentamente a **9** (10,0 g, 57 mmol) y esta mezcla se calentó a reflujo suave durante 3 h. Después de completarse la reacción, el oxicloruro de fósforo se evaporó. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (40 mL) y el pH se ajustó a 10 con una disolución de NaOH en agua (al 50%). La mezcla se extrajo con CHCl₃, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂), para dar 8,42 g del producto diana **10** en forma de un sólido amarillo: $m/z = 194$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,21 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Etapa D



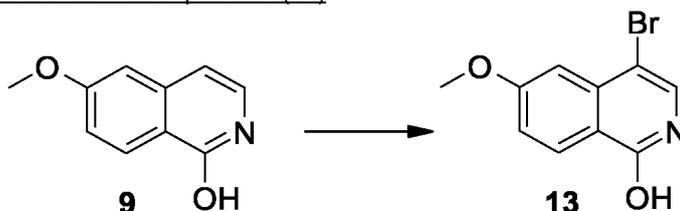
Ácido metacloroperbenzoico (6,41 g, 28,6 mmol) se añadió en pequeñas porciones a 0°C a una disolución de **10** (2,70 g, 13,9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Después de 30 min a 0°C, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 12 h. Entonces, la mezcla de reacción se repartió entre NaOH 1N y CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con NaOH 1N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 1,89 g (64%) del producto diana **11** en forma de un sólido naranja: $m/z = 209,9$ (M+H)⁺.

Etapa E



Una disolución de **11** (1,86 g, 8,86 mmol) en oxocloruro de fósforo (18 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Después, oxocloruro de fósforo se evaporó al vacío. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (50 mL) y el pH se ajustó a 10 con NaOH al 50% en agua. La mezcla se extrajo con CHCl_3 , la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2), para proporcionar 350 mg (17%) del producto diana **12** en forma de un sólido amarillo: $m/z = 227,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,16 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

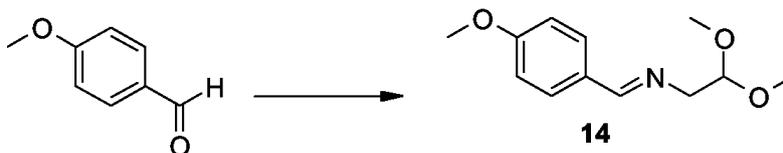
Síntesis de 4-bromo-1-hidroxi-6-metoxiisoquinolina (**13**)



N -bromosuccinimida (2,33 g, 14,3 mmol) se añadió a una disolución de **9** (2,06 g, 11,8 mmol) en DMF (40 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se evaporó DMF y CH_2Cl_2 se añadió al residuo. Esta suspensión se calentó a 45°C durante 15 min. El sólido blanco se separó por filtración y se lavó con éter isopropílico, para dar 2,07 g (69%) del producto diana **13**: $m/z = 253,7$ ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,52 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

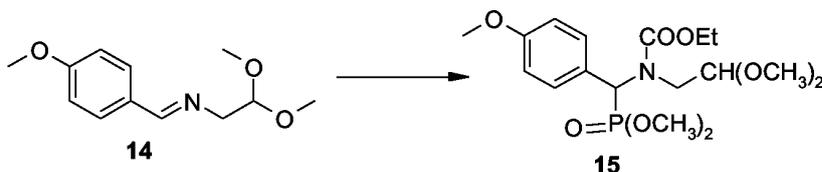
Síntesis de 5-bromo-1-cloro-6-metoxiisoquinolina (**19**)

Etapa A



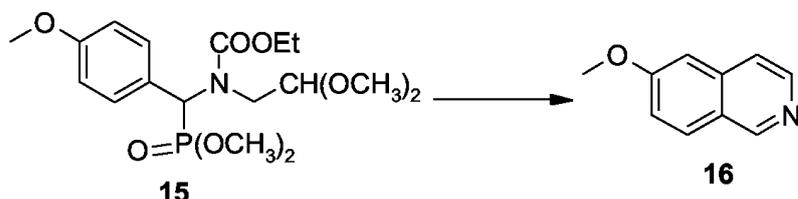
Una disolución equimolar de p-metoxibenzaldehído (10 g, 73,5 mmol) y amino-acetaldehidodimetilacetal (7,93 g, 75,4 mmol) en tolueno (50 mL) se sometió a reflujo durante una noche en un aparato Dean-Stark. Luego, la disolución se evaporó en vacío para dar el producto diana **14** que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: $m/z = 224$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa B



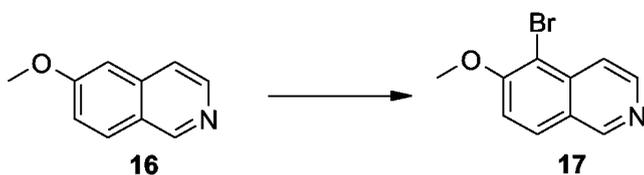
Cloroformiato de etilo (8,02 g, 73,9 mmol) se añadió a -10°C bajo agitación vigorosa a una disolución de **14** (73,5 mmol) en THF seco (50 mL). Después de 30 min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se añadió fosfito de trimetilo (10,6 g, 85,2 mmol). Después de 15 h, los componentes volátiles se evaporaron al vacío. El aceite resultante se co-evaporó 3 veces con tolueno para dar el producto diana **15** en forma de un aceite: $m/z = 406$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa C



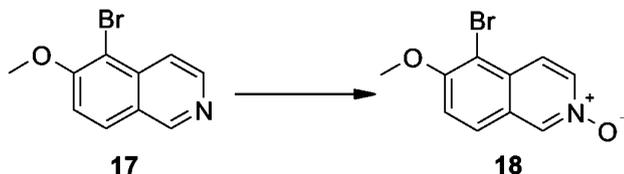
5 El material obtenido de la Etapa B (**15**) se disolvió en CH_2Cl_2 (200 mL) y se enfrió a 0°C . Después, se añadió tetracloruro de titanio (86,0 g, 453 mmol) y la disolución se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se añadió una disolución de NaOH (73 g) en agua (500 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado de TiO_2 se separó por filtración, y el filtrado se extrajo con HCl 3N. El pH de la capa acuosa se ajustó a 10 con NaOH. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 5,32 g (45%) del producto diana **16**, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa: $m/z = 160$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Etapa D



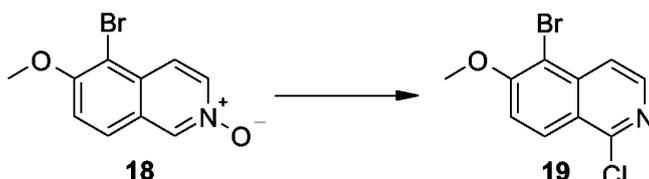
15 6-metoxiisoquinolina **16** (5,32 g, 33,4 mmol) se añadió lentamente a 0°C a H_2SO_4 conc. (33,5 mL). La mezcla se enfrió a -25°C y se añadió NBS (7,68 g, 43,2 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo entre -25°C y -22°C . La mezcla se agitó a -22°C durante 2 h y a -18°C durante 3 h, después se vertió sobre hielo machacado. El pH se ajustó a 9 usando NH_3 acuoso concentrado y después la suspensión alcalina se extrajo con éter dietílico. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N y agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar 5,65 g (71%) del producto diana **17**: $m/z = 237,8$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa E



20 Ácido metacloroperbenzoico (6,73 g, 30 mmol) se añadió a 0°C a una disolución de **17** (5,65 g, 24 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL). Después de 30 min a 0°C la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3,5 h. Después se añadió CH_2Cl_2 adicional (300 mL) y esta mezcla se lavó sucesivamente con NaOH 1 N y con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar 6,03 g (100%) del producto diana **18** que se usó como tal en la siguiente etapa: $m/z = 253,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

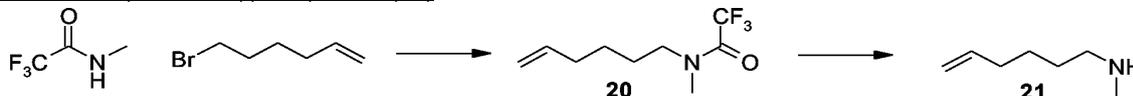
Etapa F



30 Oxicloruro de fósforo (60 mL) se añadió lentamente a una disolución enfriada **18** (6,03 g, 23,7 mmol) y luego esta mezcla se calentó a reflujo suave durante 30 min. Después de completarse la reacción, se evaporó oxicloruro de fósforo. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (50 mL) y el pH se ajustó a 10 con NaOH. La mezcla se extrajo con CHCl_3 , la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2) para dar 1,15 g (18%) del producto del título en forma de un polvo blanco: $m/z = 271,7$ ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,17 (d, $J = 9,3$

H_z, 1H), 8,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

Síntesis de (hex-5-enil)(metil)amina (21)



5 Etapa A

Se añadió hidruro sódico (1,05 eq) lentamente a 0°C a una disolución de *N*-metiltrifluoro-acetamida (25 g) en DMF (140 mL). La mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después, se añadió gota a gota una disolución de bromohexeno (32,1 g) en DMF (25 mL) y la mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con éter dietílico (4 x 50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 35 g del producto diana **20** en forma de un aceite amarillento que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10

Etapa B

15

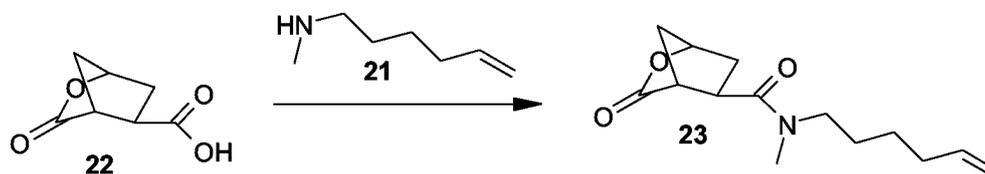
Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de potasio (187,7 g) en agua (130 mL) a una disolución de **20** (35 g) en metanol (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (4 x 50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el éter dietílico se destiló a presión atmosférica. El aceite resultante se purificó por destilación a vacío (13 mm de Hg de presión, 50°C) para dar 7,4 g (34%) del producto del título **21** en forma de un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (s ancho, 1H).

20

Ejemplo 2: Preparación de ácido 17-[3-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-6-metoxi-isoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**).

25

Etapa A

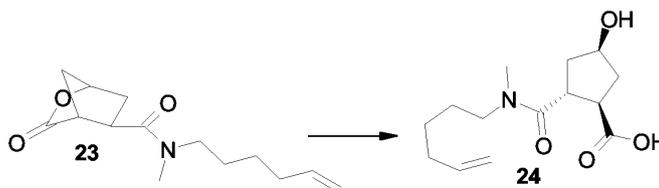


Ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico **22** (500 mg, 3,2 mmol) en 4 mL de DMF se añadió a 0°C a hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (1,34 g, 3,52 mmol) y *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmoles) en DMF (3 mL), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Después de agitar durante 40 min a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo EtOAc (70 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron. La purificación por cromatografía de resolución instantánea (acetato de etilo EtOAc / éter de petróleo, 2:1) proporcionó 550 mg (68%) del producto diana **23** en forma de un aceite incoloro: *m/z* = 252 (M+H)⁺.

30

35

Etapa B

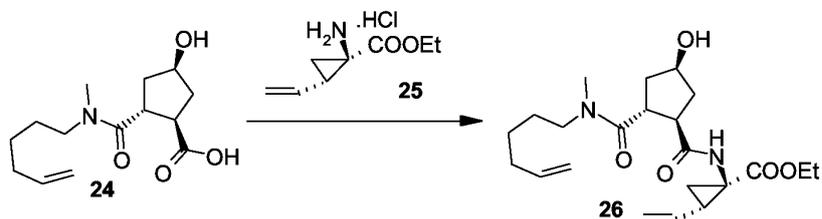


40

Una disolución de LiOH (105 mg en 4 mL de agua) se añadió a 0°C a la amida de lactona **23**. Después de 1 h, la conversión se completó (HPLC). La mezcla se acidificó a pH 2-3 con HCl 1N, se extrajo con acetato de etilo AcOEt, se secó (MgSO₄), se evaporó, se co-evaporó con tolueno varias veces y se secó a alto vacío durante una noche para dar 520 mg (88%) del producto diana **24**: *m/z* = 270 (M+H)⁺.

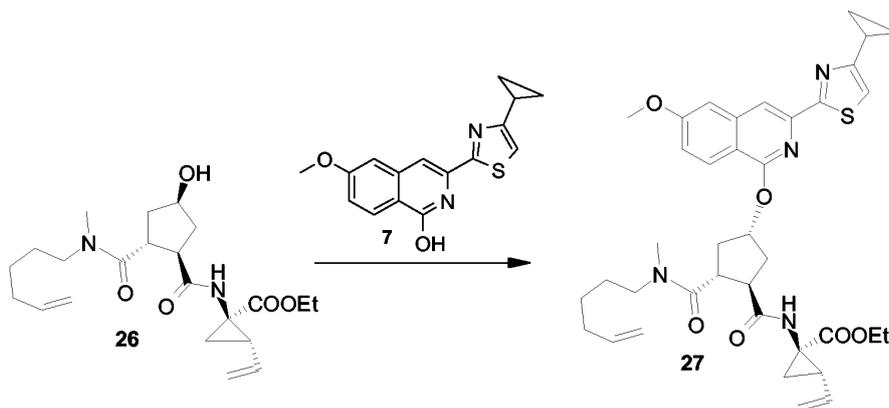
45

Etapa C



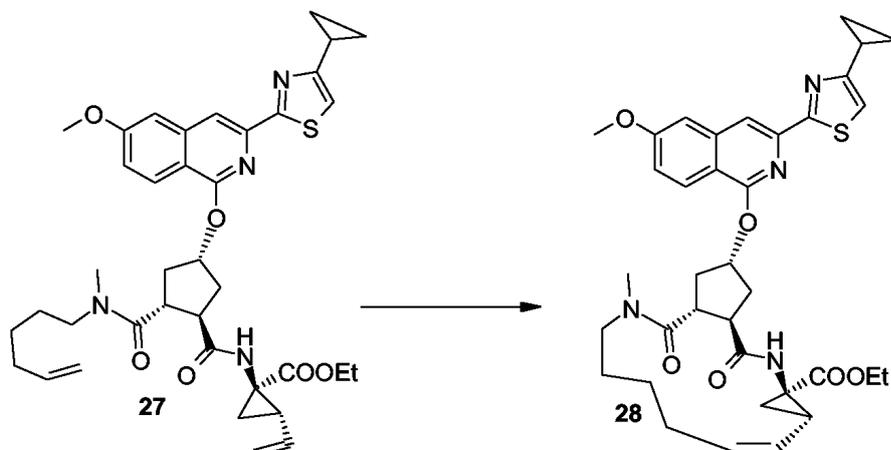
- 5 Hidrocloruro de éster etílico del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **25** (4,92 g, 31,7 mmol) y HATU (12,6 g, 33,2 mmol) se añadieron a **24** (8,14 g, 30,2 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo bajo argón, y después se añadieron sucesivamente DMF (100 mL) y DIPEA (12,5 mL, 11,5 mmol). Después de 30 min a 0°C, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. Entonces, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc acetato de etilo y agua, se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N (20 mL) y NaCl saturado (2 x 20 mL), y se secó
- 10 (Na_2SO_4). La purificación por cromatografía de resolución instantánea (acetato de etilo $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}$ de petróleo, 1:1:1) proporcionó 7,41 g (60%) del producto diana **26** en forma de un aceite incoloro: $m/z = 407$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa D



- 15 DIAD (218 μL , 1,11 mmol) se añadió a -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución de **26** (300 mg, 0,738 mmol), isoquinolina **7** (308 mg, 1,03 mmol) y trifetilfosfina (271 mg, 1,03 mmol) en THF seco (15 mL). Después, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1,5 h, el disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (gradiente de éter de petróleo/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}$, 3:1,5:0,5 a 1:1:1) para dar 290 mg del producto diana contaminado con productos secundarios (90% de pureza). La segunda purificación (mismo eluyente) proporcionó 228 mg (43%) del producto diana **27**: $m/z = 687$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹H-RMN (CDCl_3): 8,11-7,98 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,13 – 7,10 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,78-5,69 (m, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 5,11 – 5,09 (m, 1H), 4,99 -4,87 (m, 2H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,71-3,58 (m, 1H), 3,48-3,15 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 2,60 - 2,25 (m, 2H), 2,11 - 1,82 (m, 6H), 1,55 - 1,10 (m, 7H), 0,98 - 0,96 (m, 4H).
- 25

Etapa E

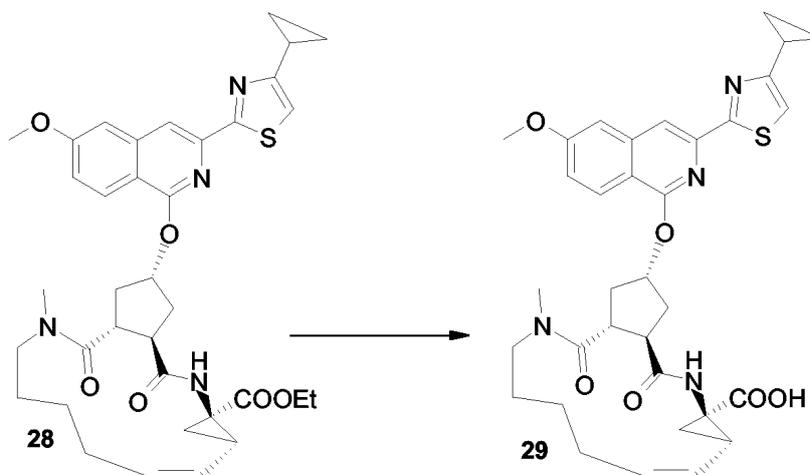


Una disolución de **27** (220 mg, 0,32 mmol) y catalizador de 1^a generación de Hoveyda-Grubbs (19 mg, 0,032 mmol) en 1,2-dicloroetano seco y desgasificado (400 mL) se calentó a 70°C bajo nitrógeno durante 12 h. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo

5 /CH₂Cl₂/ Et₂O dietilo; 3:1:1) para dar 180 mg (85%) del producto diana **28**: *m/z* = 659 (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,11 – 8,08 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,10 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,70-5,78 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 5,18-5,29 (m, 1H), 4,63-4,69 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,88-3,05 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,10- 2,41 (m, 3H), 1,90-2,02 (m, 4H), 1,71-1,90 (m, 3H), 0,87-1,62 (m, 9H).

10

Etapa F

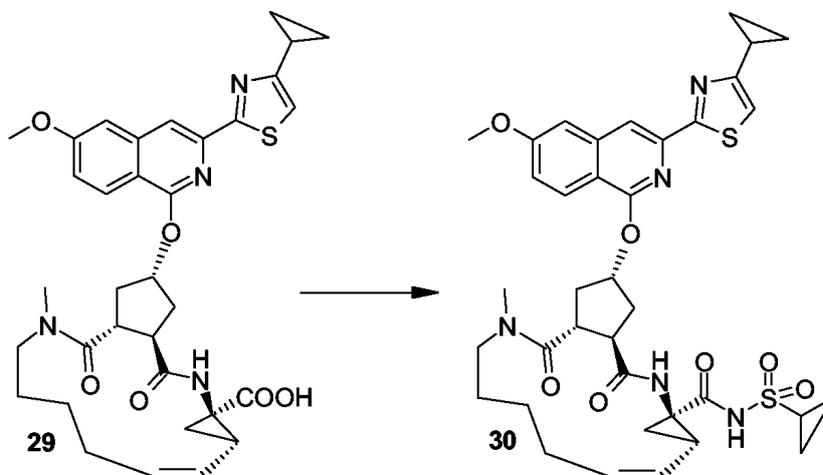


15

Una disolución de LiOH (327 mg) en agua (3 mL) se añadió a una disolución agitada de **28** en THF (15 mL) y MeOH metanol (10 mL). Después de 48 h, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y éter dietílico. La capa acuosa se acidificó (pH = 3) y se extrajo con acetato de etilo AcOEt, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico para dar 128 mg (74%) del compuesto diana **29**: *m/z* = 631 (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,00-8,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,64-5,71 (m, 1H), 5,57-5,61 (m, 1H), 5,16 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,57-4,64 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 1H), 2,42-2,68 (m, 4H), 2,17-2,33 (m, 3H), 2,08 a 2,17 (m, 2H), 1,71- 2,00 (m, 5H), 1,33-1,62 (m, 5H), 0,96-0,99 (m, 4H).

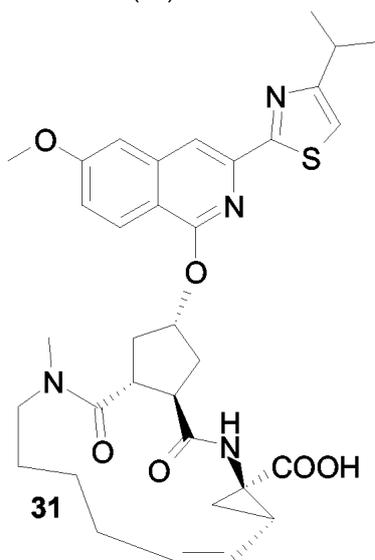
20

Ejemplo 3: Preparación de *N*-[17-[3-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-6-metoxi-isoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**30**)



Una mezcla de **29** (91 mg, 0,14 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (47 mg, 0,29 mmol) en THF seco (7 mL) se calentó a reflujo durante 2 h bajo nitrógeno. El análisis LCMS muestra un pico del compuesto intermedio (RT = 5,37). Opcionalmente, el derivado de azalactona, si se desea, se puede aislar. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ciclopropilsulfonamida (52 mg, 0,43 mmol). Después, se añadió DBU (50 μ L, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h, y después se calentó a 55°C durante 24 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre AcOEt acetato de etilo y agua de carácter ácido (pH = 3). El material bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo AcOEt/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1:1). El residuo se cristalizó en éter dietílico, se filtró para dar el compuesto diana contaminado con la ciclopropilsulfonamida. Este material se trituró en 3 mL de agua, se filtró, se lavó con agua y se secó durante una noche con la bomba de alto vacío para dar 60 mg (57%) del compuesto diana **30** en forma de un polvo ligeramente amarillo: $m/z = 734$ (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 10,94 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,74-5,77 (m, 1H), 5,63-5,69 (m, 1H), 5,06 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,89-2,96 (m, 2H), 2,52-2,52 (m, 2H), 2,37-2,45 (m, 2H), 2,10-2,32 (m, 2H), 1,61-1,93 (m, 4H), 1,3-1,51 (m, 4H), 0,90-1,30 (m, 8H).

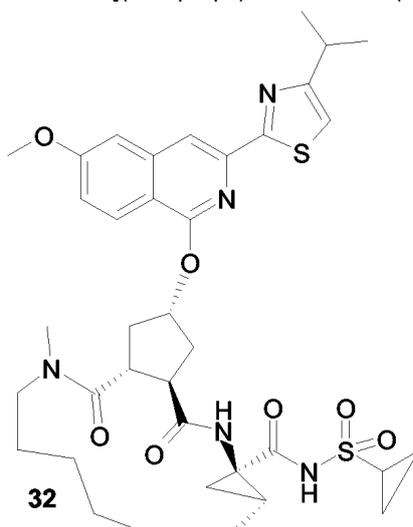
Ejemplo 4: Preparación de ácido 17-[3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**31**)



El producto del título se obtuvo a partir de 1-hidroxi-3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisquinolina **6**, siguiendo los procesos reseñados para el ácido 17-[3-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico **29** (Ejemplo 2): $m/z = 633$ (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,03

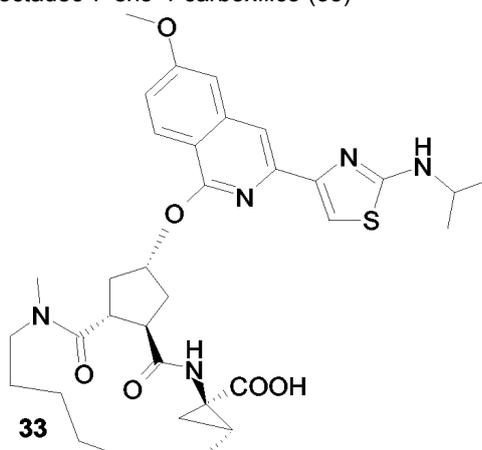
(d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 – 7,13 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,61-5,69 (m, 2H), 5,17 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,57-4,64 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,25-3,36 (m, 1H), 3,11 – 3,20 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,53-2,66 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 1H), 2,17-2,32 (m, 2H), 1,89-1,93 (m, 2H), 1,71-1,83 (m, 2H), 1,43-1,60 (m, 2H), 1,37 (dd, $J = 6,9$ Hz, 2,5 Hz, 6H), 1,18-1,36 (m, 2H).

5 **Ejemplo 5:** Preparación de N-[17-[3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**32**)



10 El producto del título se obtuvo a partir de ácido 17-[3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxi-isoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico **31**, siguiendo los procesos reseñados para N-[17-[3-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida **30** (Ejemplo 3): $m/z = 736$ (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 10,90 (s, 1H), 8,2-8,09 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,78-5,83 (m, 1H), 5,62-5,69 (m, 1H), 5,06 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,37-3,42 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,23-2,43 (m, 3H), 1,64-1,93 (m, 4H), 1,31-1,50 (m, 10H), 1,18-1,30 (m, 2H), 0,96-1,15 (m, 2H).

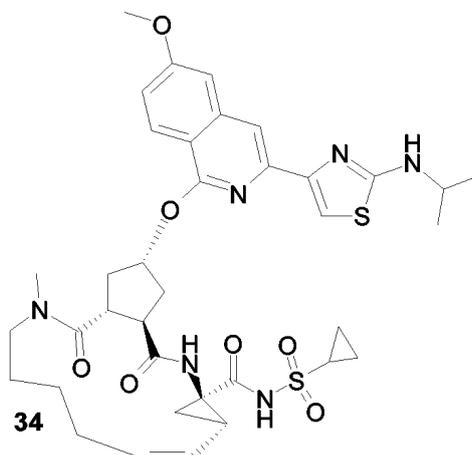
20 **Ejemplo 6:** Preparación de ácido 17-[3-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-6-metoxi-isoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**33**)



25 El producto del título se obtuvo a partir de 1-hidroxi-3-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-6-metoxiisoquinolina, siguiendo los procesos reseñados para el ácido 17-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico **29** (Ejemplo 2): $m/z = 648$ (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04-7,11 (m, 3H), 5,60-5,68 (m, 2H), 5,20 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,54-3,70 (m, 2H), 3,12 – 3,20 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,35-2,60 (m, 4H),

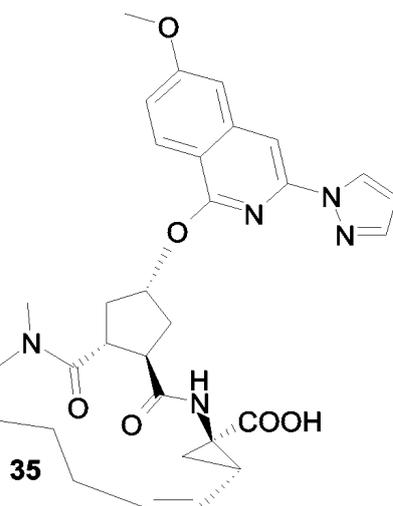
2.11-2.30 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 13,1$ Hz, 6H), 1.10-1.21 (m, 2H).

5 **Ejemplo 7:** Preparación de *N*-[17-[3-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-6-metoxi-isoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**34**)



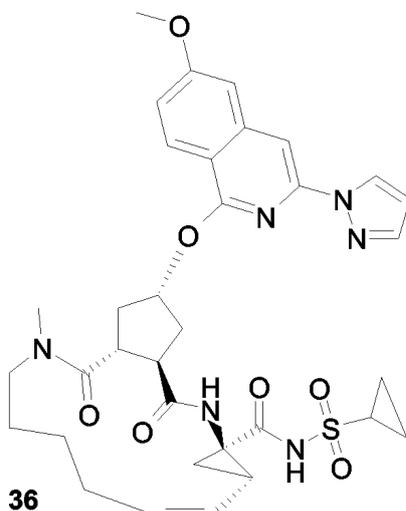
10 El producto del título se obtuvo a partir de ácido 17-[3-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-6-metoxi-isoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico **33**, siguiendo los procesos reseñados para
 N-[17-[3-(4-ciclo-propiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida **30** (Ejemplo 3): $m/z = 751$ (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 10,90 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,04-7,07 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 5,80-5,84 (m, 1H), 5,62-5,69 (m, 1H), 5,06 (t, $J = 10,3$ Hz, 2H), 4,58-4,65 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,24-3,41 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,71-2,97 (m, 2H), 2,57-2,60 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 1H), 1,78-2,02 (m, 4H),
 15 0,87-1,58 (m, 14 H).

Ejemplo 8: Preparación de ácido 17-[3-(pirazol-1-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**22**)



20 El producto del título se obtuvo a partir de 1-hidroxi-3-(pirazol-1-il)-6-metoxiisoquinolina, siguiendo los procesos reseñados para el ácido 17-[3-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico **29** (Ejemplo 2): $m/z = 574$ (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 6,43-6,45 (m, 1H), 5,63-5,70 (m, 2H), 5,18 (dd, $J = 10,3$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,26-3,35 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,65-2,77 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,35-2,58 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 2H),
 25 1,89-2,05 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,18-1,61 (m, 4H).

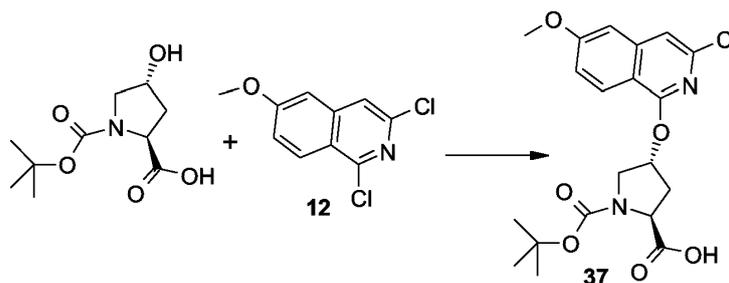
Ejemplo 9: Preparación de *N*-[17-[3-(pirazol-1-il)-6-metoxiisquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**36**)



5 El producto del título se obtuvo a partir de ácido 17-[3-(pirazol-1-il)-6-metoxiisquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico **22**, siguiendo los procesos reseñados para *N*-[17-[3-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida **30** (Ejemplo 3): $m/z = 677$ (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,04 -7,08 (m, 2H), 6,46-6,48 (m, 1H), 6,37 (s ancho, 1H), 5,71-5,82 (m, 1H), 5,63-5,69 (m, 1H), 5,06 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,58-4,65 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,80-2,95 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 4H), 1,32-1,70 (m, 2H), 1,17-1,30 (m, 2H), 0,90-1,15 (m, 4H).

15 **Ejemplo 10:** Síntesis de ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**42**)

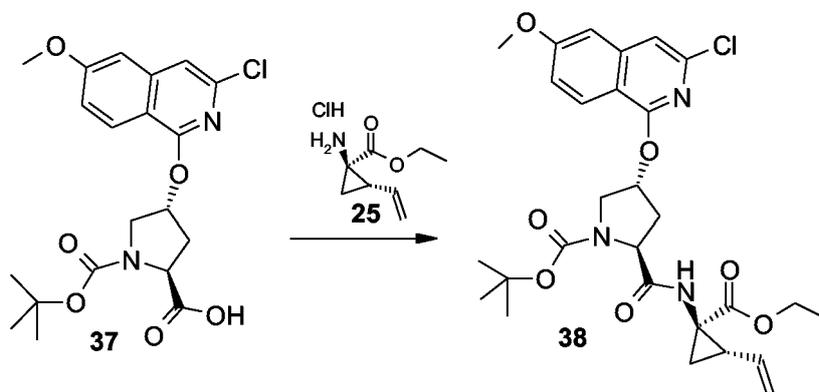
Etapa A



20 A una disolución de Boc-hidroxiprolina (760 mg, 3,29 mmol) en DMSO (50 mL) se añadió *terc.*-butóxido potásico (1,11 g, 9,87 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de la adición de 1,3-dicloro-6-metoxiisquinolina **12** (750 mg, 3,29 mmol). Después de 12 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua enfriada con hielo, se acidificó a pH 4 con HCl, y se extrajo con AcOEt acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 1,39 g (90%) de **37** en forma de un sólido blanco: $m/z = 423$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,9 (s, 1H), 5,80-5,67 (s ancho, 1H), 4,45 (t, $J = 7,9$, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,80-3,90 (s ancho, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 2,75-2,6 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

Etapa B

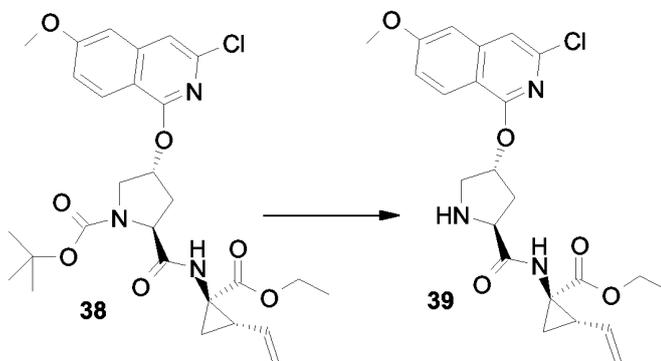
30



Una disolución del compuesto **37** (1,25 g, 2,96 mmol), hidrocloreto de éster etílico del ácido 1-amino-2-vinilciclopropano-carboxílico **25** (526 mg, 2,96 mmol), HATU (1,12 g, 2,96 mmol) y DIPEA (1,29 mL, 7,39 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 12 h, se añadió diclorometano y la disolución se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para dar 1,5 g (90%) del producto deseado **38** como una espuma amarilla: $m/z = 561$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,80-5,67 (m, 1H), 5,29 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,45-4,5 (s ancho, 1H), 4,1- 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,8-3,9 (s ancho, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H), 1,5-2 (m, 6H), 1,5 (s, 9H).

Etapa C

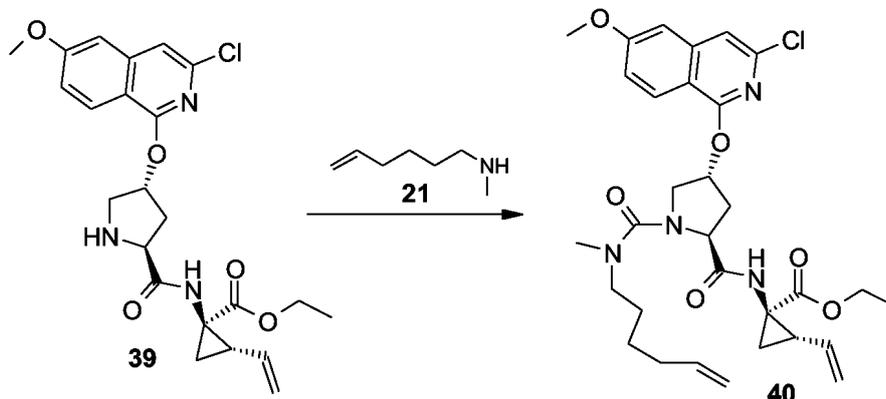
15



Una disolución de **38** (3,0 g, 5,36 mmol) en TFA-DCM 1:2 (3 mL) se agitó a temperatura ambiente TA durante 60 min. Luego se añadió tolueno (3 mL) y la mezcla resultante se evaporó hasta sequedad para dar el producto diana **39** (pureza por HPLC > 95%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: $m/z = 460$ (M+H)⁺.

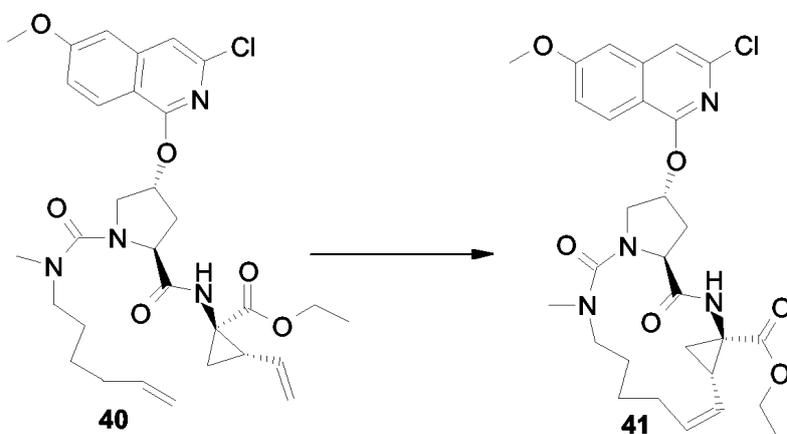
20

Etapa D



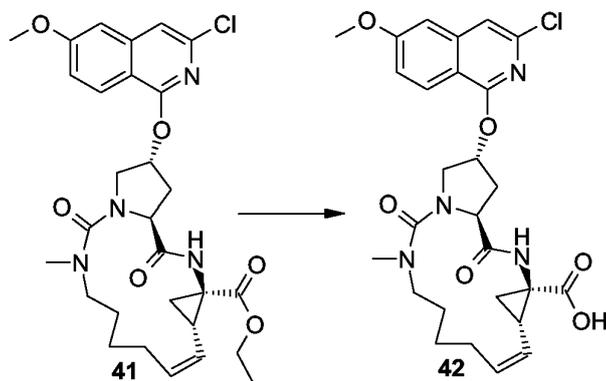
5 Hidrógeno-carbonato de sodio (1,83 g, 21,7 mmol) se añadió a una disolución de **39** (1,0 g, 2,17 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL). Después, se añadió fosgeno (1,6 mL, 1,9 M en tolueno 4,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano (25 mL). Después, se añadió hidrógeno-carbonato de sodio (1,83 g, 21,7 mmol) seguido de (hex-5-enil)(metil)amina **21** (1,2 g, 8,04 mmol). Después de 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5) para dar 0,80 g (69,3%) del producto diana **40**: *m/z* = 600 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,81-5,62 (m, 2H), 5,56 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 1,3 Hz, 17,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 1,5 Hz, 10,4 Hz, 1H), 5,00-4,86 (m, 3H), 4,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,10 (dd, *J* = 8,6 Hz, 17,4 Hz, 1H), 1,98 (dd, *J* = 14,4 Hz, 7,1 Hz, 2H), 1,88 (dd, *J* = 5,6 Hz, 8,1 Hz, 1H), 1,57-1,46 (m, 3H), 1,35-1,18 (m, 5H).

15 Etapa E



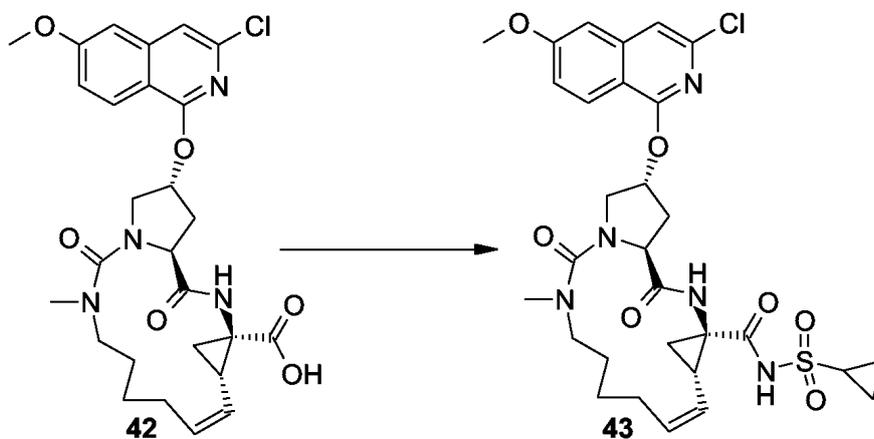
20 Catalizador de 1^a generación de Hoveyda-Grubbs (261 mg, 20% en moles) se añadió a una disolución de **40** (1,3 g, 2,17 mmol) en dicloroetano seco desgasificado (1 L). Después, la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 20 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 90/10) para dar 720 mg (58%) del producto del título **41** en forma de un sólido de color beige: *m/z* = 572 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,1 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,85 (s ancho, 1H), 5,65 (dd, *J* = 18,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,05 (dd, *J* = 3,7 Hz, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 3H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,20-1,45 (m, 5H).

30 Etapa F



Hidróxido de litio (150 mg, 3,6 mmol) en agua (3 mL) se añadió a una disolución de **41** (100 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (2 mL). Después de 48 h a temperatura ambiente, se añadió agua y el pH de la disolución resultante se ajustó a 3 con HCl 1N. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar 85 mg (89%) del producto del título **42** en forma de un polvo blanco: *m/z* = 544 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,1 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,85 (s ancho, 1H), 5,65 (dd, *J* = 18,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,3 Hz, 3,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 4H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,90 (dd, *J* = 8,6 Hz, 5,9 Hz, 1H), 1,55-1,60 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 3H).

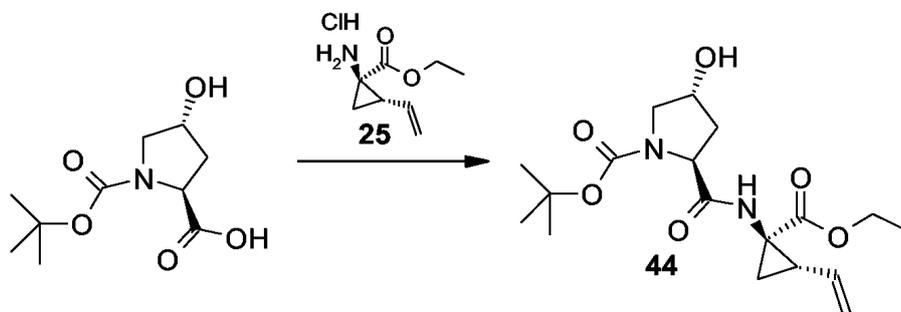
Ejemplo 11: Síntesis de *N*-[17-(3-cloro-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**43**)



Una disolución de ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**42**), (80 mg, 0,147 mmol) y carbonildiimidazol (48 mg, 0,295 mmol) en THF seco (25 mL) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (54 mg, 0,442 mmol) y DBU (52 mg, 0,34 mmol). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre AcOEt acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:05) para dar el producto del título contaminado con ciclopropilsulfonamida. Este sólido se trituró durante 10 min en agua y se filtró, se lavó con agua, se secó a alto vacío, se trituró de nuevo en dietil-éter y se filtró para dar 37 mg (39%) del producto del título **43** en forma de un polvo blanco: *m/z* = 647 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 10,40 (s ancho, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,12 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,85 (s ancho, 1H), 5,65 (dd, *J* = 18,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,8 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 11,3 Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,6 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 3H), 1,90-2,20 (m, 3H), 1,25-1,60 (m, 7H), 0,90-1,10 (m, 2H).

Ejemplo 12: Síntesis de ácido 17-(5-bromo-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**50**)

Etapa A



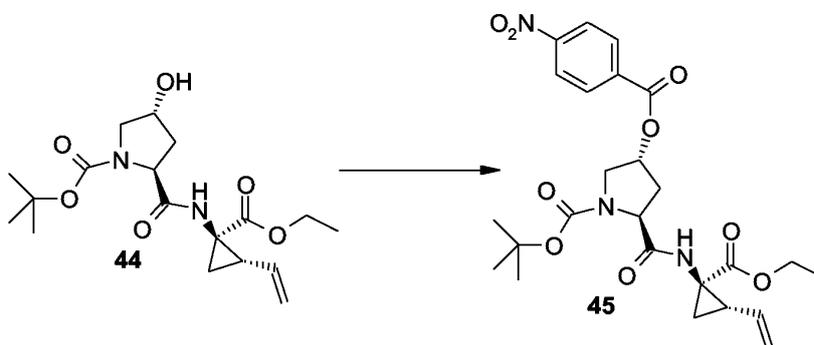
5

Se añadió diisopropiletilamina (1,9 mL, 10,9 mmol) a una disolución de Boc-hidroxi-prolina (1,0 g, 4,4 mmol), ciclopropil aminoácido **25** (825 mg, 4,3 mmol), HATU (1,7 g, 4,48 mmol) en DMF (10 mL). Después de 2 h a temperatura ambiente se añadió diclorometano (200 mL). La disolución se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/EtOAc, 50:50) para dar 1,2 g (76%) del producto diana **44**: *m/z* = 369 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 5,80-5,67 (m, 1H), 5,32-5,24 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,16-5,08 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,61-4,45 (m, 1H), 4,45-4,29 (s ancho, 1H), 4,23-4,03 (m, 2H), 3,78-3,39 (m, 2H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,97-1,81 (s ancho, 1H), 1,81-1,32 (m, 12H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

10

15

Etapa B

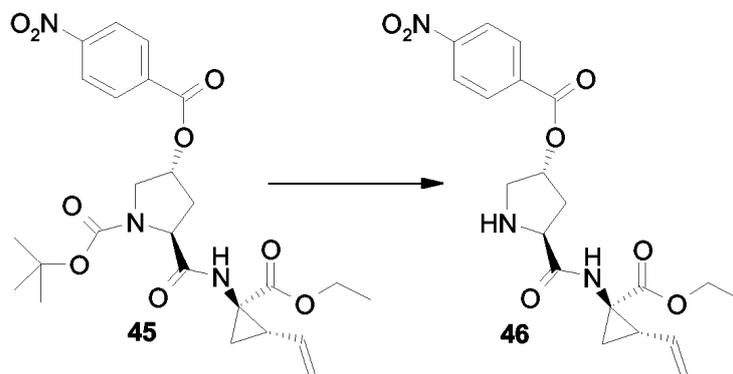


20

25

Se añadió trietilamina (3,2 mL, 22 mmol) a 0°C a una disolución de **44** (5,42 g, 7,4 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL). Después de 5 min, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de para-nitrobenzoilo (3,26 g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 0°C. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 20 h, la disolución se vertió en agua enfriada con hielo, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/EtOAc, 90:10) para dar 2,15 g (56%) del producto diana **45**: *m/z* = 518 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,82-5,70 (m, 1H), 5,59-5,54 (m, 1H), 5,31 (dd, *J* = 17,2 Hz, 1,5 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,56-4,40 (s ancho, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,80-3,67 (m, 2H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,98-1,84 (s ancho, 1H), 1,59-1,48 (s ancho, 1H), 1,48-1,38 (s ancho, 12H), 1,28-1,21 (m, 3H).

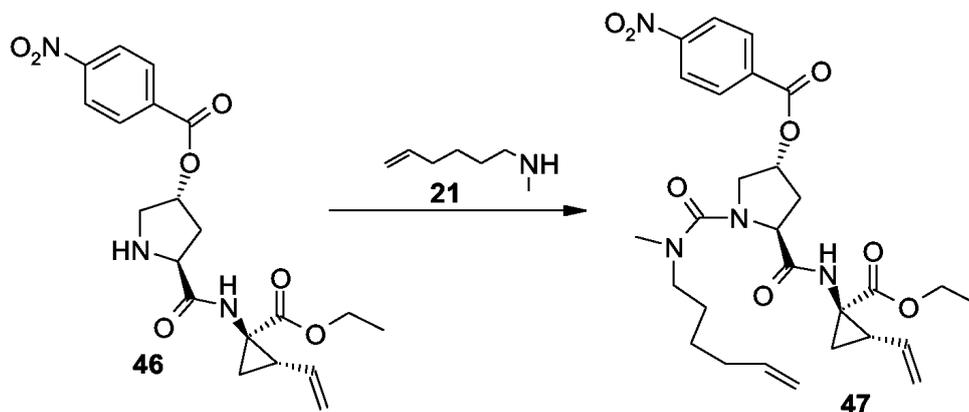
Etapa C



Una disolución de **45** (2,15 g, 4,15 mmol) en TFA-DCM 1:2 (80 mL) se mantuvo a la temperatura ambiente durante 4 h. Después se añadió tolueno (10 mL) y la disolución se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto diana **46** (pureza por HPLC > 95%): $m/z = 418$ (M+H)⁺.

5

Etapa D

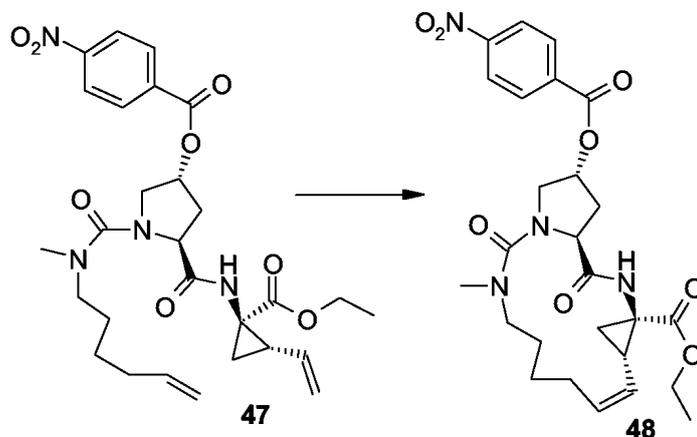


Fosgeno (1,6 mL, 1,9 M en tolueno 9,28 g, 4,5 eq) se añadió a una mezcla de **46** (1,73 g, 4,14 mmol) e hidrógeno-carbonato de sodio (3,53 g, 42 mmol) en THF (35 mL). Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado resultante se evaporó y el producto bruto se re-disolvió en diclorometano (35 mL). Después, se añadió hidrógeno-carbonato de sodio (3,35 g, 42 mmol) seguido de (hex-5-enil)(metil)amina **21** (1,1 g, 9,67 mmol). Después de 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. Luego se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5) para dar 2,31 g (79%) del producto diana **47**: $m/z = 557$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,81-5,62 (m, 2H), 5,56 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 17,2$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 10,4$ Hz, 1,52 Hz, 1H), 5,00-4,86 (m, 3H), 4,20 – 4,06 (m, 2H), 3,79 (dd, $J = 12,1$ Hz, 3,5 Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 12,1$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,10 (dd, $J = 8,6, 17,4$ Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 14,4$ Hz, 7,1 Hz, 2H), 1,88 (dd, $J = 8,1$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 1,57-1,46 (m, 3H), 1,35-1,18 (m, 5H).

15

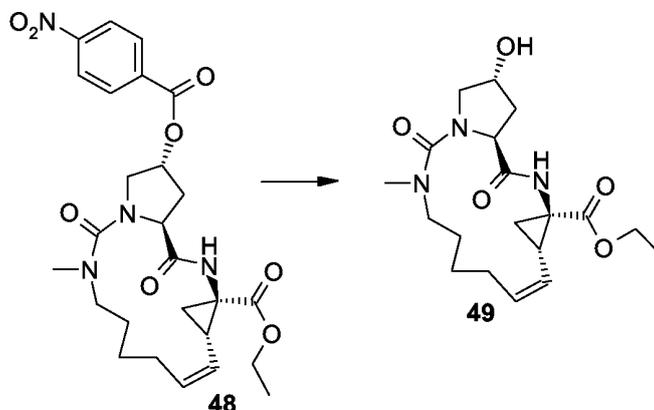
20

Etapa E



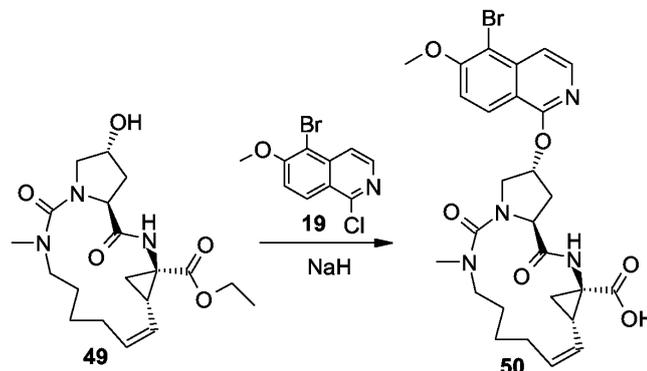
Una mezcla de **47** (1,8 g, 3,28 mmol) de catalizador de 1ª generación de Hoveyda-Grubbs (400 mg, 20% en moles) en dicloroetano seco desgasificado (2,0 L), se calentó a 70°C bajo nitrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/EtOAc, 90:10) para dar 888 mg (51%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color beige **48**: $m/z = 529$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 5,76-5,67 (m, 1H), 5,62-5,57 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 10,5$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 9,8$ Hz, 7,1 Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,55 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,48-2,29 (m, 2H), 2,16 (dd, 1H, $J = 17,4$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,45-1,25 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa F



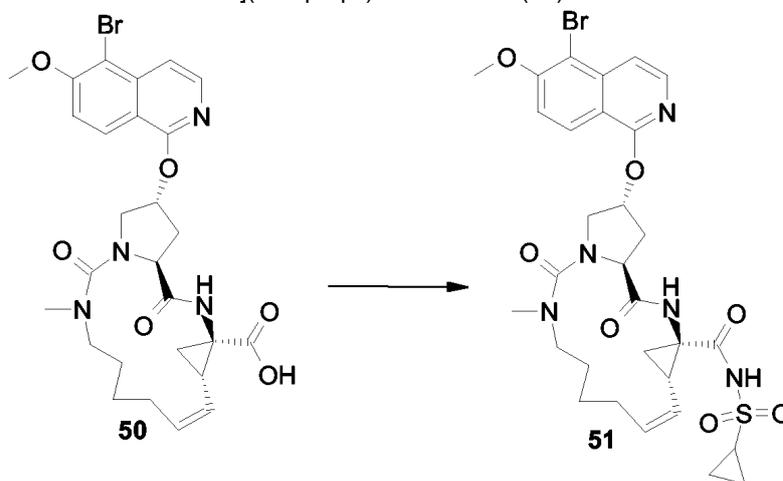
Una disolución de hidróxido de litio (71 mg, 1,66 mmol) en agua (5 mL) se añadió a 0°C a una disolución de **48** (451 mg, 853 mmol) en THF (25 mL). Después de 3 h a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), después se acidificó a pH 3 con HCl 1N. La disolución resultante se extrajo con AcOEt acetato de etilo, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10) para proporcionar 234 mg (72%) de **49**: 8,18 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,69 (dd, $J = 18,0$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,37 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 9,6$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,78-4,11 (s ancho, 1H), 4,18-3,91 (m, 2H), 3,79-3,61 (m, 2H), 3,34 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,34-2,09 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,73 (dd, $J = 8,8$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa G



5 Hidruro de sodio (68,25 mg, 1,7 mmol) se añadió en una pequeña porción 0°C a una disolución de **49** (260 mg, 0,683 mmol) en DMF (8 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadió isoquinolina **19** (241 mg, 0,887 mmol) bajo nitrógeno en una porción. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 96/4), seguido de la hidrólisis del éster como se ha descrito previamente, proporcionó 159 mg (40%) del producto del título **50** en forma de un polvo blanco: *m/z* = 588 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,13 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,39-7,30 (s ancho, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,90-5,83 (s ancho, 1H), 5,71 (dd, *J* = 17,9 Hz, 8,1 Hz, 1H), 5,18 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 9,1 Hz, 7,3 Hz, 1H), 4,10-3,97 (m, 4H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,62 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,59-2,22 (m, 4H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,89 (dd, *J* = 8,6 Hz, 5,8 Hz, 1H), 1,70 (dd, *J* = 9,8 Hz, 6,1 Hz, 1H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 2H).

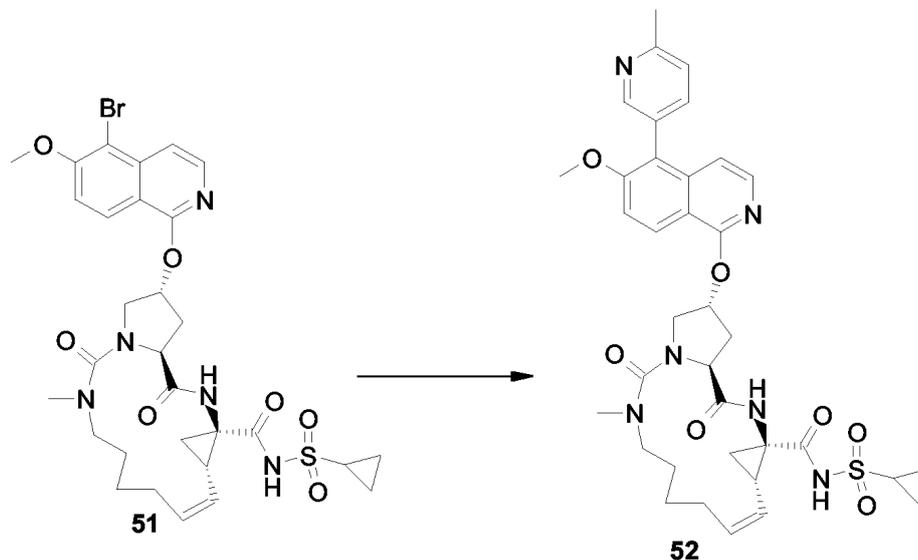
15 Ejemplo 13: Síntesis de *N*-[17-(5-bromo-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**51**)



20 Una disolución de **50** (151 mg, 0,257 mmol) y carbonildiimidazol (162 mg, 0,437 mmol) en THF seco (10 mL) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. Opcionalmente, el derivado de azalactona, si se desea, se puede aislar. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (58 mg, 0,482 mmol) y DBU (76 mg, 0,502 mmol). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 12 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con AcOEt acetato de etilo, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5). El sólido obtenido se trituró en agua, se filtró, se secó a alto vacío, se trituró en éter dietílico y se secó de nuevo a alto vacío para dar 138 mg (77%) del producto del título **51** en forma de un polvo blanco: *m/z* = 691 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 10,70 (s ancho, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,70 (s ancho, 1H), 5,88 (s ancho, 1H), 5,74 (dd, *J* = 17,3 Hz, 8,3 Hz, 1H), 5,16 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 9,4 Hz, 7,3 Hz, 1H), 4,11-3,98 (m, 4H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,27-3,10 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,58-2,35 (m, 3H), 2,29-2,13 (m, 1H), 2,11-1,92 (m, 2H), 1,75-0,76 (m, 9H).

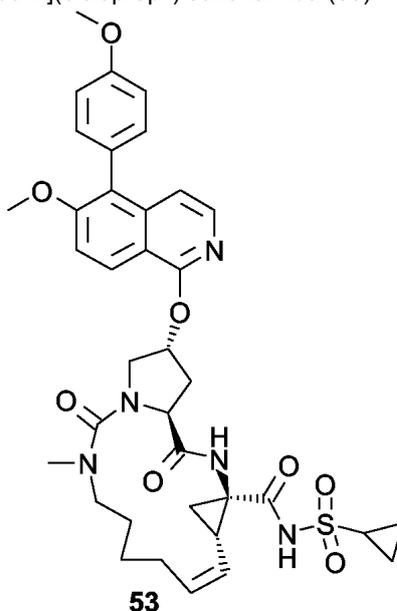
30

Ejemplo 14: Síntesis de *N*-[17-[5-(4-metil-3-piridil)-6-metoxiisquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**52**)



Una disolución de **51** (17,3 mg, 0,025 mmol), ácido 6-metilpiridina-3-borónico (5,9 mg, 0,028 mmol), *tetrakis*trifenilfosfina paladio (8,2 mg, 0,005 mmol) y carbonato de sodio (5,8 mg, 0,055 mmol) en DMF (2 mL) se calentaron a 90°C durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 3,7 mg (21%) del producto del título **52** en forma de un polvo blanco, $m/z = 703$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 10,6 (s ancho, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,68 (s ancho, 1H), 5,87 (s ancho, 1H), 5,74 (dd, $J = 17,3$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 9,4$ Hz, 7,3 Hz, 1H), 4,11-3,98 (m, 4H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,27-3,10 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,58-2,35 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,29- 2,13 (m, 1H), 2,11-1,92 (m, 2H), 0,75-1,76 (m, 9H).

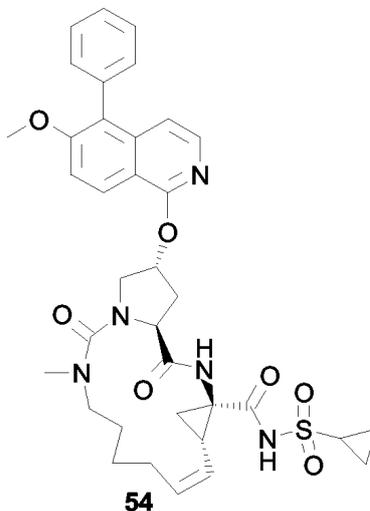
Ejemplo 15: Síntesis de *N*-[17-[5-(4-metoxifenil)-6-metoxiisquinolin-1-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**53**)



El producto del título se preparó a partir de *N*-[17-(5-bromo-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil] (ciclopropil)sulfonamida (**51**, ejemplo 13) y ácido 4-metoxibencenoborónico siguiendo el proceso descrito para *N*-[17-[5-(4-metil-3-piridil)-6-metoxiisquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**52**,

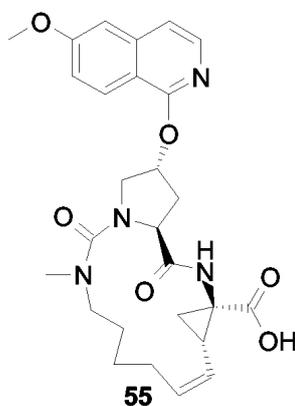
Ejemplo 14): $m/z = 718 (M+H)^+$.

Ejemplo 16: Síntesis de *N*-[17-[5-fenil-6-metoxiisquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**54**)



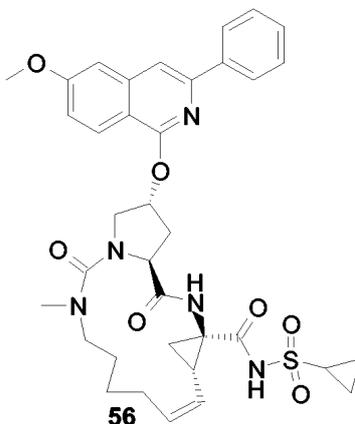
5 El producto del título se preparó a partir de *N*-[17-(5-bromo-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**51**, ejemplo 13) y ácido bencenoborónico siguiendo el proceso descrito para *N*-[17-[5-(4-metil-3-piridil)-6-metoxiisquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**52**, Ejemplo 14):
10 $m/z = 688 (M+H)^+$.

Ejemplo 17: Síntesis de ácido 17-(6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**55**).



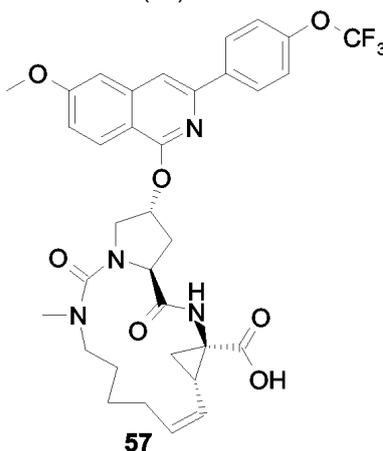
15 El producto del título **55** se preparó a partir de 1-cloro-6-metoxiisquinolina **10** siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación del ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**42**, Ejemplo 10): $m/z = 509 (M+H)^+$; ¹H-RMN (CDCl₃): 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,9 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,1 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,85 (s ancho, 1H), 5,65 (dd, *J* = 18,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,3 Hz, 3,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 4H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,90 (dd, *J* = 8,6 Hz, 5,9 Hz, 1H), 1,55-1,60 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 3H).

25 Ejemplo 18: Síntesis de *N*-[17-(3-fenil-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**)



5 El producto del título **56** se preparó a partir de ácido 17-(6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**55**) siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación de *N*-[17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**43**, Ejemplo 11): $m/z = 688$.

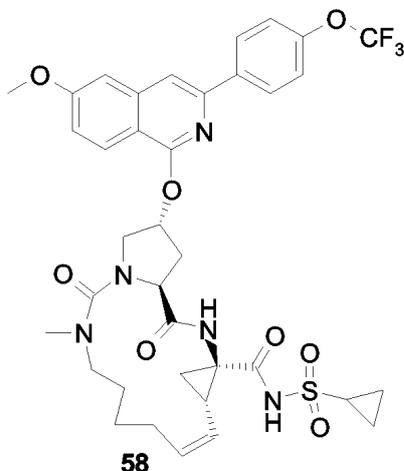
Ejemplo 19: Síntesis de ácido 17-(3-(4-trifluorometoxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**57**)



10 El producto del título **57** se preparó a partir de 1-cloro-3-[4-(trifluorometil)fenil]-6- metoxiisoquinolinona siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación de ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**42**, Ejemplo 10): $m/z = 669$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (dd, $J = 9,1$ Hz, 1,5, 1H), 7,05 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,07-5,95 (s ancho, 1H), 5,71 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,24 a 5,09 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,14 a 4,03 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77-3,58 (m, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,63-2,38 (m, 3H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,74-1,38 (m, 5H).

15

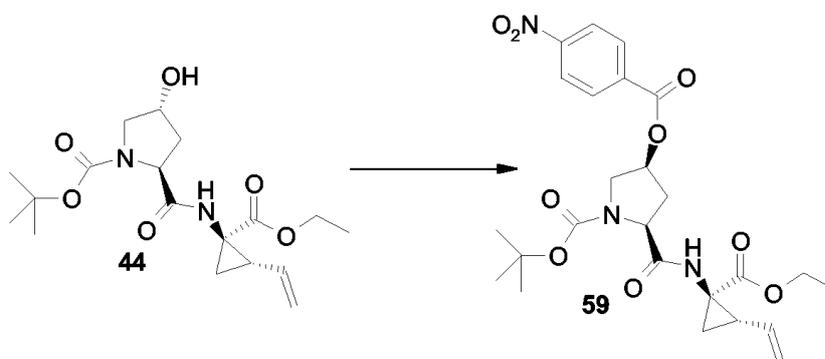
Ejemplo 20: Síntesis de *N*-[17-(3-(4-trifluorometoxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil] (ciclopropil)sulfonamida (**58**)



El producto del título **58** se preparó a partir de ácido 17-(3-(4-trifluorometoxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**57**) siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación de *N*-[17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**43**, Ejemplo 11): $m/z = 772$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 10,63-10,57 (s ancho, 1H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,01 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4, 1H), 6,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,79-6,72 (s ancho, 1H), 5,98-5,92 (m, 1H), 5,67 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 18,9$ Hz, 1H), 5,09 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 11,0$ Hz, 4,0, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,54-2,38 (m, 3H), 2,25 a 2,08 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,66 -0,86 (m, 9H).

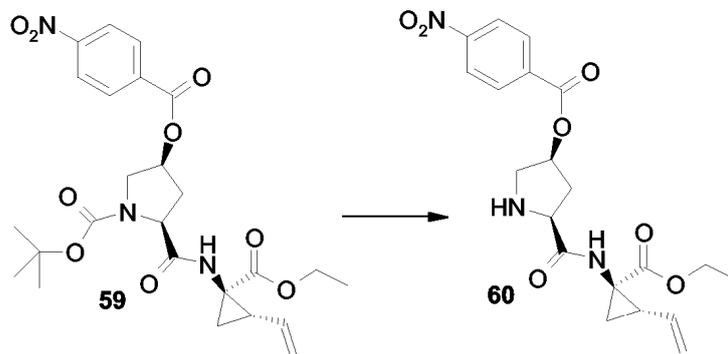
Ejemplo 21: Síntesis de ácido 17-(4-bromo-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**)

15 Etapa A



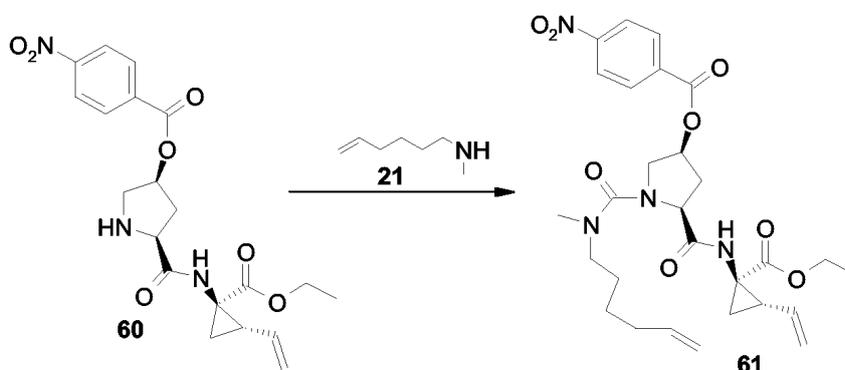
DIAD (8,2 g, 41 mmol) se añadió a 0° C bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución de **44** (10 g, 27 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (6,8 g, 41 mmol) y trifetilfosfina (11 g, 41 mmol) en THF seco (200 mL). Después, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 12 h, el disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (gradiente de EtOAc/CH₂Cl₂, 95/5 a 75/25) para dar 8,1 g (58%) del producto diana, $m/z = 518$ (M+H)⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,20 (s, 4H), 5,65-5,80 (m, 1H), 5,55 (s ancho, 1H), 5,2 (dd, $J = 17,0$ Hz, 10,2 Hz, 1H), 4,4-4,5 (m, 1H), 3,9-4,1 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 5), 1,50 (s, 9H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

25 Etapa B



Una disolución de **59** (6,89 g, 13,3 mmol) en TFA-DCM 1:4 (250 mL) se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se añadió tolueno (30 mL) y la disolución se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto diana **60** (pureza por HPLC > 97%): $m/z = 418$ (M+H)⁺.

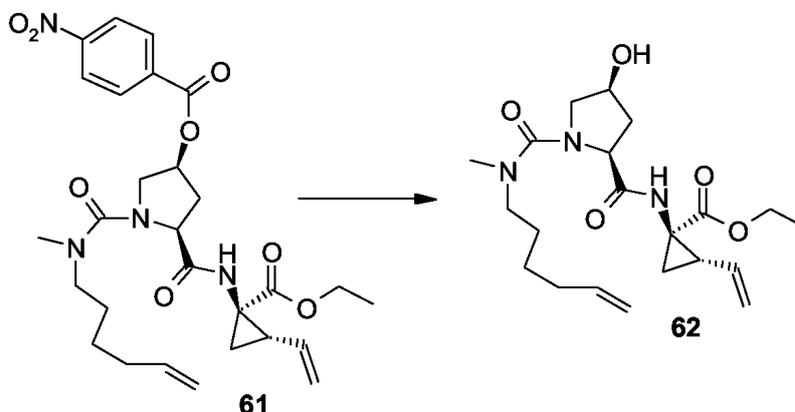
5 Etapa C



Fosgeno (1,6 mL, 1,9 M en tolueno, 4,5 eq) se añadió a una mezcla de **60** (5,56 g, 13,3 mmol) e hidrógeno-carbonato de sodio (11,5 g, 137 mmol) en THF (120 mL). Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado resultante se evaporó y el producto bruto se re-disolvió en diclorometano (35 mL). Después, se añadió hidrógeno-carbonato de sodio (11,55 g, 137 mmol) seguido de (hex-5-enil)(metil)amina **21** (2,65 g, 23,4 mmol). Después de 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5) para dar 7,41 g (58%) del producto diana **61**: $m/z = 557$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,81-5,62 (m, 2H), 5,56 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 17,2$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 10,4$ Hz, 1,52 Hz, 1H), 5,00-4,86 (m, 3H), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,79 (dd, $J = 12,1$ Hz, 3,5 Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 12,1$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,10 (dd, $J = 8,6$, 17,4 Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 14,4$ Hz, 7,1 Hz, 2H), 1,88 (dd, $J = 8,1$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 1,57-1,46 (m, 3H), 1,35-1,18 (m, 5H).

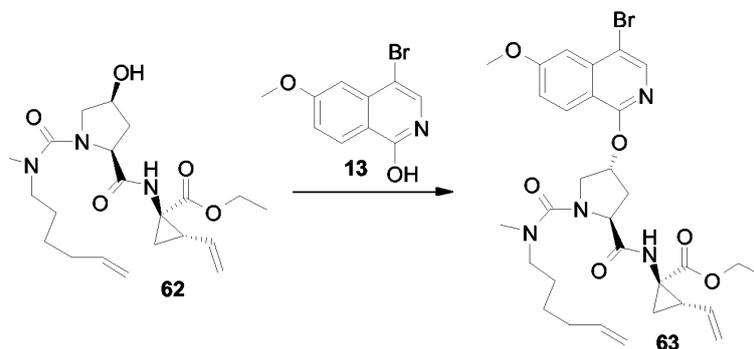
20

Etapa D



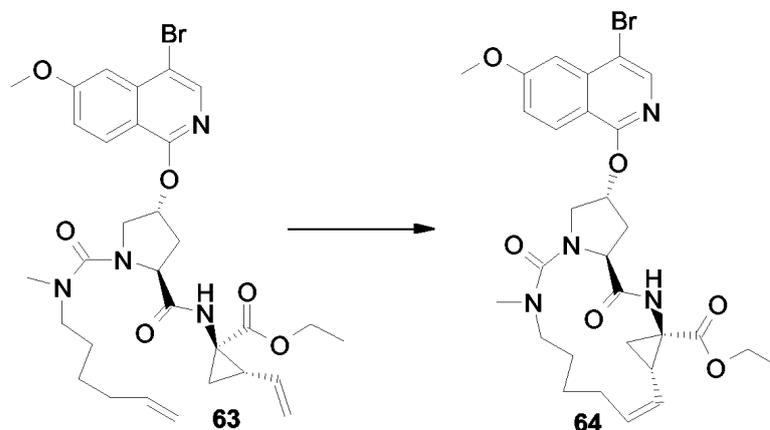
Una disolución de hidróxido de litio (632 mg, 14,8 mmol) en agua (40 mL) se añadió a 0°C a una disolución de **61** (4,34 g, 6,39 mmol) en THF (180 mL). Después de 2 h a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y luego se acidificó a pH 6 con HCl 1N. La disolución resultante se extrajo con AcOEt acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 96:04) para proporcionar 2,1 g (80%) de **62**: $m/z = 408$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 5,84-5,68 (m, 2H), 5,29 (dd, $J = 17,2$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 10,4$ Hz, 1,52, 1H), 5,05-4,93 (m, 2H), 4,78 (dd, $J = 9,1$ Hz, 1,77, 1H), 4,60 (d, $J = 9,1$, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,24-4,05 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 10,4$ Hz, 4,55, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,29-2,02 (m, 5H), 1,87 (dd, $J = 8,3$ Hz, 5,6, 1H), 1,67-1,52 (m, 3H), 1,49 (dd, $J = 9,8$ Hz, 5,31, 1H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa E



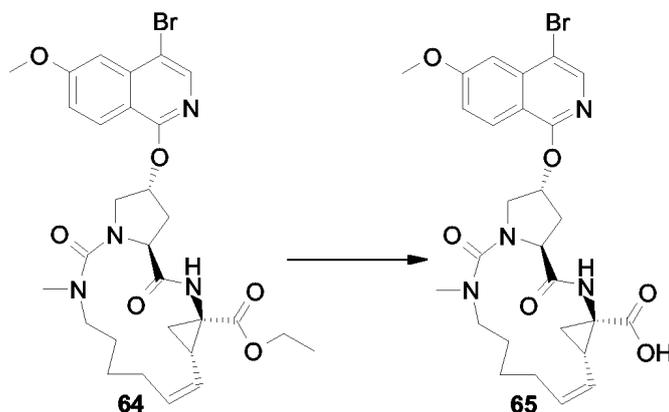
DIAD (669 mg, 3,31 mmol) se añadió a -25°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución de **62** (900 mg, 2,208 mmol), isoquinolina **13** (673 mg, 2,65 mmol) y trifenilfosfina (810 mg, 3,1 mmol) en THF seco (50 mL). Después, la reacción se mantuvo entre -10 a -15°C durante 3 h. La mezcla se vertió en disolución acuosa enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (gradiente de EtOAc/CH₂Cl₂, 90/10) para dar 1 g del producto diana **63**: $m/z = 644$ (M+H)⁺.

Etapa F



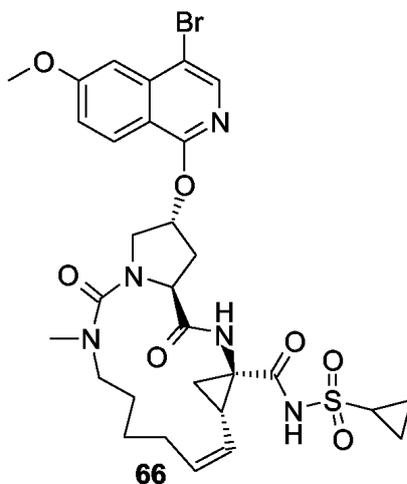
Una mezcla de **63** (1 g, 1,55 mmol) y catalizador de 1^a generación de Hoveyda-Grubbs (186 mg, 310 mmol) en dicloroetano seco desgasificado (1,0 L), se calentó a 70°C bajo nitrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/EtOAc, 90:10) para dar 360 mg (38%) del compuesto deseado **64** en forma de un sólido de color beige: $m/z = 616$ (M+H)⁺.

Etapa G



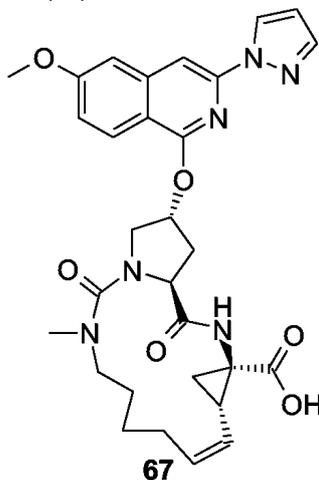
Hidróxido de litio (375 mg, 8,77 mmol) en agua (3 mL) se añadió a una disolución de **64** (360 mg, 0,585 mmol) en tetrahydrofurano (15 mL) y metanol (5 mL). Después de 48 h a temperatura ambiente, se añadió agua y el pH de la disolución resultante se ajustó a 3 con HCl 1N. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar 300 mg (87%) del producto del título **65** en forma de un polvo blanco: $m/z = 588$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,5 (s, 1H), 8,2 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,3 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 5,8-5,85 (s ancho, 1H), 5,7 (dd, $J = 18,3$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 5,15 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 9,2$ Hz, 7, 1H), 4,05 (dd, $J = 11,2$ Hz, 4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,60 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3-3,1 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 3H), 2,25-2,40 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 3H), 1,6-1,7 (m, 4H).

Ejemplo 22: Síntesis de *N*-[17-(4-bromo-6-metoxiisquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**66**)



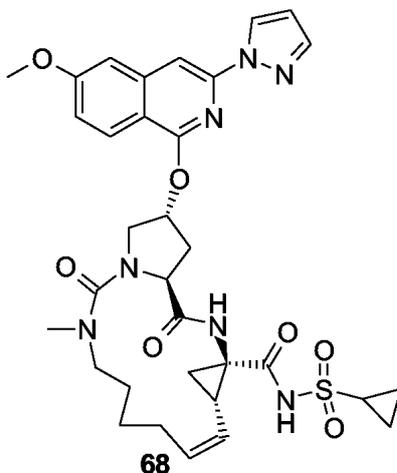
El producto del título **66** se preparó a partir de ácido 17-(4-bromo-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**) siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación de *N*-[17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**43**, Ejemplo 11): $m/z = 691$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 10,7 (s ancho, 1H), 8,09 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,4, 1H), 7 (s ancho, 1H), 5,8 (s ancho, 1H), 5,74 (dd, $J = 18,2$ Hz, 8, 1H), 5,16 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 9,3$ Hz, 7, 1H), 4,05 (dd, $J = 11,1$ Hz, 4, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,6 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,9-3 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,4-2,5 (m, 3H), 2,19-2 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 4H), 1,4-1 (m, 3H), 1,2-1,35 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 1H), 0,95-1 (m, 1H).

Ejemplo 23: Síntesis de ácido 17-(3-pirazol-1-il-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**67**)



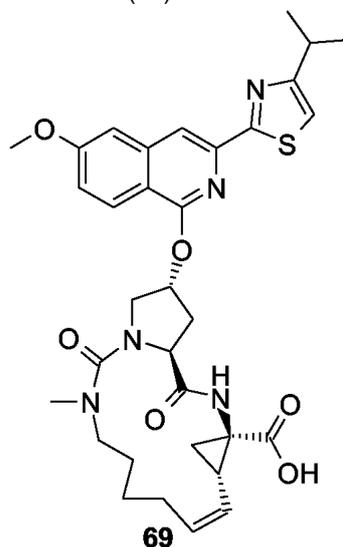
El producto **67** del título se preparó a partir de 1-hidroxi-6-metoxi-3-(pirazol-1-il)iso-quinolina siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación del ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**42**, Ejemplo 10): $m/z = 575$ (M+H)⁺.

Ejemplo 24: Síntesis de *N*-[17-(3-pirazol-1-il-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**68**)

**68**

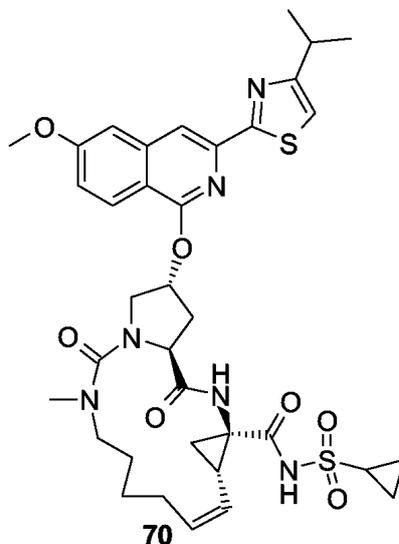
El producto del título **68** se preparó a partir de ácido 17-(3-pirazol-1-il-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**67**) siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación de *N*-[17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**43**, Ejemplo 11): $m/z = 678$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 10,5 (s ancho, 1H), 8,4 (dd, $J = 2,5$ Hz, 0,5, 1H), 8 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (dd, $J = 2,5$ Hz, 0,5, 1H), 5,95 (s ancho, 1H), 5,75 (dd, $J = 18,1$ Hz, 8 Hz, 1H), 5,1 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,1 (dd, $J = 11,0$ Hz, 4,3, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 4H), 1,30-1,50 (m, 6H).

Ejemplo 25: Síntesis de ácido 17-[3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**69**)

**69**

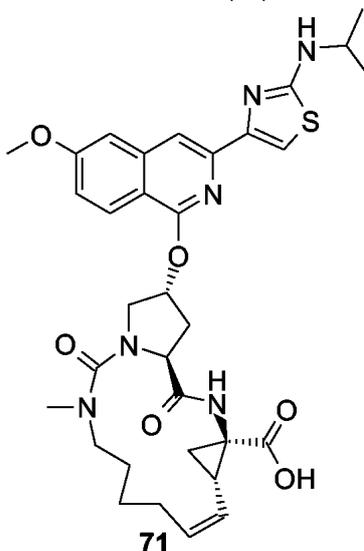
El producto del título **69** se preparó a partir de 1-hidroxi-3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolina (**6**) siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación del ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**42**, Ejemplo 10): $m/z = 634$ (M+H)⁺.

Ejemplo 26: Síntesis de *N*-[17-[3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**70**)

**70**

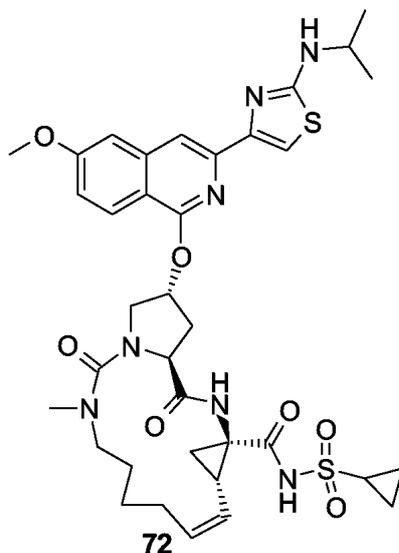
5 El producto del título **70** se preparó a partir de ácido 17-[3-(4-isopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**69**) siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación de *N*-[17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**43**, Ejemplo 11): $m/z = 737$ (M+H)⁺.

Ejemplo 27: Síntesis de ácido 17-[3-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**71**)

**71**

10 El producto del título **71** se preparó a partir de 1-hidroxi-3-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-6-metoxiisoquinolina siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación de ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**42**, Ejemplo 10): $m/z = 649$ (M+H)⁺.

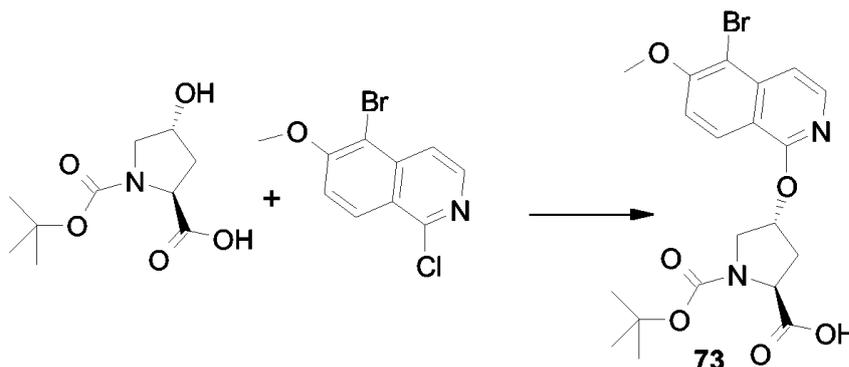
15 Ejemplo 28: Síntesis de *N*-[17-[3-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-6-metoxi-isoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil] (ciclopropil)sulfonamida (**72**)



El producto del título **72** se preparó a partir de ácido 17-[3-(2-isopropilaminotiazol-4-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**71**) siguiendo los mismos procesos descritos para la preparación de *N*-[17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**43**, Ejemplo 11): $m/z = 752$ (M+H)⁺.
¹H-RMN (CDCl₃): 0,93-1,03 (m, 1H), 1,05-1,15 (m, 1H), 1,18-1,28 (m, 3H), 1,32 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,36-1,67 (m, 4H), 1,93-2,07 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 1H), 2,45-2,65 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,05-3,17 (m, 1H), 3,64-3,80 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,08 (dd, $J = 3,8$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,15 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,21-5,36 (s ancho, 1H), 5,73 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 18,4$ Hz, 1H), 5,94-6,02 (m, 1H), 6,92-6,99 (s ancho, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 10,54-10,99 (s ancho, 1H).

Ejemplo 29: Síntesis de ácido 18-[5-bromo-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**74**)

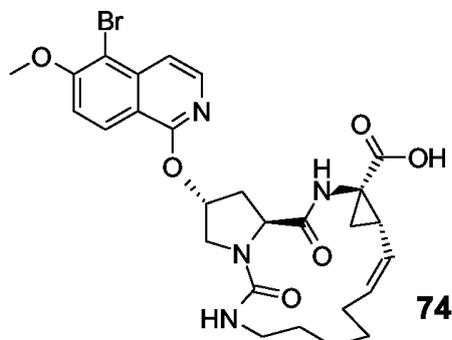
Etapa A



A una disolución de Boc-hidroxirolina (1,15 g, 4,99 mmol) en THF (50 mL) se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 500 mg, 12,5 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir 5-bromo-6-metoxiisoquinolina (1,36 g, 4,99 mmol). Después de 48 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua enfriada con hielo, se acidificó a pH 4 con HCl y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente EtOAc/CH₂Cl₂, 5:95 a 50:50) para dar 751 mg (32,2%) de **73** en forma de un sólido blanco: $m/z = 468$ (M+H)⁺.

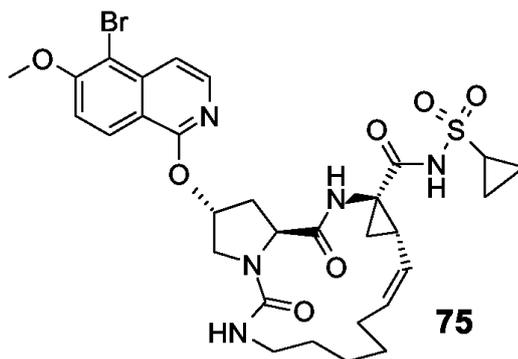
Síntesis de ácido 18-[5-bromo-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo [14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**74**)

Etapa B



5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio **73** y hept-8-enamina, siguiendo el proceso (Etapas B-F) reseñado para ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**42**): $m/z = 588$ (M+H)⁺.

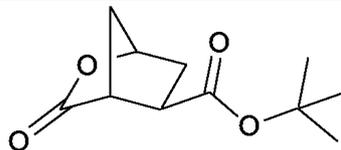
Ejemplo 30: Síntesis de N-[18-[5-bromo-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**75**)



10 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 18-[5-bromo-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**74**) siguiendo el proceso reseñado para la síntesis de N-[17-[3-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-6-metoxiisoquinolin-1-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**30**): $m/z = 691$ (M+H)⁺.

15 Ejemplo 31: Síntesis de ciclopentano cristalino

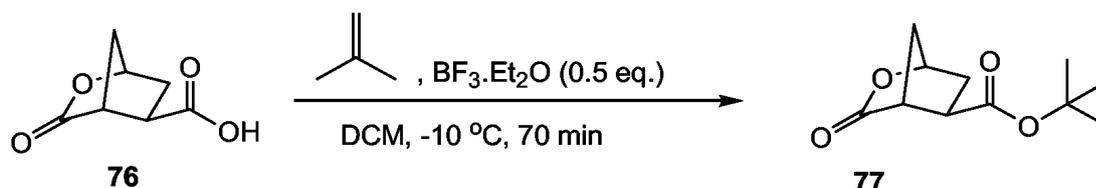
Síntesis de éster *terc.*-butílico del ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (**77**)



20 DMAP (14 mg, 0,115 mmol) y Boc₂O (252 mg, 1,44 mmol) se añadió a una disolución agitada de **76** (180 mg, 1,15 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ bajo una atmósfera inerte de argón a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (tolueno/acetato de etilo gradiente de 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1) que dio el compuesto del título (124 mg, 51%) en forma de cristales blancos.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,45 (s, 9H), 1,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,10-2,19 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 4,99 (s, 1H); ¹³C-RMN (75,5 MHz, CD₃OD) δ 27,1, 33,0, 37,7, 40,8, 46,1, 81,1, 81,6, 172,0, 177,7.

Método alternativo para la preparación del compuesto **77**



El Compuesto **76** (13,9 g, 89 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml) y después se enfrió a aproximadamente -10°C bajo nitrógeno. A continuación se burbujeó isobutileno en la disolución hasta que el volumen total había aumentado a aproximadamente 250 mL, que dio una disolución turbia. Se añadió BF₃·Et₂O (5,6 ml, 44,5 mmol, 0,5 eq.) y la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente -10°C bajo nitrógeno. Después de 10 min, se obtuvo una disolución transparente. La reacción se vigiló por CCF (acetato de etilo-tolueno 3:2 acidificada con unas pocas gotas de ácido acético y hexano-EtOAc acetato de etilo 4:1, tinción con disolución de carácter básico de permanganato). A los 70 min sólo permanecieron trazas del compuesto **76** y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) a la mezcla de reacción, que después se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se lavó NaHCO₃ saturado (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 150 ml), después se secó con sulfito de sodio, se filtró y el residuo se evaporó hasta formar un residuo oleoso. Tras la adición de hexano al residuo, el producto precipitó. La adición de más hexano y el calentamiento a reflujo dieron una disolución transparente de la cual cristalizó el producto. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con hexano (temperatura ambiente), después se secaron al aire durante 72 h dando agujas incoloras (12,45 g, 58,7 mmol, 66%).

Ejemplo 32: Actividad de compuestos de fórmula (I)

Ensayo del replicón

Los compuestos de fórmula (I) se examinaron en cuanto a la actividad en la inhibición de la replicación del ARN del HCV en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) exhibían actividad contra los replicones del HCV funcionales en un cultivo celular. El ensayo celular se basó en una construcción de expresión bicistrónica tal como se describe por Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 págs. 110-113 con las modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, en una estrategia de detección de dianas múltiples. En esencia, el método era como sigue.

El ensayo utilizó la línea de células establemente transfectadas Huh-7 luc/neo (a la que se alude en lo que sigue Huh-Luc). Esta línea de células alberga un ARN que codifica una construcción de expresión bicistrónica que comprende las regiones de tipo salvaje NS3-NS5B de HCV tipo 1b traducidas a partir de un Sitio de Entrada al Ribosoma Interno (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV), precedido por una parte informadora (FfL-luciferasa), y una parte de marcador seleccionable (neo^R, neomicina fosfotransferasa). La construcción está rodeada por NTR's 5' y 3' (regiones no traducidas) de HCV tipo 1b. El cultivo continuado de las células del replicón en presencia de G418 (neo^R) es dependiente de la replicación del ARN del VHC. Las células del replicón transfectadas establemente que expresan ARN de HCV, que se replican autónomamente y a niveles altos, que codifica, inter alia, luciferasa, se utilizan para el rastreo de los compuestos antivirales.

Las células del replicón se extendieron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y de control que se añadieron en diversas concentraciones. Después de una incubación de tres días, se midió la replicación del HCV sometiendo a ensayo la actividad de luciferasa (utilizando sustratos de ensayo de luciferasa y los reactivos estándares y dispositivo generador de imágenes de microplacas ultraHTS Perkin Elmer ViewluxTM). Células del replicón en los cultivos de control tienen una alta expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa se vigiló en las células Huh-Luc, lo que permite una curva de dosis-respuesta para cada uno de los compuestos de ensayo. Los valores CE₅₀ se calcularon a continuación, cuyo valor representa la cantidad de compuesto requerida para disminuir en un 50% el nivel de la actividad de luciferasa detectado, o más específicamente, la capacidad de replicarse el ARN del replicón del HCV genéticamente ligado.

Ensayo de inhibición

El objetivo de este ensayo *in vitro* era medir la inhibición de complejos de proteasa NS3/4A de HCV por parte de los compuestos de la presente invención. Este ensayo proporciona una indicación de cómo los compuestos eficaces de la presente invención serían en la inhibición de la actividad proteolítica de NS3/4A del HCV.

La inhibición de la enzima proteasa NS3 de longitud completa de la hepatitis C se midió esencialmente como se

- 5 describe en Poliakov, 2002 Prot. Expression & Purificación 25 363 371. En resumen, la hidrólisis de un sustrato de pepsipéptido, Ac-DED (Edans) EEAbu ψ [COO] ASK (Dabcilo) - NH₂ (AnaSpec, San José, EE.UU.), se midió espectrofluorométricamente en presencia de un cofactor peptídico, KKGSVVIVGRIVLSGK (Ake Engström, Departamento de Bioquímica Médica y Microbiología, Universidad de Uppsala, Suecia). [Landro, 1997 # Biochem 36 9340-9348]. La enzima (1 nM) se incubó en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 10 mM, 40% de glicerol, n-octil-D-glucósido al 0,1%, con cofactor NS4A 25 μ M e inhibidor a 30°C durante 10 min, tras lo cual la reacción se inició mediante la adición de sustrato 0,5 μ M. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, se trataron mediante ultrasonidos durante 30 s y se sometieron a vórtice. Las disoluciones se almacenaron a -20°C entre las mediciones.
- 10 La concentración final de DMSO en la muestra de ensayo se ajustó a 3,3%. La tasa de hidrólisis se corrigió por los efectos de filtro interno de acuerdo con los procesos publicados. [Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267 331-335]. Los valores de K_i se estimaron mediante análisis de regresión no lineal (GraFit, Software Erithacus, Staines, MX, Reino Unido), utilizando un modelo para la inhibición competitiva y un valor fijo para K_m (0,15 μ M). Se realizó un mínimo de dos réplicas para todas las mediciones.
- 15 La siguiente Tabla 1 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos anteriores. También se representan las actividades de los compuestos ensayados.

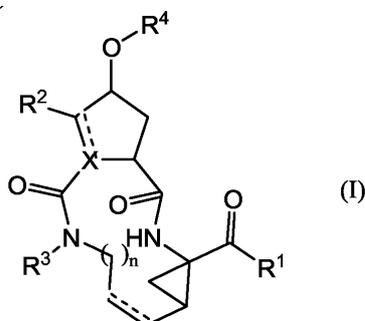
Tabla 1

Ejemplo n°	Compuesto n°	CE ₅₀ (μ M) Ensayo del replicó	K _i (nM) Ensayo enzimático
Ejemplo 2	29	> 10	150
Ejemplo 3	30	3,026	1,7
Ejemplo 4	31	> 10	300
Ejemplo 5	32	3,569	1,4
Ejemplo 6	33	47,492	> 1000
Ejemplo 7	34	1,645	3,3
Ejemplo 8	35	20,915	> 1000
Ejemplo 9	36	0,072	0,7
Ejemplo 10	42	> 10	620
Ejemplo 11	43	2,098	15
Ejemplo 12	50	-	> 1000
Ejemplo 13	51	0,058	1,7
Ejemplo 14	52	> 10	-
Ejemplo 15	53	> 10	-
Ejemplo 16	54	> 10	-
Ejemplo 17	55	> 100	> 1000
Ejemplo 18	56	1,027	1,1
Ejemplo 19	57	8,087	210
Ejemplo 20	58	2,309	-
Ejemplo 22	66	0,323	-
Ejemplo 23	67	> 10	> 1000
Ejemplo 24	68	0,165	2,5
Ejemplo 26	70	6,733	33
Ejemplo 27	71	> 10	-

20

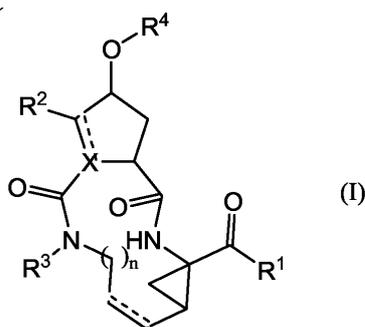
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



- 5 y el N-óxido, sal o estereoisómero del mismo, en donde
X es N, CH y, en el caso de que X porte un doble enlace, es C;
R¹ es -NH-SO₂R⁶;
R² es hidrógeno, y en el caso de que **X** sea C o CH, **R²** también puede ser alquilo C₁₋₆;
 10 **R³** es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;
R⁴ es isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, amino, mono- o di-
 alquil C₁₋₆amino, mono-
 o di-alquil C₁₋₆aminocarbonilo, alquil C₁₋₆carbonil-amino, arilo y Het;
 15 **n** es 3, 4, 5 ó 6;
 en donde cada una de las líneas discontinuas (representadas por - - - -) representa un doble enlace opcional;
R⁶ es arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido
 con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;
 cada uno de los **arilos**, como un grupo o parte de un grupo, es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
 20 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆,
 alquil C₁₋₆carbonilo, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆,
 ciclopropilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆carbonil-piperazinilo y
 morfolinilo; y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos
 radicales alquilo C₁₋₆; y
 25 cada uno de los **Het**, como un 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, cada uno de ellos
 independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente
 sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de ellos independientemente seleccionado del grupo que
 consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo,
 30 amino, mono- o di-alquil C₁₋₆amino, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇,
 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆carbonil-piperazinilo y morfolinilo, y en
 donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo
 C₁₋₆.

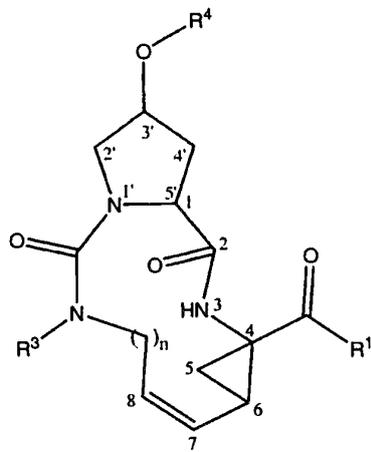
35 2. Un compuesto que tiene la fórmula



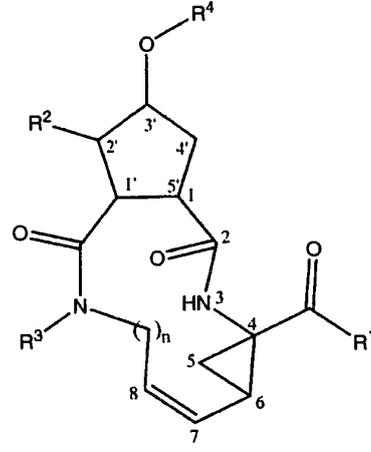
y el N-óxido, sal o estereoisómero del mismo, en donde

- X** es N, CH y, en el caso de que X porte un doble enlace, es C;
R¹ es -OR⁵;
R² es hidrógeno, y en el caso de que **X** sea C o CH, **R²** también puede ser alquilo C₁₋₆;
R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;
5 **R⁴** es isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, polihalo-alquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆amino, mono- o di-alquil C₁₋₆aminocarbonilo, alquil C₁₋₆carbonil-amino, arilo y Het;
n es 3, 4, 5 ó 6;
10 en donde cada una de las líneas discontinuas (representadas por - - - -) representa un doble enlace opcional;
R⁵ es alquilo C₁₋₆ o hidrógeno;
cada uno de los **arilos**, como un grupo o parte de un grupo, es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆,
15 ciclopropilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆carbonil-piperazinilo y morfolinilo; y en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆; y
cada uno de los **Het**, como un 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, cada uno de ellos
20 independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de ellos independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆amino, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆carbonil-piperazinilo y morfolinilo, y en
25 donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆.

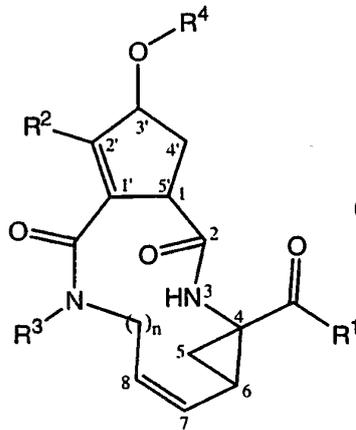
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la fórmula (I-c), (I-d) o (I-e):



(I-c)

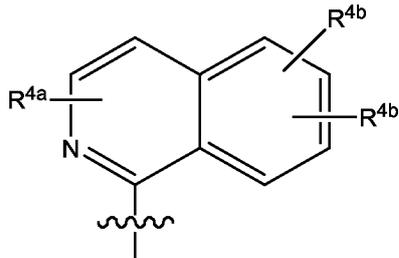


(I-d)



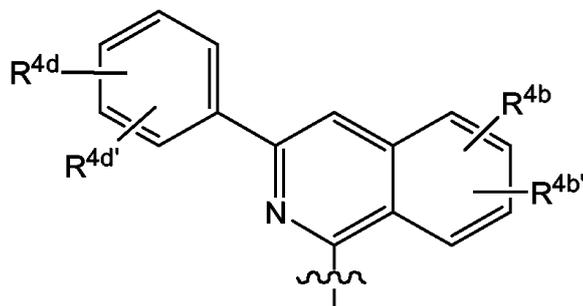
(I-e)

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^4 es:



5 en donde R^{4a} puede ser hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono- o alquil C_{1-6} amino, amino, arilo o Het; y cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo.

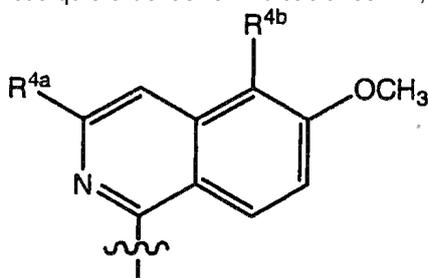
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^4 es:



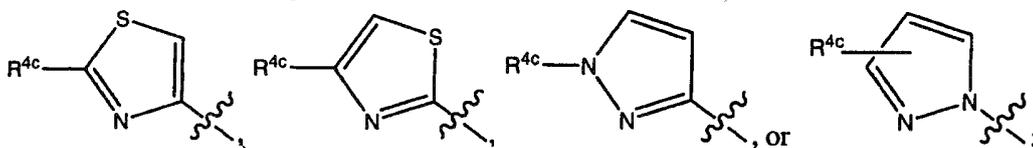
en donde cada uno de R^{4b} y $R^{4b'}$ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo, arilo o Het; y R^{4d} y $R^{4d'}$, independientemente, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo.

5

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^4 es:



en donde R^{4a} se selecciona de los siguientes restos



10 en donde R^{4c} es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino o mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} -piperazinilo; y R^{4b} es hidrógeno, halo o trifluorometilo.

15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3-6, en donde R^1 es $-NHS(=O)_2R^6$, en donde R^6 es metilo, ciclopropilo, mertilciclopropilo o fenilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

20 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde n es 4 ó 5.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, distinto de un N-óxido o sal.

11. Una combinación, que comprende

25 (a) un compuesto según se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
(b) ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

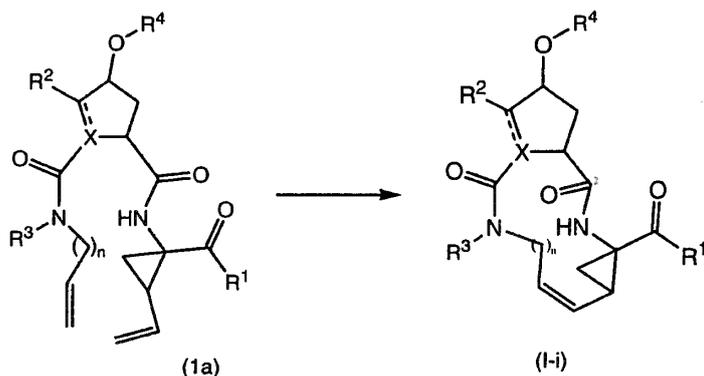
12. Una composición farmacéutica que comprende un soporte y, en calidad de ingrediente activo, una cantidad anti-viralmente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 11.

30 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 11, para uso como un medicamento.

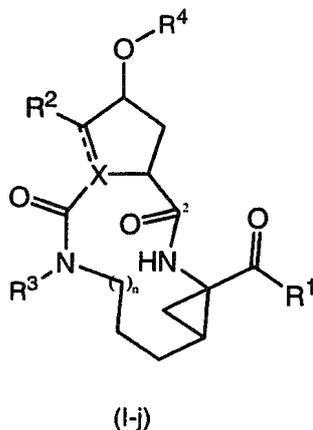
35 14. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 11, para la manufactura de un medicamento para inhibir la replicación del HCV.

15. Un procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10, en el que dicho procedimiento comprende:

- 5 (a) preparar un compuesto de fórmula (I), en donde el enlace entre C₇ y C₈ es un doble enlace, que es un compuesto de fórmula (I-i), formando un doble enlace entre C₇ y C₈, en particular a través de una reacción de metátesis de olefinas, con ciclación concomitante para formar el macrociclo, según se esboza en el siguiente esquema de reacción:



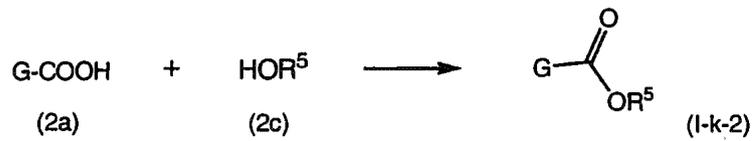
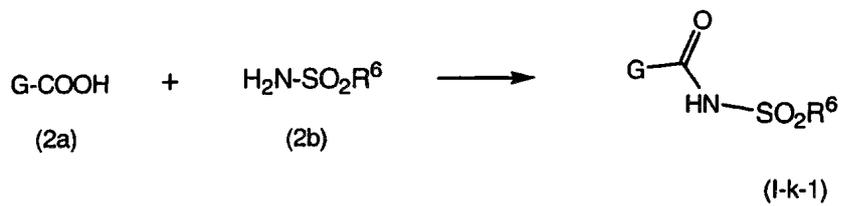
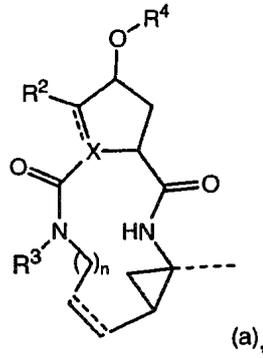
- 10 (b) convertir un compuesto de fórmula (I-i) en un compuesto de fórmula (I), en donde el enlace entre C₇ y C₈ en el macrociclo es un enlace sencillo, es decir, un compuesto de fórmula (I-j):



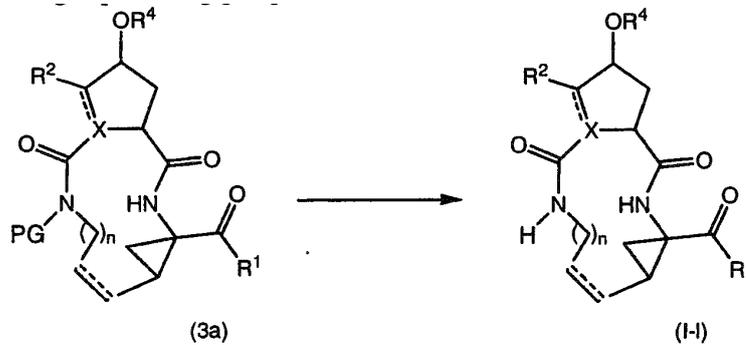
mediante una reducción del doble enlace C₇-C₈ en los compuestos de fórmula (I-j);

- 15 (c) preparar un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ representa -NHSO₂R⁶, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-k-1), formando un enlace amida entre un compuesto intermedio (2a) y una sulfonilamina (2b), o preparando un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ representa -OR⁵, es decir, un compuesto (I-k-2), formando un enlace éster entre un compuesto intermedio (2a) y un alcohol (2c) tal como se esboza en el siguiente esquema, en donde G representa un grupo:

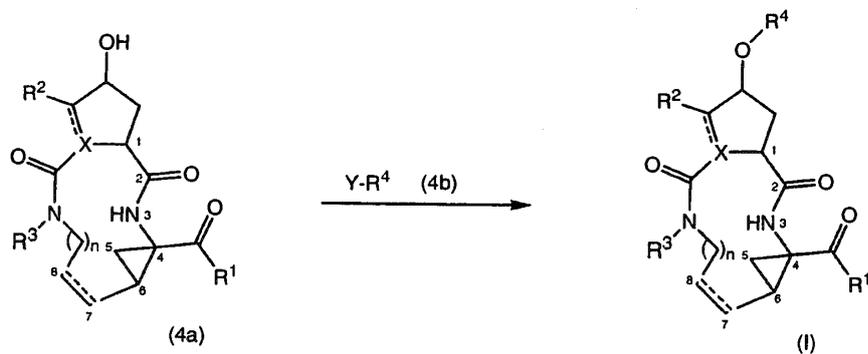
20



5 (d) preparar un compuesto de fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno, estando representado dicho compuesto por (I-1), a partir de un compuesto intermedio protegido en nitrógeno correspondiente (3a), en donde PG representa un grupo protector de nitrógeno:



10 (e) hacer reaccionar un compuesto intermedio (4a) con un compuesto intermedio (4b) tal como se esboza en el siguiente esquema de reacción:



en donde Y en (4a) representa hidroxilo o un grupo lábil; reacción que, en particular, es una reacción de O-arilación, en donde Y representa un grupo lábil, o una reacción de Mitsunobu, en donde Y representa hidroxilo;

- 5 (f) convertir compuestos de fórmula (I) entre sí mediante una reacción de transformación de un grupo funcional; o
- (g) preparar una forma de sal haciendo reaccionar la forma libre de un compuesto de fórmula (I) con un ácido o una base.