(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 475 163**

(51) Int. CI.:

A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2009 E 12161047 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2468287**

(54) Título: **Inhibidores macrocíclicos de la serina proteasa de la hepatitis C**

(30) Prioridad:

11.09.2008 US 191725 P
10.03.2009 US 209689 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2014

(73) Titular/es:

ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
500 Arsenal Street
Watertown, MA 02472, US y
ABBVIE BAHAMAS LTD. (50.0%)

(72) Inventor/es:

KU, YIYIN;
OR, YAT SUN;
WAGAW, SABLE H.;
ENGSTROM, KEN;
GRIEME, TIM;
SHEIKH, AHMAD;
MEI, JIANZHANG;
MCDANIEL, KEITH F.;
CHEN, HUI-JU;
SHANLEY, JASON P.;
KEMPF, DALE J.;
GRAMPOVNIK, DAVID J.;
SUN, YING;
LIU, DONG;
GAI, YONGHUA y
SUN, YING

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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 de la serina proteasa de la hepatitis C

Campo técnico

La presente invención se refiere a macrociclos que tienen actividad contra el virus de la hepatitis C (VHC) y que son útiles en el tratamiento de las infecciones por el VHC. De manera más particular, la invención se refiere a procedimientos para preparar dichos macrociclos.

Antecedentes de la invención

El VHC es la causa principal de hepatitis no A, no B, y constituye un problema de salud pública cada vez más grave tanto en el mundo desarrollado como en el mundo en vías de desarrollo. Se calcula que el virus infecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, superando al número de individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) casi en un múltiplo de cinco. Los pacientes infectados con el VHC, debido al alto porcentaje de individuos afectados por infecciones crónicas, presentan un elevado riesgo de desarrollar cirrosis hepática, posterior carcinoma hepatocelular y enfermedad hepática terminal. El VHC es la causa más prevalente de cáncer hepatocelular y de que los pacientes requieran trasplantes de hígado en el mundo occidental.

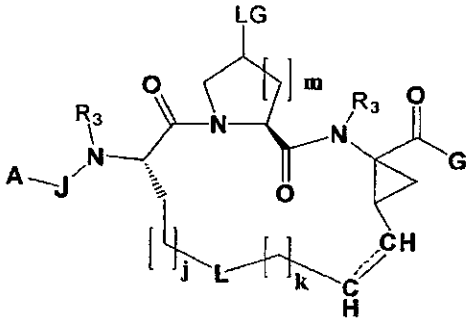
Existen considerables barreras para el desarrollo de agentes terapéuticos anti-VHC, que incluyen, aunque sin limitación, la persistencia del virus, la diversidad genética del virus durante la replicación en el huésped, el alto índice de incidencia de desarrollo de mutantes resistentes a fármacos por parte del virus y la falta de sistemas de cultivos infecciosos reproducibles y de modelos en pequeños animales para la replicación y la patogénesis del VHC. En una mayoría de los casos, dado el curso leve de la infección y la compleja biología del hígado, se ha de dar una cuidadosa consideración a los fármacos antivíricos, que es probable que tengan efectos colaterales significativos.

El documento WO 2004/093798 describe compuestos macrocíclicos que tienen un grupo quinoxalinilo como un sustituyente del núcleo macrocíclico. Estos compuestos inhiben la actividad serina proteasa, especialmente la actividad de la proteasa NS3- NS4A del virus de la hepatitis C (VHC).

El documento WO 2007/014926 divulga inhibidores macrocíclicos de quinolinilo para el VHC que son útiles para el tratamiento de una infección por el VHC.

Resumen de la invención

En una primera realización, la invención se refiere a un método para producir un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende la etapa de reacción de un compuesto de fórmula II:



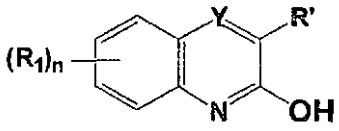
(II);

donde,

J es -C(O)-;
A es heteroarilo opcionalmente sustituido;
G es -E-R_5;
donde E es -N(R_3)S(O_p)-;
p es 2;
R_5 es carbocíclico opcionalmente sustituido;
Cada R_3es hidrógeno;
L está ausente;
j = 1;

k = 3;
m = 1; y
---- representa un enlace sencillo o un doble enlace carbono-carbono; y
LG es un grupo saliente,

con un compuesto de fórmula III:



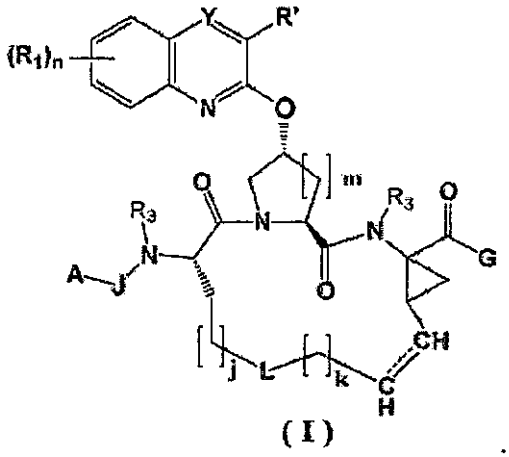
(III);

donde:

cada R_1 se ha seleccionado independientemente de

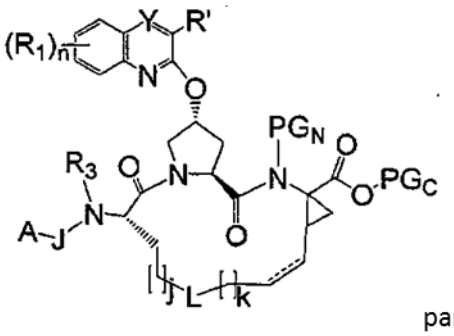
(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-N(R_3)S(O)_2-R_4$, $-N(R_3)S(O_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, o $-N(R_3)C(O)R_4$;
(ii) arilo opcionalmente sustituido;
(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;
(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

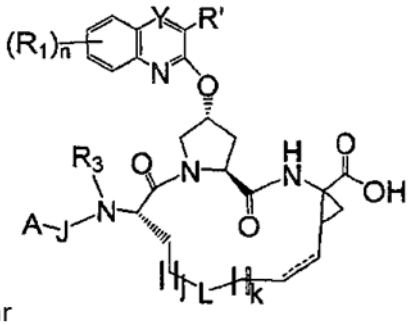
R_3 y R_4 se han seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno;
n es 0, 1, 2, 3 o 4;
Y es CR";
donde R' y R" juntos forman un anillo de arilo;
para producir de esta manera un compuesto de fórmula I:



(I)

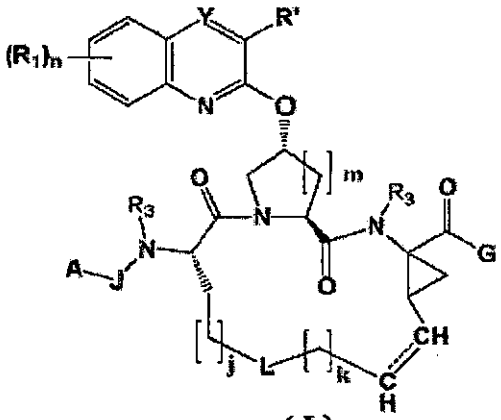
En una segunda realización, la invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende desproteger





para formar

que a continuación se hace reaccionar con H-G para formar dicho compuesto de fórmula (I):



(I)

donde,

PG_n es un grupo protector de amino y PG_C es un grupo protector de ácido carboxílico; J es -C(O)-;
A es heteroarilo opcionalmente sustituido;
G es -E-R_5;
donde E es -N(R_3)S(O_p)-;
p es 2;
R_5 es carbocíclico opcionalmente sustituido;
Cada R_3es hidrógeno;
L está ausente;
j = 1;
k = 3;
m = 1;
Y es CR";
---- representa un doble enlace carbono-carbono;
donde R' y R" juntos forman un anillo de arilo;
cada R_1 se ha seleccionado independientemente de

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -SOR_4, -SO_2R_4, -N(R_3)S(O)$_2$-R_4, -N(R_3)S(O_2)NR_3R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, -C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, o -N(R_3)C(O)R_4;
(ii) arilo opcionalmente sustituido;
(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;
(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, conteniendo cada uno de ellos 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

R_3 y R_4 se han seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo

opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una realización preferida del método de acuerdo con la segunda realización establecida anteriormente en el presente documento, el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazina-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida del método de acuerdo con la segunda realización establecida anteriormente en el presente documento, el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metiloxazol-3-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida del método de acuerdo con la segunda realización establecida anteriormente en el presente documento, el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida del método de acuerdo con la segunda realización establecida anteriormente en el presente documento, el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida del método de acuerdo con la segunda realización establecida anteriormente en el presente documento, el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida del método de acuerdo con la segunda realización establecida anteriormente en el presente documento, el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

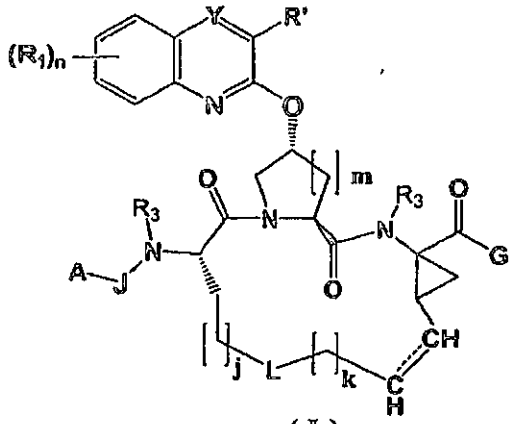
En otra realización preferida del método de acuerdo con la segunda realización establecida anteriormente en el presente documento, el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-S,16-di-oxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida de los métodos de acuerdo con tanto la primera como con la segunda realización del os métodos para preparar un compuesto de fórmula I establecidas anteriormente en el presente documento, cada R_3es hidrógeno, y R_4 se ha seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno.

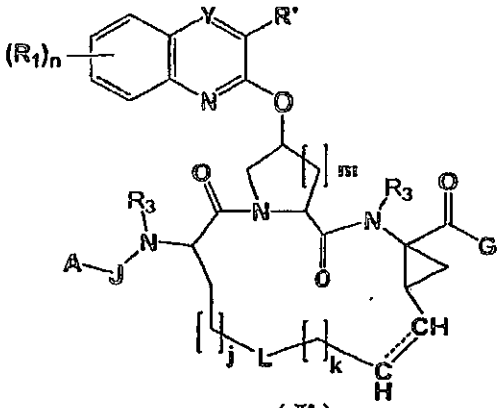
Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos macrocíclicos y a los métodos para tratar una infección por hepatitis C en un sujeto que necesite dicha terapia con dichos compuestos macrocíclicos. Los compuestos de la presente divulgación interfieren con el ciclo vital del virus de la hepatitis C y son útiles como agentes antivíricos. La presente divulgación se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente divulgación, o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o fórmula I':



(I)



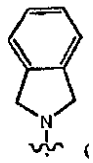
(I')

o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

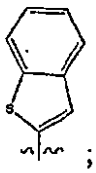
J está ausente, alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R_3)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR_4)-, -S(O)-, -S(O_2)-, o N(R_3)-;
A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o carbocíclico opcionalmente sustituido;
cada R_1 se ha seleccionado independientemente de

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -SOR_4, -SO_2R_4, -N(R_3)S(O)$_2$-R_4, -N(R_3)S(O_2)NR_3R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, -C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, o -N(R_3)C(O)R_4;
(ii) arilo opcionalmente sustituido;
(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;
(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido; o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

G es -E-R_5;
donde E está ausente; alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; o -O-, -S-, -N(R_3)-, -N(R_3)S(O_p)-, -N(R3)C(O)-, -N(R3) C(O)S(Op)-, -OS(Op)-, -C(O)S(O_p)-, o -C(O)N(R3)S(O_p)-;
p es 0, 1 o 2;
R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido; o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_3 y R_4 se han seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno;
L está ausente o se ha seleccionado entre alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;
Y es N o -C(R")-;
donde A, R_1, R' y/o R" se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo; j = 0, 1, 2, 3, o 4; k= 0, 1, 2, o 3; m = 0, 1, o 2; n es 0, 1, 2, 3, o 4; y
—— ----- representa un enlace sencillo o un doble enlace carbono-carbono,
donde si Y es N, entonces R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbocíclico opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos condensados, y
donde R' no es



o



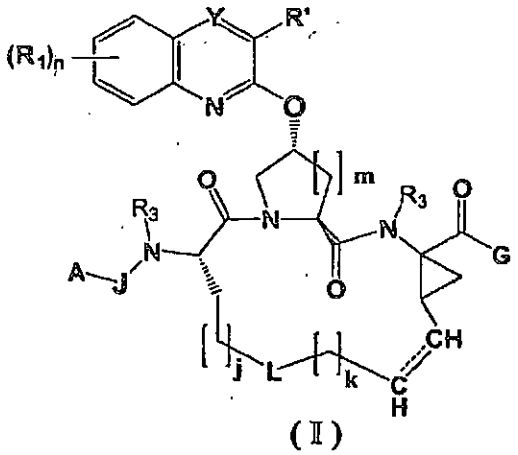
;

donde si Y es -C(R")-, entonces R' y R", tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, cada anillo está opcionalmente sustituido;
siempre de dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo.

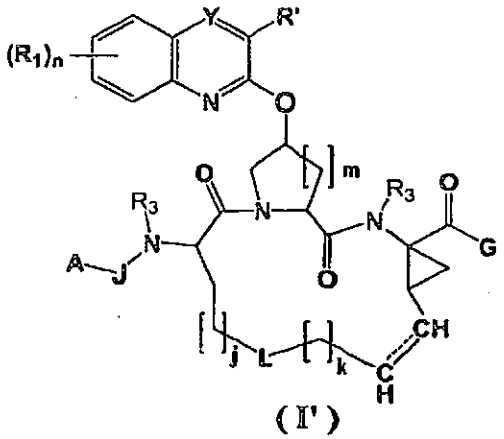
En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de una infección vírica en un sujeto, que consiste en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que lo contiene.

La divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I':



(II)



(II')

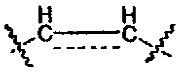
o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

J está ausente, alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R3)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR_4)-, -S(O)-, -$S(O_2)$-, o N(R_3)-;
A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o carbocíclico opcionalmente sustituido;
cada R_1 se ha seleccionado independientemente de

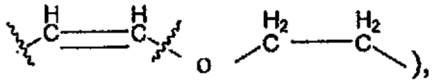
(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -SOR_4, -SO_2R^4, -N(R_3)S(O_2) -R_4, -N(R_3)S(O_2)NR_3R_4, -NR_3R^4, -C(O)OR_4, -C(O)R_4, -C(O)NR_3R^4, o -N(R_3)C(O)R_4;

(ii) arilo opcionalmente sustituido;
(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;
(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

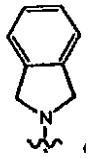
G es -E-R_5;
donde E está ausente; alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; o -O-, -S-, -N(R_3)-, -N(R_3)S(O_p)-, -N(R_3)C(O)-, -N(R_3) C(O)S(Op)-, -OS(Op)-, -C(O)S(Op)-, o -C(O)N(R_3)S(O_p)-;
p es 0, 1 o 2;
R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido; o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_3 y R_4 se han seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno;
L está ausente o se ha seleccionado entre alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;
Y es N o -C(R")-;
donde A, R_1, R' y/o R" se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo;
j = 0, 1, 2, 3, o 4;
k = 0, 1, 2, o 3;
m = 0, 1, o 2;
n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
—— representa un enlace sencillo o un doble enlace carbono-carbono (es decir,



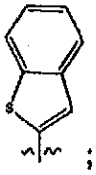
significa



donde si Y es N, entonces R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbocíclico opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos condensados, y donde R' no es



o



;

donde si Y es -C(R")-, entonces R' y R", tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, cada uno de estos está opcionalmente sustituido;
siempre de dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirralo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo.

Se entiende que las realizaciones de la divulgación que se discuten a continuación con respecto a las selecciones de variables preferidas pueden ser tomadas solas o en combinación con una o más de las otras realizaciones, o selecciones de variables preferidas, de la divulgación, como si cada combinación estuviese explícitamente enumerada en el presente documento.

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Y es CR" y R' y R" tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un arilo opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Y es CR" y R' y R" tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido, preferentemente fenilo.

De manera alternativa o adicional, k=3, j=1 y L está ausente.

De manera alternativa o adicional, R' y R", y los átomos a los que están unidos, forman un arilo que está sustituido por $(R_2)_x$, donde cada R_2 se ha seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, -CN, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R^4$, $-N(R_3)S(O_2)-R_4$, $-N(R_3)S(O_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, o $-N(R_3)C(O)R_4$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, conteniendo cada uno de ellos 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; y x es 0, 1, 2, 3 o 4.

De manera alternativa o adicional, R_1 está ausente (es decir, n=0) o es halógeno, hidroxi, amino, -CN, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-N(R_3)S(O)_2-R_4$, $-N(R_3)\ S(O_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, o $-N(R_3)C(O)R4$;

De manera alternativa o adicional, R' y R", y los átomos a los que están unidos, forman un arilo que está sustituido por $(R_2)_x$, donde cada R_2 está independiente ausente (es decir x=0) o halógeno.

De manera alternativa o adicional, R_1 está ausente (es decir, n=0) o halógeno.

De manera alternativa o adicional, E es -NH-, $-NHS(O_p)-$, o $-NH(CO)S(O_p)-$, y p es 2.

De manera alternativa o adicional, E es -NHS(Op)-, y p es 2.

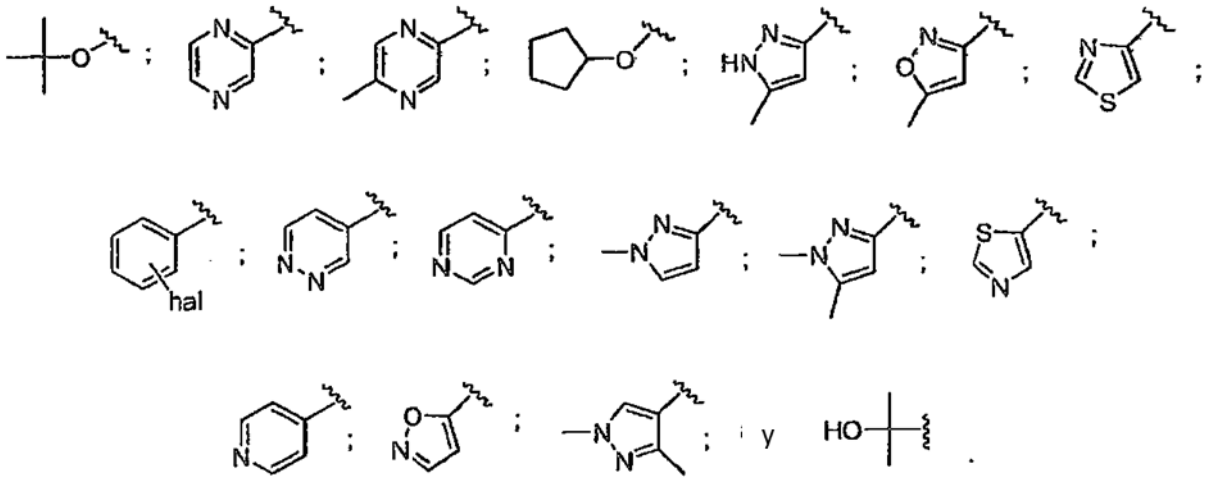
De manera alternativa o adicional, R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está eventualmente substituido. En una realización adicional, R_5 es ciclopropilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido, preferentemente ciclopropilo o tienilo.

De manera alternativa o adicional, J es -C(O)-, -O-C(O)-, -C(S)-, $-C(=NR_4)-$, -S(O)-, o $-S(O_2)-$. Preferentemente J es -C(O)-;

De manera alternativa o adicional, m es 1.

De manera alternativa o adicional, cada R_3 es H.

De manera alternativa o adicional, A es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, alcoxi $-C_rC_8$ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En una realización adicional, A se selecciona de



Preferentemente, A es un 5-metil-pirazin-2-ilo.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Y es CR" y R' y R" tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido. El resto de variables son como se han definido anteriormente, incluyendo las realizaciones alternativas o preferidas, como se ha repetido en el presente documento.

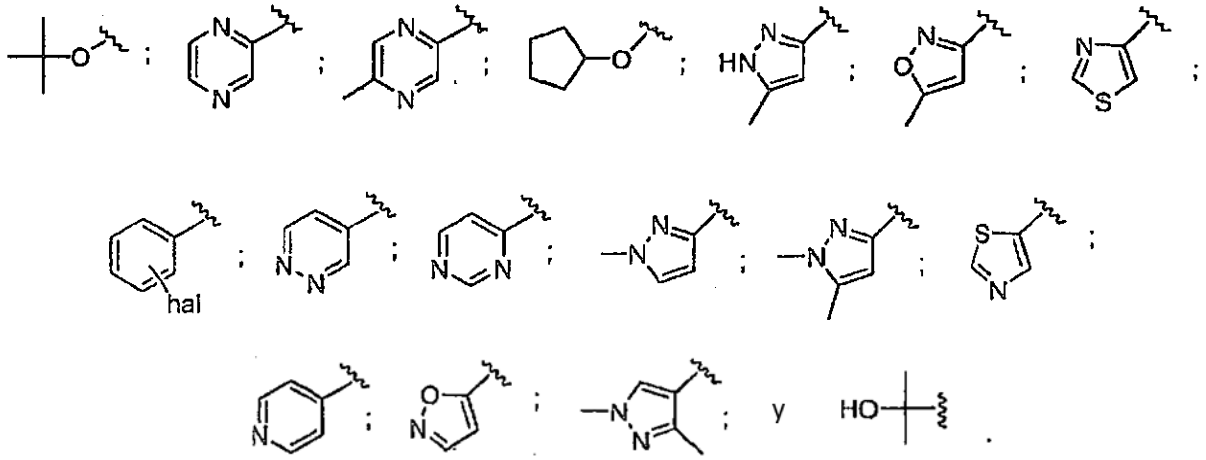
La divulgación también presenta un compuesto de fórmula I o I' (preferentemente de fórmula I), o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Y es CR"; R' y R", tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo, eventualmente substituido con uno o más R_2;
k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3 o 4, y L es alquileno C_3-C_6, alquenileno C_3-C_6 o alquinileno C_3-C_6 y está eventualmente substituido con uno o más R_7 (preferentemente butileno); J es -C(O)- o -O-C(O)- (preferentemente -C(O)-);
A es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, carbocíclico C_3-C_{10}, arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 a 10 átomos de anillo, y A está eventualmente substituido con uno o más R_6;
G es -E-R_5; E es -NHS(O_2)-; R_5 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, carbocíclico C_3-C_{10} (preferentemente ciclopropilo), heteroarilo (preferentemente tienilo) o heterocíclico de 5 a 10 átomos de anillo, y R_5 está eventualmente substituido con uno o más R_7;
cada R_1 y R_2 es independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -S(O)R_4, -S(O_2)R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, -C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, -N(R_3)C(O)R_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, haloalquinilo C_2-C_6, carbocíclico C_3-C_{10} eventualmente substituido con uno o más R_7, o heterocíclico de 5 a 10 átomos de anillo y eventualmente substituido con uno o más R_7,
donde cada R_6 y R_7 es independientemente seleccionado en cada instancia de halógeno, hidroxi, amino, -CF_3, -CN, -N_3, -NO_2, alquilo –C_1C (preferentemente metilo), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6 (y, preferentemente, R_1 y R_2 están ausentes en cada caso); y
cada R_3 y R_4 es independientemente seleccionado en cada instancia de hidrógeno, alquilo C_1C_6, alquenilo C_2-C_6, o alquinilo C_2-C_6 y R_3 es preferentemente hidrógeno.

La invención presenta además un compuesto de fórmula I o I' (preferentemente de fórmula I), o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Y es CR"; R' y R", tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un fenilo eventualmente substituido con uno o más R_2;
k=3, J=1, m=1, n=0, 1, 2, 3, o 4, y L está ausente; J es -C(O)- o -O-C(O)-;
A es alquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, carbocíclico C_5-C_6 o heterocíclico de 5 a 6 átomos de anillo y está eventualmente substituido con uno o más R_6;
G es -E-R_5, E es -NHS(O_2)-; R_5 es carbocíclico o heteroarilo C_3-C_6, y está opcionalmente sustituido con uno o dos R_7; en una realización, R_5 es seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está eventualmente substituido con uno o más R_7; preferentemente, R_5 es ciclopropilo;

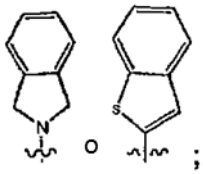
cada R_1 y R_2 es independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, amino, -CN, -N_3, -CF_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -S(O)R_4, -S(O_2)R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, -C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, -N(R_3)C(O)R_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
R_3 es hidrógeno y cada R_4 es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1C_6, alquenilo C_2-C_6, o alquinilo C_2-C_6; R_6 y R_7 se seleccionan independientemente en cada instancia entre halógeno, hidroxi, amino, -CF_3, -CN, -N_3, -NO_2, -alquilo C_1C_6 (preferentemente metilo), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1C_6,

haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6;

A es seleccionado entre los grupos siguientes, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más R_6:

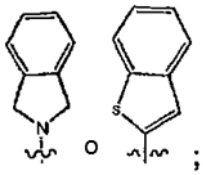


En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde R' es heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbocíclico opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos condensados, y donde R' no es



e Y es N.

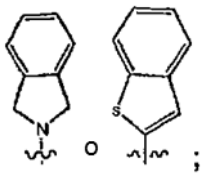
En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde R' es un heterocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, comprende dos o más anillos condensados, y donde R' no es



e Y es N. Preferentemente, R' es un heterocíclico bicíclico condensado o heteroarilo bicíclico condensado. De manera alternativa o adicional, R' está opcionalmente sustituido con uno o más R_2, y preferentemente con un alquilo o arilo.

El resto de variables son como se han definido anteriormente, incluyendo las realizaciones alternativas o preferidas.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde R' es heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbocíclico opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos condensados, y donde R' no es



e Y es N; donde k=3, j=1 y L está ausente.

Preferentemente, el compuesto tiene la fórmula I.

De manera alternativa o adicional, m es 1.

De manera alternativa o adicional, cada R_3 es H.

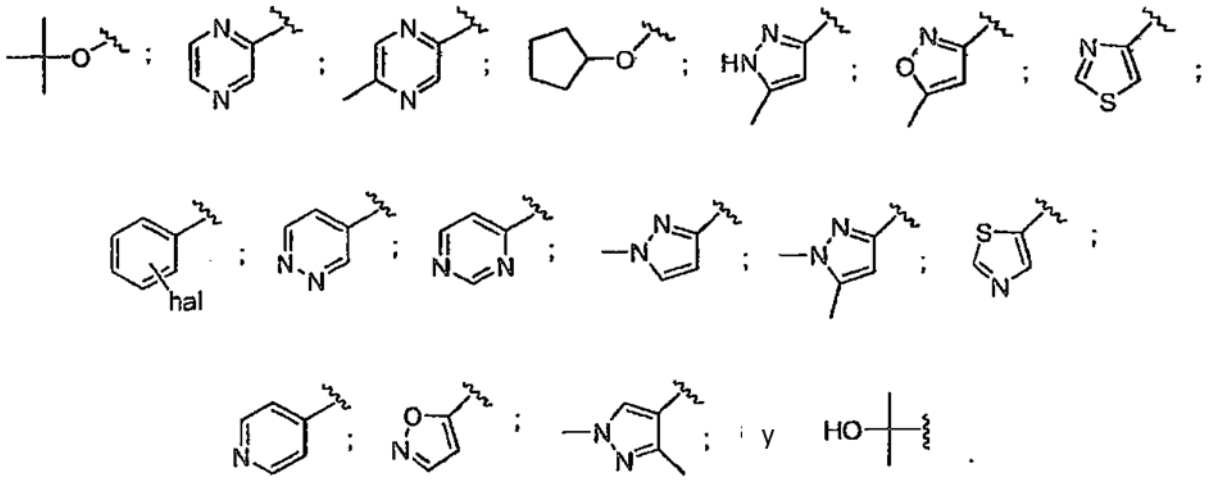
De manera alternativa o adicional, R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno.

De manera alternativa o adicional, E es -NHS(O_p)-, y p es 2.

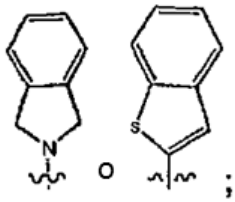
De manera alternativa o adicional, R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está eventualmente substituido. En una realización adicional, R_5 es ciclopropilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido, y preferentemente ciclopropilo o tienilo.

De manera alternativa o adicional, J es -C(O)-.

De manera alternativa o adicional, A es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, alcoxi -C1C8 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido. En una realización adicional, A se selecciona de

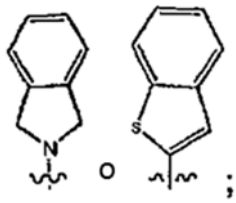


En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Y es N, y R' es



y está opcionalmente sustituido; siempre de dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo.

La invención también presenta un compuesto de fórmula I o I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Y es N, y R' es



y está opcionalmente sustituido con uno o dos R_2;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3 o 4, y L es alquileno C_3-C_6, alquenileno C_3-C_6 o alquinileno C3-C6 y está eventualmente substituido con uno o más R_7;

J es -C(O)- u -O-C(O)-;

A es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, carbocíclico C_3-C_{10}, arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 a 10 átomos de anillo, y A está eventualmente substituido con uno o más R_6;

G es -E-R_5; E es -NHS(O_2)-; R_5 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, carbocíclico C_3-C_{10}, arilo, heteroarilo, o heterocíclico de 5 a 10 átomos de anillo, y R_5 está eventualmente substituido con uno o más R_7;

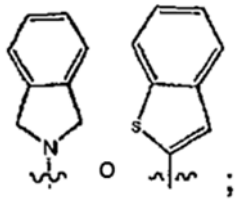
cada R_1 y R_2 es independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -S(O)R_4, -S(O_2)R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, -C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, -N(R_3)C(O)R_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, haloalquinilo C_2-C_6, carbocíclico C_3-C_{10} eventualmente substituido con uno o más R_7,

heterocíclico de 5 a 10 átomos de anillo y eventualmente substituido con uno o más R_7,

donde cada R_6 y R_7 es independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo o C_2-C_6, haloalquinilo; y R_3 o R_4 son cada uno independientemente seleccionados en cada caso entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6;

siempre de dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo.

La invención presenta además un compuesto de fórmula I o I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Y es N, y R' es



y está opcionalmente sustituido con uno o dos R_2;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3 o 4, y L es alquileno C_3-C_6, alquenileno C_3-C_6 o alquinileno C3-C6 y está eventualmente substituido con uno o más halo;

J es -C(O)- u -O-C(O)-; A es alquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, carbocíclico C_3-C_{10} o heterocíclico de 5 a 10 átomos de anillo y está eventualmente substituido con uno o más R_6;

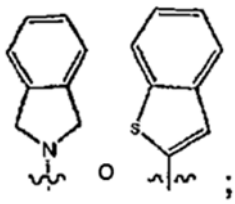
G es -E-R_5, E es -NHS(O_2)-; R_5 es carbocíclico C_3-C_{10} o heteroarilo y está eventualmente substituido con uno o más R_7;

cada R_1 y R_2 se han seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -S(O)R_4, -S(O_2)R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, -C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, -N(R_3)C(O)R_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, haloalquinilo C_2-C_6, carbocíclico C_3-C_{10} eventualmente substituido con uno o más R_7, o heterocíclico de 5 a 10 átomos de anillo y eventualmente substituido con uno o más R_7,

donde cada R_6 y R_7 es independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2,

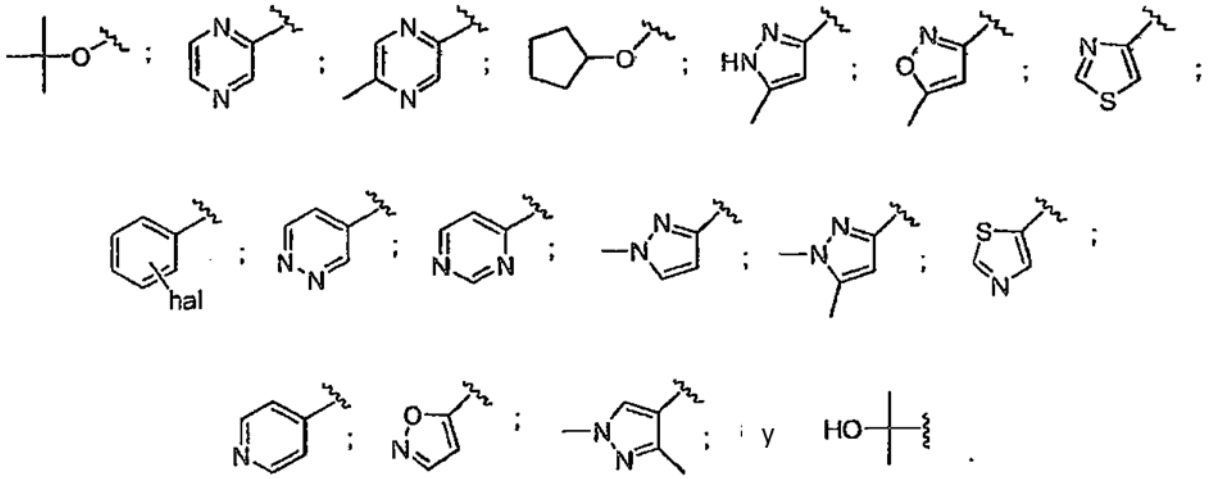
alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo o C_2-C_6, haloalquinilo; y R_3 es hidrógeno; y cada R_4 es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6;
siempre de dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo.

Además, la invención presenta además un compuesto de fórmula I o I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Y es N, y R' es



y está opcionalmente sustituido con uno o dos R_2;
k=3, j=1, m=1, n=0, 1, 2, 3, o 4, y L está ausente; J es -C(O)- o -O-C(O)-; A es carbocíclico C_5-C_6, o un heterocíclico que comprende 5 a 6 átomos de anillo y está opcionalmente substituido con uno o más R_6;
G es -E-R_5, E es -NHS(O_2)-; R_5 es carbocíclico C_3-C_6 o heteroarilo y está eventualmente substituido con uno o más R_7; cada R_1 y R_2 es independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, amino, -CN, -N_3, -CF_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -S(O)R_4, -S(O_2)R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, -C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, -N(R_3)C(O)R_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6. haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6;
R_3 es hidrógeno; y cada R_4 es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, y R_6 y R_7 son como se han definido anteriormente;
siempre de dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo.

En una realización, R_5 es seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está eventualmente substituido con uno o más R_7. Preferentemente, R_5 es ciclopropilo. A, por ejemplo, es seleccionado entre los grupos siguientes, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_6:



Los compuestos representativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos:

(1) (2R,6S,13a5,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;
(2) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;

(3) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(4) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida;
(5) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(6) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-5-carboxamida;
(7) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida;
(8) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(9) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(10) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(11) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(12) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;
(13) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida;
(14) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-pirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(15) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(16) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(17) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(-2-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(18) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;
(19) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida;
(20) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(21) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(22) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(23) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(24) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;

(25) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazino-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;
(26) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
(27) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(28) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirralo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
(29) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(30) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida;
(31) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(32) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(33) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(34) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(35) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(36) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
(37) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
(38) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo
(39) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;
(40) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
(41) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(tiofen-2-ilsulfonilcarbamoil)octadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
(42) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(43) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de ciclopentilo;
(44) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(9-fluorofenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(45) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(8-fluorofenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(46) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(isonicotinamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-1a-carboxamida;
(47) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(5-metil-pirazina-2-carboxamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-

hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-1a-carboxamida;
(48) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
(49) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(50) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2,10-difluorofenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(51) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(3-(naftalen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(52) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(3-(naftalen-1-il)quinoxalin-2-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(53) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(1H-indol-5-il)quinoxalin-2-iloxi)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidroxiclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(54) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(1H-indol-6-il)quinoxalin-2-iloxi)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidroxiclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(55) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-5-(3-(quinolin-3-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(56) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)quinoxalin-2-iloxi)-1a-(ciclopropilsulfonil-carbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidroxiclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo;
(57) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[b]tiohen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(5-metil-pirazina-2-carboxamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-1a-carboxamida; y
(58) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-5-(tiazolo[4,5-c]quinolin-4-iloxi)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butilo; y
(59) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(3,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o I' descrito en el presente documento, o en las realizaciones antes descritas, o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden contener además uno o más de otros agentes anti-VHC. Como ejemplos de agentes anti-VHC, se incluyen, aunque sin limitación, □-interferón; β-interferón; α-interferón pegilado; lambda-interferón pegilado; ribavirina; viramidina; R-5158; nitazoxanida; amantadina; Debio-025, NIM-811; inhibidores de la polimerasa del VHC, tales como R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 o GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; inhibidores de la entrada del VHC, de la helicasa o del sitio interno de entrada al ribosoma; u otros inhibidores de la replicación del VHC, tales como GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689 o AZD2836. Para más detalles, véanse S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov., 1, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002).

Según una realización adicional, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden contener además otro inhibidor de proteasas del VHC, tal como telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136 o IDX316.

En otras realizaciones, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que además contiene interferón pegilado, otro agente antivírico, antibacteriano, antifúngico o anticanceroso o un inmunomodulador, y/o que además contiene un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa es ritonavir.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de la divulgación para la fabricación de un agente para su uso en la prevención o tratamiento de una infección vírica. En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de la divulgación para la fabricación de un agente para su uso en la prevención o tratamiento de una infección por

hepatitis C.

La presente divulgación también contempla el uso de un solvato (por ejemplo, hidrato) de un compuesto de la divulgación para fabricar composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar la infección por hepatitis C. Tal como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a la asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física con frecuencia incluye uniones de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de ser aislado, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de solvato en la red cristalina del sólido cristalino.

En otra realización, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación se administran con ritonavir, ya sea simultánea o secuencialmente. En determinadas realizaciones, se puede administrar un compuesto o una composición farmacéutica de la divulgación en la misma composición que el ritonavir. En otra realización, se puede administrar un compuesto o una composición farmacéutica de la divulgación en una composición diferente a la del ritonavir.

Según aún otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden además incluir inhibidor(es) de otros objetivos en el ciclo vital del VHC, incluyendo, aunque sin limitación, la helicasa, la polimerasa, la metaloproteasa, CD81, NS5A, la ciclofilina y el sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I' descrito en el presente documento, o una sal, éster o profármaco del mismo o una composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un sujeto, que consiste en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto o composición.

De acuerdo con una realización adicional, la presente divulgación incluye compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para su uso en el tratamiento de las infecciones por hepatitis C en un sujeto que necesite dicho tratamiento mediante administración a dicho sujeto de una cantidad víricamente efectiva anti-VHC o de una cantidad inhibitoria de dicho compuesto o composición.

De acuerdo con otra realización adicional, la presente divulgación incluye un compuesto o una composición farmacéutica de la presente divulgación para su uso en el tratamiento de las infecciones por hepatitis C en un sujeto que necesite dicho tratamiento mediante administración a dicho sujeto de dicho compuesto o composición.

Los compuestos y composiciones pueden administrarse adicionalmente junto con un agente terapéutico adicional, incluyendo otro agente antivírico o un agente anti-VHC como se ha descrito anteriormente. El agente adicional puede ser coadministrado (tal como administrado concurrentemente o administrado secuencialmente) con un compuesto (una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica de la presente divulgación. El/los agente(s) adicional(es) y un compuesto (o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo) de la presente divulgación pueden ser formulados en la misma composición o en diferentes composiciones, pero coadministrados concurrente o secuencialmente.

También se describe en el presente documento la etapa de identificación de que el sujeto tiene necesidad de tratamiento para la infección por hepatitis C. La identificación puede ser por medios subjetivos (por ejemplo, determinación por un profesional de la salud) u objetivos (por ejemplo, prueba diagnóstica).

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la divulgación para su uso en la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C, mediante la puesta en contacto un virus de la hepatitis C con una cantidad efectiva de dicho compuesto o una composición. En otra realización, la divulgación también proporciona un compuesto o composición como se ha descrito anteriormente que además incluye la administración de un agente anti-virus de la hepatitis C adicional. Como ejemplos de agentes anti-virus de la hepatitis C, se incluyen, aunque sin limitación, □-interferón; β-interferón; □-interferón pegilado; lambda-interferón pegilado; ribavirina; viramidina; R-5158; nitazoxanida; amantadina; Debio-025, NIM-811; inhibidores de la polimerasa del VHC, tales como R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 o GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; inhibidores de la entrada del VHC, de la helicasa o del sitio interno de entrada al ribosoma; u otros inhibidores de la replicación del VHC, tales como GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689 o AZD2836. Para más detalles, véanse S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov., 1, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002). Preferentemente, un compuesto o una composición farmacéutica de la presente divulgación son coadministrados, o usados en combinación, con interferón pegilado (por ejemplo, interferón alfa-2a o 2b pegilado) y ribavirina. También se puede usar ritonavir u otro inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa para aumentar la farmacocinética del compuesto de la presente divulgación. El paciente en tratamiento está preferentemente infectado con el genotipo 1 del VHC (por ejemplo, genotipo 1a o 1b). También se puede tratar a pacientes infectados con otros genotipos del VHC, tales como los genotipos 2, 3, 4, 5 o 6, con un compuesto o una composición farmacéutica de la presente divulgación.

En otra realización, las divulgación también proporciona un compuesto o composición como se ha descrito anteriormente, que además incluye la administración de otro inhibidor de las proteasas del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la helicasa del VHC o un inhibidor del sitio interno de entrada al ribosoma (IRES), tal como telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHXB, ACH-1625, IDX136, IDX316, interferón pegilado, otro agente antivírico, antibacteriano, antifúngico o anticanceroso, o un inmunomodulador, y/o que incluye además un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa es ritonavir.

Una realización adicional de la presente divulgación incluye los compuestos de la presente divulgación para su uso en el tratamiento de muestras biológicas por contacto de las muestras biológicas con dichos compuestos.

La presente invención se dirige a un procedimiento de preparación de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento empleando cualquiera de los medios sintéticos descritos en el presente documento.

Definiciones

A continuación, se enumeran definiciones de diversos términos empleados para describir esta invención y la divulgación. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se utilizan en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se limite de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo mayor. El número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo puede ser indicado mediante el sufijo "Cx-Cy", donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que se une el prefijo está substituido con uno o más radicales halógeno independientemente seleccionados. Por ejemplo, "haloalquilo" significa un sustituyente alquilo donde al menos un radical hidrógeno está substituido con un radical halógeno.

Si un elemento de unión en una estructura representada está "ausente", entonces el elemento de la izquierda en la estructura representada está directamente unido al elemento de la derecha en la estructura representada. Por ejemplo, si se representa una estructura química como X-L-Y, donde L está ausente, entonces la estructura química es X-Y.

El término "alquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que típicamente contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_1-C_6" o "alquilo C_1-C_8" contiene de uno a seis, o de uno a ocho, átomos de carbono, respectivamente. Como ejemplos de radicales alquilo, se incluyen, aunque sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo, octilo, y similares.

El término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, representa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y típicamente de 2 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquenilo C_2-C_6" o "alquenilo C_2-C_8" contiene de uno a seis, o de uno a ocho, átomos de carbono, respectivamente. Como grupos alquenilo, se incluyen, aunque sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, representa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y típicamente de 2 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquinilo C_2-C_6" o "alquinilo C_2-C_8" contiene de uno a seis, o de uno a ocho, átomos de carbono, respectivamente. Como grupos alquinilo representativos, se incluyen, aunque sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término "alquileno" se refiere a un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarbilo saturada lineal o ramificada que típicamente contiene de 1 a 20 átomos de carbono, más típicamente de 1 a 8 átomos de carbono, e incluso más típicamente de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos representativos de alquileno, se incluyen, aunque sin limitación, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

El término "alquenileno" se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado divalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Un grupo alquenileno típicamente contiene de 2 a 20 átomos de carbono, más típicamente de 2 a 8 átomos de carbono, e incluso más típicamente de 2 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos no limitantes de grupos alquenileno, se incluyen $-C(H)=C(H)-$, $-C(H)=C(H)-CH_2-$, $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$, $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$, y $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$.

El término "alquinileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado divalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Como grupos alquinileno representativos, se incluyen, a modo de ejemplo, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, y $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$.

El término "cicloalquilo" representa un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico. Como ejemplos de cicloalquilo, se incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo y similares.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" o "carbociclilo" se refieren a un sistema de anillo saturado (por ejemplo, "cicloalquilo"), parcialmente saturado (por ejemplo, "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo") o completamente insaturado (por ejemplo, "arilo") que contiene cero heteroátomos en los átomos del anillo y típicamente de 3 a 18 carbonos en los átomos del anillo. Un carbociclilo puede ser, sin limitación, un solo anillo, o dos o más anillos fusionados, o anillos con puentes o espiroanillos. Un carbociclilo puede contener, por ejemplo, de 3 a 14 miembros del anillo (es decir, carbociclilo C_3-C_{14}, tal como cicloalquilo C_3-C_{14}), de 3 a 10 miembros del anillo (es decir, carbociclilo C_3-C_{10}, tal como cicloalquilo C_3-C_{10}), o de 3 a 8 miembros del anillo (es decir, carbociclilo C3-C8, tal como cicloalquilo C_3-C_8), o de 3 a 6 miembros del anillo (es decir carbociclilo C_3-C_6, tal como cicloalquilo C_3-C_6). Un carbociclilo substituido puede tener una geometría cis o trans. Como ejemplos representativos de grupos carbociclilo, se incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidronaftalenilo, octahidroindenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo, isoindenilo, biciclodecanilo, decalinilo y norpinanilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 carbonos en los átomos del anillo. Como ejemplos no limitativos de arilos, se incluyen fenilo, naftalenilo, antracenilo e indenilo y similares. Un grupo arilo puede conectarse al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono substituible del grupo.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un resto alquilo unido a un anillo de arilo. Como ejemplos de aralquilo se incluyen, aunque sin limitación, bencilo, fenetilo y similares.

El término "heteroarilo" significa un heterociclilo aromático que típicamente contiene de 5 a 18 átomos de anillo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o dos o más anillos fusionados. Como ejemplos no limitativos de heteroarilos de cinco miembros, se incluyen imidazolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo o tiofuranilo), pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- y 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo. Como ejemplos no limitativos de heteroarilos de seis miembros, se incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilo. Como ejemplos no limitativos de heteroarilos de anillos fusionados de 6/5 miembros, se incluyen benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo. Como ejemplos no limitativos de heteroarilos de anillos fusionados de 6/6 miembros, se incluyen quinolinilo, isoquinolinilo y benzoxazolilo (incluyendo cinolinilo y quinazolinilo).

El término "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" se refiere a un resto alquilo unido a un anillo de heteroarilo. Como ejemplos se incluyen, pero sin limitación, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un sistema fusionado de grupos bi- o tricíclicos, donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno; (ii) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 doble enlace y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces; (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar eventualmente oxidados; (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede estar eventualmente cuaternizado, y (iv) cualquiera de los anillos anteriores puede fusionarse con un anillo de benceno. Como grupos heterocicloalquilo representativos, se incluyen, aunque sin limitación, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo y similares.

Los términos "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterociclilo" se refieren a un sistema de anillo saturado (por ejemplo, "heterocicloalquilo"), parcialmente insaturado (por ejemplo, "heterocicloalquenilo" o "heterocicloalquinilo") o completamente insaturado (por ejemplo, "heteroarilo") que típicamente contiene de 3 a 18 átomos de anillo, donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre), siendo el resto de los átomos del anillo independientemente seleccionados entre el grupo consistente en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heterociclilo puede unirse al resto molecular parental por medio de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno substituible en el grupo, siempre que se produzca como resultado una molécula estable. Un heterociclilo puede ser, sin limitación, un solo anillo, que típicamente contiene de 3 a 14 átomos de anillo, de 3 a 8 átomos de anillo, de 3 a 6 átomos del anillo o de 5 a 6 átomos de anillo. Como ejemplos no limitativos de heterocíclicos de un solo anillo, se incluyen furanilo, dihidrofuranilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, piridinilo, piperidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, isoxazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo, oxadiazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo o diazepinilo. Un heterociclilo puede también incluir, sin limitación, dos o más anillos fusionados entre sí, tal como, por ejemplo, naftiridinilo, tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo o piridopirimidinilo. Un heterociclilo puede incluir uno o más átomos de azufre como miembros del anillo, y, en algunos casos, el/los átomo(s) de azufre está(n) oxidado(s) a SO o SO_2. El/los heteroátomo(s) de nitrógeno en un heterociclilo puede(n) o no estar cuaternizado(s) y puede(n) o no oxidarse a N-óxido. Además, el/los heteroátomo(s) de nitrógeno puede(n) o

no estar N-protegido(s).

Los términos "eventualmente substituido", "alquilo eventualmente substituido", "alquenilo eventualmente substituido", "alquinilo eventualmente substituido", "carbocíclico eventualmente substituido", "arilo eventualmente substituido", "heteroarilo eventualmente substituido", "heterocíclico eventualmente substituido" y cualquier otro grupo eventualmente substituido, tal como se usan en el presente documento, se refieren a grupos que están substituidos o sin substituir por reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno sobre los mismos con sustituyentes, que incluyen, pero sin limitación:

-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, hidroxi protegido, alcoxi, oxo, tiooxo, -NO_2, -CN, CF_3, N_3,
-NH_2, amino protegido, -NH alquilo, -NH alquenilo, -NH alquinilo, -NH cicloalquilo, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH -heterocíclico, -dialcilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,
-O-alquilo, -O-alcoxilo, -O-alquinilo, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico,
-C(O)- alquilo, -C(O)- alquenilo, -C(O)- alquinilo, -C(O)- cicloalquilo, -C(O)-arilo, - C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -$CONH_2$, -CONH- alquilo, -CONH- alquenilo, -CONH- alquinilo, -CONH-cicloalquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo,
-OCO_2- alquilo, -OCO_2- alquenilo, -OCO_2- alquinilo, -OCO_2- cicloalquilo, -OCO_2-arilo, -OCO_2-heteroarilo, -OCO_2-heterocicloalquilo, -$OCONH_2$, -OCONH- alquilo, - OCONH- alquenilo, -OCONH- alquinilo, -OCONH- cicloalquilo, - OCONH- arilo, - OCONH- heteroarilo, -OCONH- heterocicloalquilo,
-NHC(O)- alquilo, -NHC(O)- alquenilo, -NHC(O)- alquinilo, -NHC(O)-cicloalquilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, - $NHCO_2$- alquilo, -$NHCO_2$- alquenilo, -$NHCO_2$- alquinilo, -$NHCO_2$ - cicloalquilo, -$NHCO_2$-arilo, -$NHCO_2$- heteroarilo, -$NHCO_2$- heterocicloalquilo, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH-alquilo, -NHC(O)NH- alquenilo, -NHC(O)NH- alquenilo, -NHC(O)NH- cicloalquilo, - NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH- alquilo, -NHC(S)NH- alquenilo, - NHC(S)NH- alquinilo, - NHC(S)NH- cicloalquilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH_2, -NHC(NH)NH- alquilo, -NHC(NH)NH- -alquenilo, - NHC(NH)NH- alquenilo, - NHC(NH)NH- cicloalquilo, -NHC(NH)NH-arilo, - NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, - NHC(NH)- alquilo, - NHC(NH)- alquenilo, -NHC(NH)- alquenilo; -NHC(NH)- cicloalquilo, -NHC(NH)-arilo, - NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo,
-C(NH)NH- alquilo, -C(NH)NH- alquenilo, -C(NH)NH- alquinilo, -C(NH)NH-cicloalquilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo,
-S(O)- alquilo, - S(O)- alquenilo, - S(O)- alquinilo, - S(O)- cicloalquilo, - S(O)-arilo, - S(O)-heteroarilo, - S(O)-heterocicloalquilo
-SO_2NH_2, -SO_2NH- alquilo, -SO_2NH-alquenilo, -SO_2NH-alquinilo, -SO_2NH-cicloalquilo, -SO_2NH-arilo, -SO_2NH-heteroarilo, -SO_2NH-heterocicloalquilo,
-$NHSO_2$- alquilo, -$NHSO_2$- alquenilo, - $NHSO_2$ alquinilo, -$NHSO_2$- cicloalquilo, - $NHSO_2$-arilo, -$NHSO_2$-heteroarilo, -$NHSO_2$-heterocicloalquilo,
-CH_2NH_2, -$CH_2SO_2CH_3$, -alquilo, -alquenilo, -alquinilo, -arilo, -arilalquilo, - heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S- alquilo, -S-alquenilo, -S- alquinilo, -S- cicloalquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

Se entiende que los arilos, heteroarilos, carbocíclicos, heterocíclicos, alquilos y similares se pueden sustituir adicionalmente.

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero. Un sujeto, por lo tanto, se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas y similares. Preferentemente, el sujeto es un humano. Cuando el sujeto es un humano, el sujeto puede ser un paciente o un humano sano.

El término "grupo activador de hidroxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que activa a un grupo hidroxi, de tal forma que partirá durante los procedimientos sintéticos, tal como en una reacción de substitución o de eliminación. Como ejemplos de grupo activador de hidroxi, se incluyen, aunque sin limitación, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

El término "grupo saliente" o "LG", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo que salga en el curso de una reacción química que involucre al grupo, e incluye, aunque sin limitación, grupos halógeno, brosilato, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato o fosfonato, por ejemplo.

El término "hidroxi protegido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxi protegido con un grupo protector de hidroxi, como se ha definido anteriormente, incluyendo grupos benzoílo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo o metoximetilo, por ejemplo.

El término "grupo protector de hidroxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que protege a un grupo hidroxi frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Después de dicho(s) procedimiento(s) sintético(s), se puede eliminar selectivamente el grupo protector de hidroxi tal como se describe en el presente documento. Se describen grupos protectores de hidroxi tal como se conocen en la técnica, en general, en T. H. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, New York (1999). Como ejemplos de grupos protectores de hidroxi, se incluyen benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoílo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo, para-metoxibencildifenilmetilo, trifenilmetil(tritilo), tetrahidrofurilo, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, metanosulfonilo, para-toluensulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo y similares. Son grupos protectores de hidroxi preferidos para la presente invención acetilo (Ac o -C(O)CH_3), benzoilo (Bz o -C(O)C_6H_5), y trimetilsililo (TMS o -Si$(CH_3)_3$).

El término "grupo protector de amino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que protege a un grupo amino frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Después de dicho(s) procedimiento(s) sintético(s), se puede eliminar selectivamente el grupo protector de amino tal como se describe en el presente documento. Se describen grupos protectores de amino tal como se conocen en la técnica, en general, en T. H. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, New York (1999). Como ejemplos de los grupos protectores de amino, se incluyen, aunque sin limitación, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

El término "amino protegido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se ha definido anteriormente.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tienen la estructura -N(R_aR_b), donde R_a y R_b son independiente H o alquilo.

El término "acilo" incluye restos derivados de ácidos, incluyendo pero sin limitarse a ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos, y ácidos fosforosos. Los ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfinilos aromáticos, sulfinilos aromáticos y fosfatos alifáticos. Los ejemplos de carbonilos alifáticos incluyen, aunque sin limitación, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxiacetilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formados mediante el procedimiento de la presente invención que son adecuadas, dentro del alcance del juicio médico fundado, para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que guardan proporción con una razón beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, y col. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado por reacción de la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen, aunque sin limitación, sales de adición de ácido no tóxicas, o sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o utilizando otros métodos empleados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, las sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato y valerato y similares. Como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas, se incluyen las sales de sodio, litio, potasio, calcio o magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilsulfonato.

Tal como se utiliza aquí, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados mediante el procedimiento de la presente invención que se hidrolizan in vivo, y se incluyen los que se destruyen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto parental o una sal del mismo. Como grupos éster adecuados, se incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanoicos, alquenoicos, cicloalcanoicos y alcanodioicos, en donde cada resto alquilo o alquenilo ventajosamente tiene no más de 6 átomos de carbono. Como ejemplos de ésteres particulares, se

incluyen, aunque sin limitación, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellos profármacos de los compuestos formados mediante el procedimiento de la presente divulgación que son adecuados, dentro del alcance del juicio médico fundado, para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que guardan proporción con una razón beneficio/riesgo razonable. "Profármaco", tal como se utiliza en el presente documento, significa un compuesto que se puede convertir in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) para dar como resultado cualquier compuesto designado mediante las fórmulas de la presente divulgación. Se conocen en la técnica varias formas de profármacos, por ejemplo, como se describe en Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, y col. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard- Larsen, y col., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, y col., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

Esta divulgación también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la divulgación y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la divulgación para uso en el tratamiento de infecciones víricas mediante la administración de dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación que tienen grupos amino, amido, hidroxi o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos donde un resto de aminoácido o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos está unida covalentemente mediante un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxi o ácido carboxílico libres de los compuestos de la invención. Los restos de aminoácidos incluyen pero no se limitan a los 20 aminoácidos de origen natural habitualmente designados mediante los símbolos de tres letras y también incluyen 4-hydroxiprolina, hidroxiisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También se abarcan tipos de profármacos adicionales. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar como amidas o ésteres de alquilo. Los grupos hidroxi libres se pueden derivatizar usando grupos que incluyen pero no se limitan a, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiliximetiloxi carbonilos, como se detalla en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Los profármacos de carbamato de grupos hidroxi y amino también están incluidos, ya que se trata de profármacos de carbonato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxi. También se abarca la derivatización de grupos hidroxi como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen pero no se limitan a las funcionalidades éter, amina ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente. Profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también se puede derivatizar como amidas, sulfonamidas, o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incluir grupos que incluyen pero no se limitan a, las funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por esta invención son sólo las que dan lugar a la formación de compuestos estables. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente como para permitir la fabricación y mantener la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente como para ser útil para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, el término "soporte farmacéuticamente aceptable" significa un rellenante, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo sólido, semisólido o líquido, inerte y no tóxico. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas) o bucal o como spray oral o nasal.

Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcohol u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, polisorbato, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), mono- o diglicéridos, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitán, y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, antioxidantes y agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes. La forma líquida de dosificación puede también estar

encapsulada en una cápsula de gelatina, donde un compuesto de la presente invención puede estar disuelto en un soporte farmacéuticamente aceptable que contenga, por ejemplo, uno o más agentes solubilizantes (por ejemplo, polisorbato 80 y mono- y diglicéridos) y otros excipientes adecuados (por ejemplo, un antioxidante, tal como palmitato de ascorbilo, o un agente edulcorante o saborizante).

Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse, están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos, tales como el ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Con objeto de prolongar el efecto de un fármaco, es a menudo deseable ralentizar la absorción del fármaco tras inyección subcutánea o intramuscular. Se puede conseguir esto mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, se consigue una absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. La presente invención también contempla formas de liberación inmediata.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios, que pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o soportes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como rellenantes en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos pueden también estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente.

Las formas sólidas de dosificación de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos, revestimientos para el control de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas sólidas de dosificación, se puede mezclar el compuesto activo con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden también incluir, como es práctica normal, substancias adicionales aparte de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la preparación de tabletas y otras ayudas para la preparación de tabletas, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden también incluir agentes tamponantes.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, sprays, inhalantes o parches. Se mezcla el principio activo en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. También se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas óticas, ungüentos oculares, polvos y soluciones dentro del alcance de esta divulgación.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta divulgación, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o sus mezclas.

Los polvos y los sprays pueden contener, además de los compuestos de esta divulgación, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas substancias. Los sprays pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden ser preparadas disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede ser controlada disponiendo de una membrana controladora de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Según los compuestos para uso en el tratamiento de la presente divulgación, las infecciones víricas son tratadas o prevenidas en un sujeto, tal como un humano u otro animal, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención (o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable), en cantidades tales y durante un tiempo tal como sea necesario para conseguir el resultado deseado. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención, tal como se usa en el presente documento, significa una cantidad suficiente del compuesto como para reducir la carga vírica en un sujeto y/o reducir los síntomas del VHC del sujeto. Como es bien entendido en las técnicas médicas, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención presentará una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

Actividad antivírica

Una cantidad o dosis inhibitoria de los compuestos de la presente divulgación puede variar entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, alternativamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg. Las cantidades o dosis inhibitorias variarán también dependiendo de la vía de administración, así como de la posibilidad de coutilización con otros agentes. Según la presente divulgación, las infecciones víricas son tratadas o prevenidas en un sujeto, tal como un humano o un mamífero inferior, administrando al sujeto una cantidad víricamente efectiva anti-hepatitis C o una cantidad inhibitoria de un compuesto de la presente divulgación, en cantidades tales y durante un tiempo tal como sea necesario para conseguir el resultado deseado. La presente divulgación también se refiere al tratamiento de muestras biológicas con una cantidad inhibitoria de un compuesto o composición de la presente divulgación en cantidades tales y durante un tiempo tal como sea necesario para conseguir el resultado deseado.

El término "cantidad víricamente efectiva anti-hepatitis C" de un compuesto de la divulgación, tal como se usa en el presente documento, significa una cantidad suficiente del compuesto como para reducir la carga vírica en una muestra biológica o en un sujeto. Como es bien entendido en las técnicas médicas, una cantidad víricamente efectiva anti-hepatitis C de un compuesto de esta divulgación presentará una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término "cantidad inhibitoria" de un compuesto de la presente divulgación significa una cantidad suficiente como para reducir la carga vírica de la hepatitis C en una muestra biológica o un sujeto. Se entiende que, cuando dicha cantidad inhibitoria de un compuesto de la presente divulgación es administrada a un sujeto, presentará una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico según lo determine un médico. El término "muestra(s) biológica(s)", tal como se usa en el presente documento, significa una substancia de origen biológico destinada a administración a un sujeto. Como ejemplos de muestras biológicas, se incluyen, aunque sin limitación, sangre y componentes de la misma, tales como plasma, plaquetas, subpoblaciones de células sanguíneas y similares; órganos, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón y similares; esperma y óvulos; médula ósea y sus componentes; o células madre. Así, otra realización de la presente divulgación es un composición farmacéutica de la presente divulgación para su uso en el tratamiento de una muestra biológica por contacto de dicha muestra biológica con dicho compuesto o composición.

Al mejorar la afección de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta divulgación, si es necesario. A continuación, se puede reducir la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga la mejoría de la afección cuando se han aliviado los síntomas al nivel deseado, o el tratamiento debe cesar. El sujeto puede, sin embargo, necesitar un tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo al producirse cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente divulgación será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del juicio médico fundado. La dosis inhibitoria específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la severidad del trastorno, la actividad del compuesto específico empleado, la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente, el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado, la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La dosis inhibitoria diaria total de los compuestos de esta divulgación administrada a un sujeto en una sola dosis o en dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más, normalmente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de una sola dosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En una realización, los regímenes de tratamiento según la presente divulgación comprenden la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg del/de los compuesto(s) de esta divulgación al día en dosis únicas o múltiples. En otra realización, el régimen de tratamiento comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 6.000 mg de un compuesto(s) de esta divulgación al día en dosis únicas o múltiples, ya sea con o sin un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa, tal

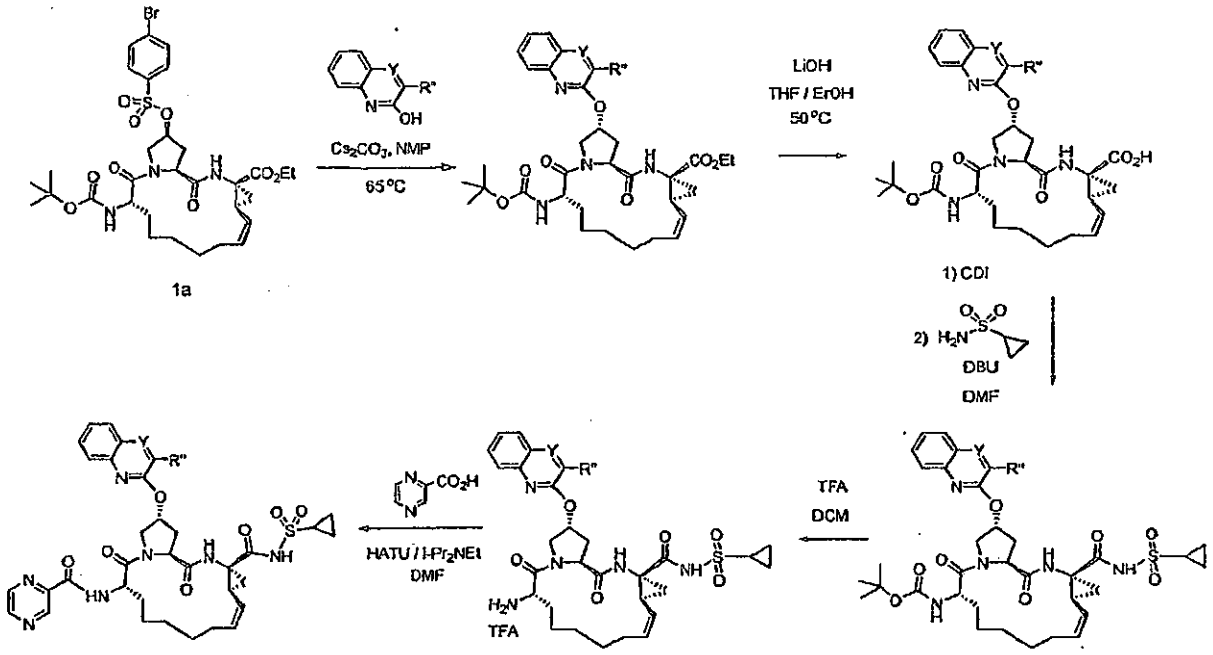
como ritonavir. La dosis diaria adecuada para el inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa coadministrado (por ejemplo, ritonavir) puede variar, sin limitación, de 10 a 200 mg. Preferentemente, se administra un compuesto(s) de la presente divulgación, o una combinación de un compuesto(s) de la divulgación y ritonavir, una vez al día o dos veces al día para conseguir la cantidad de la dosis diaria deseada. Por ejemplo, cuando se usa sin ritonavir, un compuesto de la presente divulgación puede ser administrado a un paciente dos veces al día con una dosis diaria total de 4.000, 4.200, 4.400, 4.600, 4.800 o 5.000 mg. En otro ejemplo, cuando se usa en combinación con ritonavir, un compuesto de la presente divulgación puede ser administrado a un paciente una o dos veces al día con una dosis diaria total de 200, 400, 600 o 800 mg, donde la cantidad de ritonavir puede ser de 25, 50 o 100 mg por administración.

Métodos sintéticos

Los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento serán mejor comprendidos en relación a los siguientes esquemas sintéticos, que ilustran los métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la divulgación.

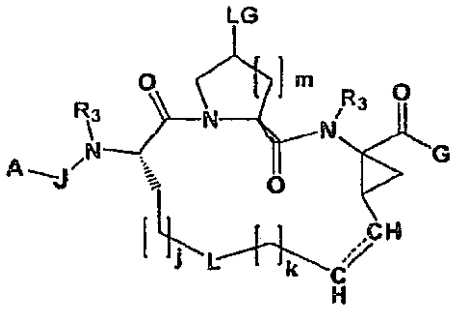
Las definiciones de variables en las estructuras de los esquemas del presente documento son acordes a las de posiciones correspondientes en las fórmulas descritas en el presente documento.

Esquema 1



El Esquema 1 describe la síntesis de diversos compuestos de la invención. Se desplazó el material de partida en los grupos salientes por reacción con un nucleófilo para obtener un macrociclo substituido con un nucleófilo. La hidrólisis básica del éster para dar el ácido fue seguida del acoplamiento de un derivado de sulfonamida. A continuación, el nitrógeno protegido se desprotegió y se sustituyó por otro grupo.

En un aspecto, la invención proporciona un método de producción de un compuesto de fórmula I, que comprende la etapa de reacción de un compuesto de fórmula II:



(II);

donde,

J es

-C(O)-;

A es

heteroarilo opcionalmente sustituido, G es -E-R_5;

donde E es

-N(R_3)S(O_p)-;

p es 2;

R_5 es carbocíclico opcionalmente sustituido;

Cada R_3es hidrógeno;

L está ausente;

j = 1;

k= 3;

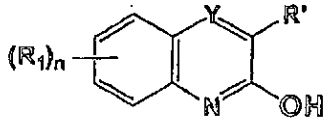
m = 1;

y

═ representa un enlace sencillo o un doble enlace carbono-carbono; y

LG es un grupo saliente,

con un compuesto de fórmula III:



(III);

donde:

cada R_1 se ha seleccionado independientemente de

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -SOR_4, - SO_2R_4, -N(R_3)S(O)$_2$-R_4, -N(R_3)(SO_2)NR_3R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, - C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, o -N(R_3)C(O)R_4;

(ii) arilo opcionalmente sustituido;

(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;

(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;

(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;

(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

R_3 y R_4 se han seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

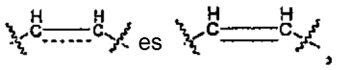
Y es C(R");

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

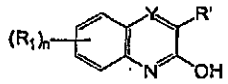
donde R' y R" junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de arilo;

para producir de esta manera un compuesto de fórmula I

Se puede preparar también un compuesto de fórmula I según el procedimiento representado en el Esquema 2, donde A, J, L, G, Y, R', R_1, R_3, n, m, j y k han sido definidos anteriormente y

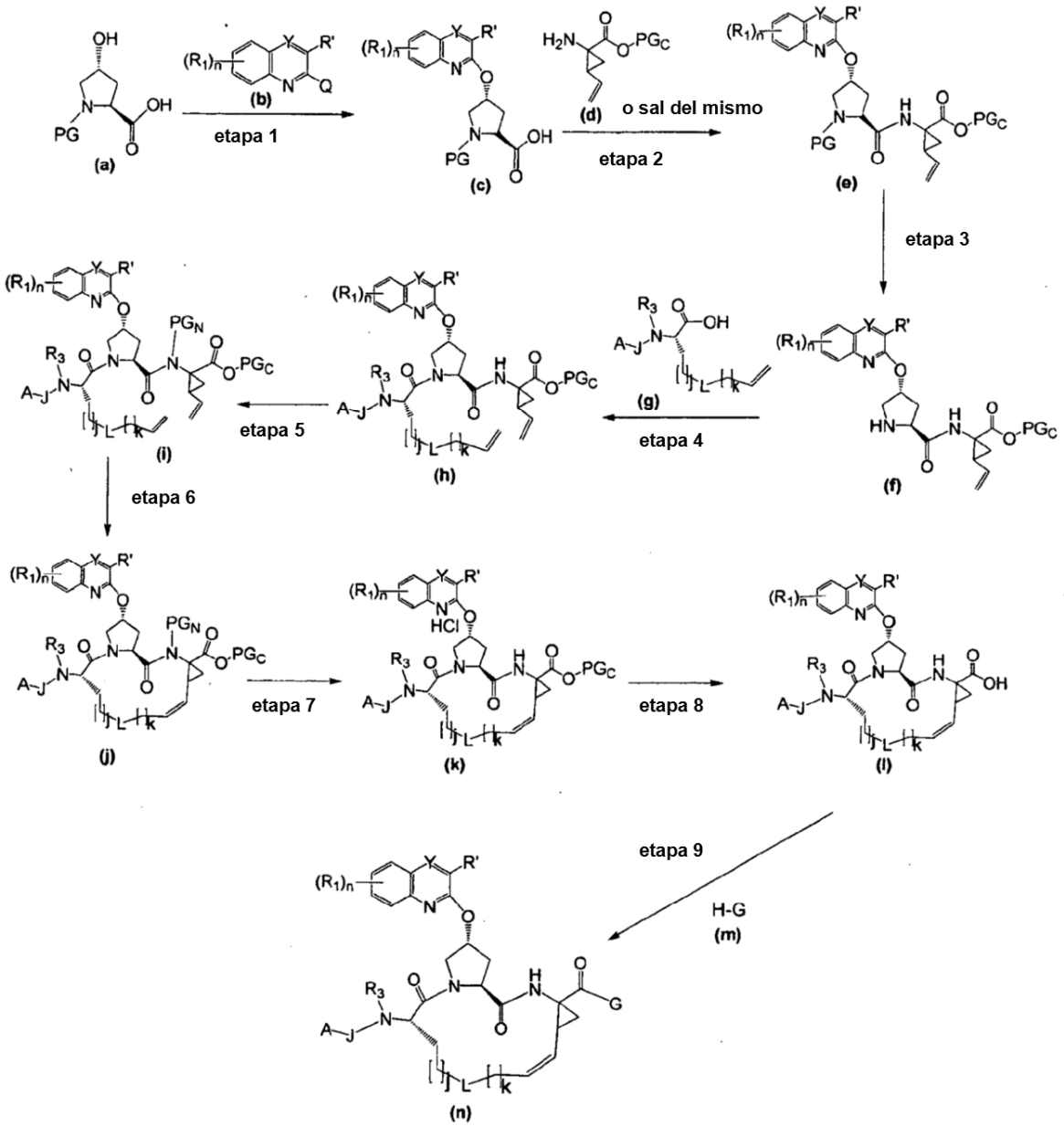


y donde Q es halógeno o un grupo saliente, PG y PG_N son cada uno independientemente un grupo protector de amino y PG_C es un grupo protector de ácido carboxílico. El compuesto (b) puede ser preparado por reacción de



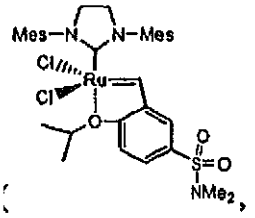
con un agente halogenante, tal como $POCl_3$. Como ejemplos no limitativos de grupo protector de amino, se incluyen alcoxi(C_1-C_6)carbonilo (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo o Boc), carboxibencilo, p-metoxibencilcarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p-metoxifenilo, benzoílo o tosilo u otras sulfonamidas adecuadas. Como ejemplos no limitativos de grupo protector de ácido carboxílico, se incluyen alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, terc-butilo, metilo o etilo), bencilo o sililo, todos los cuales protegen restos de ácido carboxílico en forma de ésteres.

Esquema 2

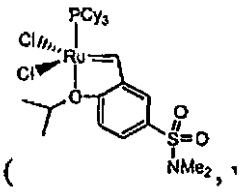


En la etapa 1, el compuesto (a) reacciona con el compuesto (b) para formar el compuesto (c), donde la reacción puede ser llevada a cabo, como ejemplo no limitativo, en presencia de terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio. Preferentemente, la reacción es llevada a cabo en ausencia de cloruro de lantano. También preferentemente, el rendimiento de esta reacción es de al menos el 50%. Más preferentemente, el rendimiento de la reacción es de al menos el 60%, 70% o 80%. Muy preferentemente, el rendimiento de la reacción es de al menos el 90% o 95%. El PG preferido es alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo o Boc.

El compuesto (c) puede entonces reaccionar con el compuesto (d) o una sal del mismo, tal como una sal de TsOH, para formar el compuesto (e) (etapa 2), seguido de desprotección del grupo amino para crear el compuesto (f) o una sal del mismo (por ejemplo, sal de HCl) (etapa 3). El compuesto PG_C incluye, pero no se limita a alquilo C_1-C_6 tal como etilo, el compuesto (f) puede luego reaccionar con el compuesto (g) para formar el compuesto (h) (etapa 4), cuyo amino es posteriormente protegido para formar el compuesto (i) (etapa 5) y que es luego sometido a metátesis de cierre de anillo para formar el compuesto (j) (etapa 6). Como PG_N preferido, se incluye, aunque sin limitación, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo o Boc. Los procedimientos generales para la metátesis de cierre de anillo (MCA) son bien conocidos en la técnica. Los procedimientos preferidos conllevan el uso de catalizadores de metales de transición, tales como los descritos en la Patente EE.UU. Nº 6.921.753 y en la Publicación de Solicitud de Patente EE.UU. Nº 20070043180. Como ejemplos no limitativos de catalizadores adecuados, se incluyen el Catalizador-1B de Zhan (



donde Mes es 2,4,6-trimetilfenilo, también conocido como Zhan-B) y el Catalizador-1C de Zhan,



donde Cy es ciclohexilo), ambos comercializados por Zannan Pharma, Ltd. (Shanghai, China). La desprotección del resto amino en el compuesto (j) da lugar al compuesto (k) (o su base libre) (etapa 7). En ciertos casos, el compuesto (h) puede sufrir directamente la reacción de metátesis de cierre de anillo para producir el compuesto (k) (o su base libre), sin las etapas de protección y desprotección de amino.

Se puede desproteger entonces el resto ácido carboxílico del compuesto (k) para formar el compuesto (l) (etapa 8), que reacciona con el compuesto (m) para formar el compuesto (n) (etapa 9). G en el compuesto (m) se define como -E-R_5, donde E y R_5 han sido definidos con anterioridad.

Se puede preparar un compuesto de fórmula I', como se describe en el presente documento, de forma similar según el Esquema 2.

Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y dan lugar, por lo tanto, a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- , o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos esos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros ópticos a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos por los procedimientos antes descritos o por resolución de las mezclas racémicas. Se puede llevar a cabo la resolución en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida, o por alguna combinación de estas técnicas, que son conocidas para los expertos en este campo. Se pueden encontrar más detalles en cuanto a resoluciones en Jacques, y col., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique algo diferente, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De igual modo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en el presente documento es seleccionada sólo por razones de conveniencia y no se pretende designar con ella una configuración particular, a menos que el texto así lo estipule; de este modo, un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente en el presente documento como trans puede ser cis, trans o una mezcla de ambos en cualquier proporción.

Los compuestos sintetizados pueden ser separados de una mezcla de reacción y luego purificados por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión o recristalización. Como puede apreciar el experto en la materia, otros métodos de síntesis de los compuestos de las presentes fórmulas serán evidentes para quienes tienen conocimientos ordinarios en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas sintéticas pueden ser realizadas en una secuencia alterna o por orden para obtener los compuestos deseados. Además, los solventes, temperaturas, tiempos de reacción, etc. descritos en el presente documento tienen únicamente fines ilustrativos, y alguien con conocimientos ordinarios en la técnica reconocerá que una variación de las condiciones de reacción puede producir los productos macrocíclicos con puentes deseados de la presente invención. Las transformaciones de la química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquéllas tales como las descritas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), y sus posteriores ediciones.

Los compuestos de esta divulgación pueden ser modificados uniendo diversas funcionalidades por cualquier medio sintético descrito en el presente documento para aumentar las propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), las que aumentan la disponibilidad oral, las que aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, las que alteran el metabolismo y las que alteran la velocidad de excreción.

La lectura de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye las definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos enumerados. La lectura de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o porciones de las mismas.

Ejemplos

Se comprenderán mejor los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento en relación a los siguientes ejemplos, que pretenden ser meramente ilustrativos. Los siguientes ejemplos pueden ser preparados según el Esquema 1 o el Esquema 2 descritos anteriormente. Diversos cambios y modificaciones en las realizaciones divulgadas serán obvios para los expertos en la técnica, y dichos cambios y modificaciones, incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, los sustituyentes, los derivados, las formulaciones y/o los procedimientos descritos en el presente documento incluyen.

En los siguientes ejemplo, solamente los Ejemplos 25, 27, 28, 29, 30, 32-34, 36, 49, 50, 51 y 53 forman parte de la invención. Los ejemplos diferentes a los mencionados anteriormente en el presente documento no forman parte de la invención y se proporcionan con fines comparativos.

Ejemplo 1. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo

Ejemplo 1a. 2-(4-Bromofenilsulfoniloxi)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo

Se agitó una solución de 6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo y DABCO en tolueno a temperatura ambiente (ta). Se añadió a esta solución una solución de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo en tolueno. Tras completarse la adición, se apagó la mezcla de reacción con carbonato de sodio acuoso al 10% y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió tetrahidrofurano y se lavó la mezcla con HCl 0,5 M, agua y luego cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida, y se secó para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 1b.

6-(terc-Butoxicarbonilamino)-2-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a]1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-etilo (1b)

A una solución de compuesto 1a (15,0 g, 21,0 mmol) en NMP (55 ml), se le añadió 3-cloroquinoxalin-2-ol (4,56 g, 25,3 mmol), seguido de Cs2CO3 (17,1 g, 52,6 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 70°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió después entre acetato de etilo (300 ml) y HCl 1N (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina acuosa saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener el producto bruto en forma de sólido. Se purificó el sólido por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc-hexano), para obtener el compuesto del título en forma de sólido (6,2 g., rendimiento del 45%); MS(ESI): m/z = 656,3 [M+H].

Ejemplo 1c.

6-(terc-Butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(3-fenilquinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-etilo (1c)

Se añadieron a un recipiente de microondas el producto de 1b (700 mg, 1,07 mmol), 2-(tributilstannil)benzo[d]tiazol (905 mg, 2,13 mmol), paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (113 mg, 11 mmol) y dioxano (5 ml). Se evacuó el recipiente y se introdujo nitrógeno, lo que se repitió dos veces. La mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 grados C durante 1 h. La reacción se diluyó con MeCN y se lavó 3 veces con hexano. Se evaporó la capa del MeCN

y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de CHCl3-EtOAc), para obtener el compuesto del título (692 mg, rendimiento del 86%). MS(ESI): m/z = 755,2 [M+H].

Ejemplo 1d.

Ácido (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(6-terc-butoxicarbonilamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxílico (1d);

A una solución del producto del Ejemplo 1c (692 mg, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml)/etanol (2,5 ml)/agua (2,5 ml), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (154 mg, 3,7 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C durante una hora y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó la mayor parte de los solventes orgánicos a presión reducida, se añadió EtOAc (100 ml) y se lavó luego con HCl 1N (30 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina acuosa saturada (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 666 mg de producto 1d.

Ejemplo 1f

A una solución del producto del Ejemplo 1d (666 mg, 0,92 mmol) en 1,2-dicloroetano (9 ml), se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (246 mg, 1,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 grados C durante 2 horas. Se añadió entonces a la solución anterior la ciclopropanosulfonamida (184 mg, 1,52 mmol), seguida de DBU (0,23 ml, 1,52 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 40 grados C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 1N (20 ml) y luego cloruro de sodio saturado (20 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de $CHCl_3$/EtOAc), para obtener el compuesto del título (322 mg, rendimiento del 38%). MS (ESI): m/z = 830,0 [M+H].

Ejemplos 2. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Ejemplo 2a.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-Amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

A una suspensión del producto del Ejemplo 1 (320 mg, 0,39 mmol) en EtOAc (3 ml), se le añadió una solución 4M de HCl en dioxano (1,9 ml, 7,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y se secó el sólido resultante a vacío, para obtener (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a, 14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida, ácido clorhídrico (295 mg, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 2b.

A una solución del Ejemplo 2a (28 mg, 0,037 mmol) en diclorometano (0,5 ml), se le añadieron ácido isonicotínico (5,0 mg, 0,040 mmol), HATU (16,7 mg, 0,044 mmol) y diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 2 h y se evaporó. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 835,0 [M+H].

Ejemplo 3. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 3 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando el ácido isonicotínico con ácido 2-fluorobenzoico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 851,9 [M+H].

Ejemplo 4. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 4 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando el ácido isonicotínico con ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase

invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 838,9 [M+H].

Ejemplo 5. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;

Se preparó el Ejemplo 5 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando el ácido isonicotínico con ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 849,9 [M+H].

Ejemplo 6. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-3-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 6 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando el ácido isonicotínico con ácido isoxazol-5-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 824,9 [M+H].

Ejemplo 7. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 7 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando el ácido isonicotínico con ácido tiazol-4-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 840,9 [M+H].

Ejemplo 8. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metilpirazina-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;

Se preparó el Ejemplo 8 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando el ácido isonicotínico con ácido 1-metil-1H-pirazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 838,0 [M+H].

Ejemplo 9. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzolditiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 9 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando el ácido isonicotínico con ácido pirimidina-4-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 835,9 [M+H].

Ejemplo 10. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;

Se preparó el Ejemplo 10 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando el ácido isonicotínico con ácido 1,3-dimetil-1H-pirazolo-4-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 852,0 [M+H].

Ejemplo 11. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 11 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando el ácido isonicotínico con cloruro de 3-fluorobenzoílo. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 838,0 [M+H].

Ejemplo 12. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo

Ejemplo 12a. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-

ilcarbamato de terc-butilo.

A una solución de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(9H-fluoren-9-ilidenaminooxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo (20,0 g, 26,8 mmol) en ácido acético (80 ml) agitando a 40°C, se le añadió polvo de zinc (10,52 g, 166 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 1 hora. Se enfrió entonces la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tolueno y se filtró a través de Celite. Se lavó el licor madre con agua, HCl 1N y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se evaporó luego el filtrado a presión reducida, para obtener el compuesto del título 12a (14,8 g, rendimiento del 97%).

Ejemplo 12b. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-Cloroquinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo.

Se calentó una solución del compuesto 12a (10,0 g, 17,6 mmol), carbonato de cesio (17,2, 52,8 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (3,50 g, 17,6 mmol) en dimetilformamida (175 ml) hasta 70°C durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de 2,3-dicloroquinoxalina (0,70 g, 3,5 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió después entre acetato de etilo (300 ml) y HCl 1N (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina acuosa saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener el producto bruto en forma de sólido. Se purificó el sólido por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc-hexano), para obtener el compuesto del título en forma de sólido (4,7 g., rendimiento del 37%); MS(ESI): m/z = 731,1 [M+H].

Ejemplo 12c.

Se añadieron a un recipiente de microondas el producto de 12b (0,40 g 0,547 mmol), benzofuran-2-iltributilestannano (0,245 g., 0,602 mmol), tris(dibencilidenacetono)dipaladio (0) (50 mg, 0,055 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fenil-6-fosfaadamantano (32 mg, 0,11 mmol), bicarbonato de sodio (46 mg, 0,547 mmol) y dioxano (3 ml). Se evacuó el recipiente y se introdujo nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 grados C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con HCl 1N, seguido de cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetonitrilo y se lavó con hexano (cinco veces) y se evaporó después a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de $CHCl_3$-EtOAc), para obtener el compuesto del título (386 mg, rendimiento del 87%). MS(ESI): m/z = 813,0 [M+H].

Ejemplo 13. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida.

Ejemplo 13a.

Clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se disolvió el producto del Ejemplo 12 (0,386 g, 0,475 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (2,4 ml) y HCl 4N en dioxano (2,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se evaporó entonces la mezcla a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,338 mg, rendimiento del 100%).

Ejemplo 13b.

Se agitó una mezcla del producto del Ejemplo 13a (30 mg, 0,040 mmol), ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico (5,1 mg, 0,040 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,6 mg, 0,12 mmol) y HATU (18,3 mg, 0,048 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a temperatura ambiente durante una hora y se evaporó después. La purificación del material bruto por cromatografía en fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título (14 mg, rendimiento del 42%). MS (ESI): m/z = 822,0 [M+H].

Ejemplo 14. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 14 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando el ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico con ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 833,0 [M+H].

Ejemplo 15. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 15 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando el ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico con ácido 1-metil-1H-pirazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 821,1 [M+H].

Ejemplo 16. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 16 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando el ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico con ácido 1,5-dimetil-1H-pirazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 835,0 [M+H].

Ejemplo 17. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 17 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando el ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico con ácido pirimidino-4-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 818,9 [M+H].

Ejemplo 18. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el Ejemplo 18 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 12, reemplazando el benzofuran-2-iltributilestannano con benzo[b]tiofen-2-iltributilestannano. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:2) dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 829,1 [M+H].

Ejemplo 19. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida

Ejemplo 19a.

Clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se disolvió el producto del Ejemplo 18 (0,296 g, 0,357 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (1,7 ml) y HCl 4N en dioxano (1,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se evaporó entonces la mezcla a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,262 mg, rendimiento del 96%).

Ejemplo 19b.

Se agitó una mezcla del producto del Ejemplo 19a (30 mg, 0,039 mmol), ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico (5,0 mg, 0,039 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,2 mg, 0,118 mmol) y HATU (17,9 mg, 0,047 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a temperatura ambiente durante una hora y se evaporó después. La purificación del material bruto por cromatografía en fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 53%). MS (ESI): m/z = 837,9 [M+H].

Ejemplo 20. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 20 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 19, reemplazando el ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico con ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico. La purificación del material bruto por

cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 848,7 [M+H].

Ejemplo 21. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 21 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 19, reemplazando el ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico con ácido 1-metil-1H-pirazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 836,9 [M+H].

Ejemplo 22. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 22 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 19, reemplazando el ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico con ácido 1,5-dimetil-1H-pirazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 851,0 [M+H].

Ejemplo 23. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 23 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 19, reemplazando el ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico con ácido pirimidino-4-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 835,1 [M+H].

Ejemplo 24. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo

Ejemplo 24a.

2-(4-Bromofenilsulfoniloxi)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo

Se agitó una solución de 6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo (22,1 g, 44,8 mmol) y DABCO (8,5 g, 76,7 mmol) en tolueno (88 ml) a temperatura ambiente. Se añadió a esta solución una solución de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (17,2 g, 67,2 mmol) en tolueno (44 ml). Tras completarse la adición, se apagó la mezcla de reacción con carbonato de sodio acuoso al 10% (110 ml) y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió tetrahidrofurano (44 ml) y se lavó la mezcla con HCl 0,5M, agua y luego cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida, y se secó para obtener el compuesto del título (27,7 g, rendimiento del 87%), que fue usado sin mayor purificación.

Ejemplo 24b

6-(terc-Butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 24a (11,0 g, 15,4 mmol) en NMP (100 ml), se le añadió fenantridin-6(5H)-ona (3,15 g, 16,2 mmol), seguida de Cs_2CO_3 (7,53 g, 23,1 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 55°C durante cuatro horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió después entre acetato de etilo (250 ml) y solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (200 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (200 ml), seguida de solución salina acuosa saturada (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener el producto bruto en forma de sólido. Se disolvió entonces el sólido en metil t-butil éter (200 ml), se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. El filtrado contenía el producto deseado y se concentró a presión reducida, para obtener 7,95 g de producto 24b en forma de sólido; MS-DCI/NH_3: 671 (M+H)+.

Ejemplo 24c

Ácido (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxílico (24c)

A una solución del producto del Ejemplo 24b (7,8 g, 11,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml)/etanol (40 ml), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (0,84 g de hidróxido de litio en 40 ml de H_2O). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C durante dos horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó la mayor parte de los solventes orgánicos a presión reducida y se acidificó el residuo resultante con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina acuosa saturada (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, para dar un sólido amarillo claro, que fue aún secado en un horno de vacío a 45°C durante 18 h, para obtener 7,5 g de producto 24c como un sólido amarillo claro; MS-DCI/NH_3: 643 (M+H)+.

Ejemplo 24d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 24c (7,46 g, 11,6 mmol) en DMF (80 ml), se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (5,64 g, 34,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió entonces a la anterior solución ciclopropanosulfonamida (4,21 g, 34,8 mmol), seguida de DBU (5,73 ml, 36,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción EtOAc (200 ml), solución acuosa al 10% de ácido cítrico (200 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/heptano), para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6,40 g, rendimiento del 74%). MS (ESI): m/z = 746,1 [M+H].

Ejemplo 25. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazino-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Ejemplo 25a

Clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

A una suspensión del producto del Ejemplo 24 (0,35 g, 0,47 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se le añadió una solución 4M de HCl en dioxano (0,6 ml, 2,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y se secó el sólido resultante a vacío, para obtener el compuesto del título (0,32 g, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 25b.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazino-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;

A una solución de Ejemplo 25a (320 mg, 0,47 mmol) en dimetilformamida (5 ml), se le añadieron ácido pirazinocarboxílico (0,065 g, 0,52 mmol), HATU (214 mg, 0,56 mmol) y diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,18 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 2 h y se repartió luego entre bicarbonato de sodio acuoso al 5% y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cristalización con acetato de etilo/hexano, para obtener el producto deseado (155 mg, rendimiento del 44%) como un sólido de color blanco hueso. MS (ESI): m/z = 752,0 [M+H].

Ejemplo 26. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

Ejemplo 26a

6-(Ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo

Se preparó el Ejemplo 26a según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24b, reemplazando el compuesto del Ejemplo 24a con el compuesto 2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo, para obtener el compuesto del título.
MS (DCI/NH_3): m/z = 683,0 [M+H]

Ejemplo 26b

Ácido (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxílico

Se preparó el Ejemplo 26b según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24c, reemplazando el compuesto 24b con el compuesto 26a, para obtener el compuesto del título.
MS (DCI/NH_3): m/z = 655,0 [M+H].

Ejemplo 26c.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

Se preparó el compuesto del título del Ejemplo 26 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24, reemplazando el compuesto 24c con el compuesto 26b, para obtener el compuesto del título.
MS (DCI/NH_3): m/z = 758,0 [M+H].

Ejemplo 27. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;

Se preparó el Ejemplo 27 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con ácido 5-metil-1H-pirazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 754,2 [M+H].

Ejemplo 28. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 28 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 755,1 [M+H].

Ejemplo 29. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,14,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 29 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 766,1 [M+H].

Ejemplo 30. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazolo-5-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 30 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con ácido tiazolo-5-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 757,1 [M+H].

Ejemplo 31. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 31 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con ácido 2-fluorobenzoico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 768,1 [M+H].

Ejemplo 32. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;

Se preparó el Ejemplo 32 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con ácido piridazino-4-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía en fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 752,1 [M+H].

Ejemplo 33. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;

Se preparó el Ejemplo 33 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con ácido pirimidino-4-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía en fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 752,1 [M+H].

Ejemplo 34. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 34 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con 1-metil-H-pirazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 754,2 [M+H].

Ejemplo 35. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 35 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 732,2 [M+H].

Ejemplo 36. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 36 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando el ácido 2-pirazinocarboxílico con ácido 1,5-dimetil-1H-pirazolo-3-carboxílico. La purificación del material bruto por cromatografía de fase invertida eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
MS (ESI): m/z = 768,1 [M+H].

Ejemplo 37. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

Ejemplo 37a.

5'-Fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato

Se añadieron a un recipiente de microondas ácido 2-(metoxicarbonil)fenilborónico (63,4 mg, 0,352 mmol), 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (77 mg, 0,35 mmol), diacetoxipaladio (0,93 mg, 4,1 μmol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-

2-il)fosfina (3,47 mg, 8,45 μmol). Se añadieron etanol (1.760 μl) y carbonato de sodio (176 μl, 0,352 mmol) y se hizo que la mezcla reaccionara en un reactor de microondas a 100°C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía preparatoria en capa fina (eluyente: hexano/acetato de etilo 9:1), para obtener 5'-fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo (37a, 54,8 mg, 0,199 mmol, rendimiento del 56,6%).

Ejemplo 37b.

2-Fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona

A una solución del producto del Ejemplo 37a (5'-fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo, 56,79 mg, 0,206 mmol) en metanol (9 ml), se le añadió paladio al 10% sobre carbono (15,6 mg, 0,015 mmol). Se equipó el matraz con un balón de hidrógeno y se desgasificó tres veces con hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción, se diluyó con dimetilformamida y se filtró. Se concentró el filtrado, para obtener 2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona (37b, 46,36 mg, 0,202 mmol, rendimiento del 98%).

Ejemplo 37c.

2-Fluorofenantridin-6(5H)-ona

Se calentó una mezcla del producto del Ejemplo 37b (2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona, 46,4 mg, 0,202 mmol), ácido acético (3 ml) y zinc (99 mg, 1,517 mmol) a reflujo a 130°C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con dimetilformamida y se filtró, y se concentró el filtrado, para obtener un sólido de color canela (100mg). Se repartió el sólido entre diclorometano/dimetilformamida (2/1, 50 ml) y carbonato de sodio (10 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 10 ml) y se concentró, para obtener 2-fluorofenantridin-6(5H)-ona (37c, 38,2 mg, rendimiento del 88%).

Ejemplo 37d.

6-(Ciclopentiloxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,2,8,9,-5,16,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo

Se preparó el Ejemplo 37d según el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 37b, substituyendo con 2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo el 1a y substituyendo con 2-fluorofenantridin-6(5H)-ona (80c) la fenantridin-6(5H)-ona, para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 48%.

Ejemplo 37e.

Ácido (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxílico

Se preparó el Ejemplo 37e según el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 67c, substituyendo con el producto del Ejemplo 37d el producto del Ejemplo 24b.

Ejemplo 37f.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

Se preparó el compuesto del Ejemplo 37 según el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 24, substituyendo con el producto del Ejemplo 37e el producto del Ejemplo 24c (14,6 mg, rendimiento del 78%).
MS (ESI): m/z = 776,1 [M+H].

Ejemplo 38. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo [1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo

Ejemplo 38a.

5,5'-Difluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo

A 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (185,16 mg, 0,842 mmol) se le añadieron Pd_2dba_3 (23,12 mg, 0,025 mmol) y polvo de cobre (271 mg, 4,26 mmol). Se añadieron sulfóxido de dimetilo (2,3 ml) y 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (0,122 ml, 0,842 mmol) y se agitó la mezcla vigorosamente a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró. Se lavó el filtrado con agua y se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró, para obtener un aceite amarillo (279,8 mg). Se utilizó este aceite sin purificación para la preparación del Ejemplo 38b.

Ejemplo 38b.

2,9-Difluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona

Se añadieron al producto del Ejemplo 38a (279,8 mg) metanol (7,5 ml) y paladio al 10% sobre carbono (76 mg, 0,071 mmol). Se equipó el matraz con un balón de hidrógeno y se desgasificó la mezcla y se retrollenó con hidrógeno tres veces. Se agitó la mezcla bajo hidrógeno durante 16 h, se diluyó con dimetilformamida y se filtró. Se concentró el filtrado, para obtener un sólido rojo. Se trituró este material con diclorometano/hexano (9/1) y se filtró, para obtener el compuesto del título (Ejemplo 38b, 43,15 mg, 0,175 mmol, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 38c.

2,9-Difluorofenantridin-6(5H)-ona

Se preparó el Ejemplo 38c según el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 37c, substituyendo con el producto del Ejemplo 38b el producto del Ejemplo 80b.

Ejemplo 38d.

6-(terc-Butoxicarbonilamino)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,9,3,5,6,7,8,9,-5,16,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo

Se preparó el Ejemplo 38d según el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 24c, substituyendo con el producto del Ejemplo 38c la fenantridin-6(5H)-ona.

Ejemplo 38e.

Ácido (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-6-(terc-butiloxicarbonilamido)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxílico

Se preparó el Ejemplo 38e según el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 24c, substituyendo con el producto del Ejemplo 38d el producto del Ejemplo 24b.

Ejemplo 38f.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrocicloprop[e]pirrolo [1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el Ejemplo 38 según el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 24, substituyendo con el producto del Ejemplo 38e el producto del Ejemplo 24c.
MS (ESI): m/z = 782,1 [M+H].

Ejemplo 39. (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-5-ilcarbamato de terc-butilo

Se añadió etanol desgasificado con argón (0,8 ml) al producto del Ejemplo 24 (79,1 mg, 0,106 mmol) y catalizador de Crabtree (3,45 mg, 4,24 μmol) (4% molar) en una botella de presión de 4 ml. Se roció el recipiente tres veces con argón y se presurizó después con hidrógeno (50 psi). Se calentó la mezcla hasta 50°C bajo hidrógeno y se agitó durante 4,5 h a 50°C. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía de fase invertida eluyendo con un gradiente de acetonitrilo(1% TFA)/agua, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (70,41 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 89%).
MS (ESI): m/z = 748,2 [M+H].

Ejemplo 40. 2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

Se preparó el Ejemplo 40 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 39, reemplazando el producto del Ejemplo 24 con el producto del Ejemplo 26.
MS (ESI): m/z = 760,2 [M+H].

Ejemplo 41. (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(tiofen-2-ilsulfonilcarbamoil)octadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

Se preparó el Ejemplo 41 según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24, reemplazando la ciclopropanosulfonamida con tiofeno-2-sulfonamida.
MS (ESI): m/z = 788,0 [M+H].

Ejemplo 42. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(2-metilpirimidino-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Ejemplo 42a.

Ácido (S)-2-(2-metilpirimidino-5-carboxamido)non-8-enoico

Se puede suspender la sal de diciclohexilamina del ácido Boc-2(S)-aminonon-8-eoico en acetato de isopropilo y lavarla varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico y luego una vez con agua. El producto lavado, concentrado y luego diluido de nuevo en acetato de isopropilo puede reaccionar con HCl para producir la sal HCl del ácido 2(S)-aminonon-8-eoico. Se pueden disolver ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico, carbonato de N,N'-disuccinimidilo y N,N-dimetilaminopiridina en N-metil-2-pirrolidona (NMP) y agitarlos. Se añade a continuación sal HCl del ácido 2(S)-aminonon-8-eoico, seguida de trietilamina, y se agita, para producir el compuesto del título del Ejemplo 42a, que puede ser cristalizado añadiendo HCl, seguido de agua.

Ejemplo 42b.

(1R,2S)-Etil-1-((2S,4R)-N-(terc-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(2-metilpirimidino-5-carboxamido)non-8-enoil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidino-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato

Se puede hacer reaccionar (2S,4R)-N-Boc-4-hidroxiprolina con 2-cloro-3-(tiofen-2-il)quinoxalina en NMP, en presencia de t-butóxido de sodio, para producir ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidino-2-carboxílico. Se pueden añadir entonces metil terc-butil éter (MTBE) y agua. Se separa la capa acuosa, se lava y se añade después HCl, seguido de extracción con MTBE. Se puede mezclar el producto extraído con diisopropiletilamina (DIPEA) y HATU (CAS # 148893-10-1) y hacerlo luego reaccionar con sal tosilato de (1R,2S)-etil-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxilato en dimetilformamida (DMF) y tolueno. La reacción produce 2-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidino-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo, que puede ser extraído con MTBE y se lava con HCl, se vuelve a extraer, se lava, se seca y se disuelve en 2-propanol.

Se puede añadir HCl a la solución de 2-propanol para producir 1-((2S,4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidino-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, que puede ser cristalizado neutralizando con NaOH.

Se pueden mezclar 1-((2S,4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidino-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, el compuesto del título del Ejemplo 42a, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y agitarlos en DMF durante horas, seguido de adición de N,N-dimetiletilendiamina. La reacción produce 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(2-metilpirimidino-5-carboxamido)non-8-enoil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidino-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, que puede disolverse en acetato de isopropilo y extraerse con H3PO4 acuoso y extraerse después con K_2HPO_4 acuoso. El producto puede reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de dimetilaminopiridina, seguido de extracción con una mezcla de una solución de ácido cítrico y una solución de cloruro de sodio, para producir el compuesto del título del Ejemplo 42b.

Ejemplo 42c.

Clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etil-6-(2-metilpirimidino-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato

Se puede someter el producto del Ejemplo 42b a metátesis de cierre de anillo en presencia de catalizador Zhan-B en tolueno, para producir 6-(2-metilpirimidino-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a,15(1H)-dicarboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-terc-butil-14a-etilo. Se puede inactivar el catalizador con imidazol tras la reacción.

Se puede cambiar el solvente del producto de anillo cerrado de tolueno a acetonitrilo, seguido de adición de cloruro de hidrógeno en dioxano y calentamiento, para producir el compuesto del título del Ejemplo 42c.

Ejemplo 42d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(2-metilpirimidino-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se puede mezclar el producto aislado del Ejemplo 42c con tetrahidrofurano, agua y $LiOH \cdot H_2O$ y calentar y agitar después. Se puede enfriar posteriormente la mezcla de reacción y se le puede añadir H_3PO_4 acuoso, NaCl acuoso y 2-metiltetrahidrofurano, y se separa, lava y filtra la capa orgánica. Se añade MeCN a la capa orgánica concentrada, se calienta y se enfría y se añade entonces dietilamina. Se calienta la suspensión y se enfría para formar la sal de dietilamina del (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-metilpirimidino-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato, que puede ser luego lavada y secada.

Se puede mezclar la sal de dietilamina con tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y H_3PO_4 acuoso. Se separa la capa orgánica, se lava con NaCl acuoso y se concentra y/o purifica después. Se puede mezclar a continuación el producto con NMP, seguido de adición de carbonildiimidazol (CDI) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Se puede añadir después ciclopropilsulfonamida. Se agita la mezcla de reacción durante horas. Se puede añadir entonces acetato de isopropilo, seguido de KH_2PO_4 acuoso y luego H_3PO_4 acuoso. Se puede aislar, lavar y purificar la capa orgánica, para producir el compuesto del título del Ejemplo 42d.

Ejemplo 43. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-3-metilisoxazolo-5-carboxamida

Se puede preparar el Ejemplo 43 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, reemplazando el ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 3-metilisoxazolo-5-carboxílico en el Ejemplo 43a, para producir ácido (S)-2-(3-metilisoxazolo-5-carboxamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 42, para producir el Ejemplo 43.

Ejemplo 44. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida

Se puede preparar el Ejemplo 44 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, reemplazando el ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico en el Ejemplo 44a, para producir ácido (S)-2-(5-metilisoxazolo-3-carboxamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 42, para producir el Ejemplo 44.

Ejemplo 45. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se puede preparar el Ejemplo 45 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, reemplazando el ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 3-fluorobenzoico en el Ejemplo 45a, para producir ácido (S)-2-(3- fluorobenzamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 42, para producir el Ejemplo 45.

Ejemplo 46. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se puede preparar el Ejemplo 46 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, reemplazando el ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido pirimidino-4-carboxílico en el Ejemplo 46a, para producir ácido (S)-2-(pirimidino-4-carboxamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 42, para producir el Ejemplo 46.

Ejemplo 47. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-carboxamida

Se puede preparar el Ejemplo 47 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, reemplazando el ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido isoxazolo-5-carboxílico en el Ejemplo 47a, para producir ácido (S)-2-(isoxazolo-5-carboxamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 42, para producir el Ejemplo 47.

Ejemplo 48. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se puede preparar el Ejemplo 48 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42, reemplazando el ácido 2-metilpirimidino-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico en el Ejemplo 48a, para producir ácido (S)-2-(5-metilpirazino-2--carboxamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 42, para producir el Ejemplo 48.

Ejemplo 49. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Ejemplo 49a.

Ácido (S)-2-(5-metilpirazino-2-carboxamido)non-8-enoico

Se puede suspender la sal de diciclohexilamina del ácido Boc-2(S)-aminonon-8-eoico en acetato de isopropilo y lavarla varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico y luego una vez con agua. El producto lavado, concentrado y luego diluido de nuevo en acetato de isopropilo puede reaccionar con HCl para producir la sal HCl del ácido 2(S)-aminonon-8-eoico. Se pueden disolver ácido 5-metil-2-pirazinocarboxílico, carbonato de N,N'-disuccinimidilo y N,N-dimetilaminopiridina en N-metil-2-pirrolidona (NMP) y agitar. Se añade a continuación sal HCl del ácido 2(S)-aminonon-8-eoico, seguida de trietilamina, y se agita, para producir el compuesto del título del Ejemplo 49a, que puede ser cristalizado añadiendo HCl, seguido de agua.

Ejemplo 49b.

(1R,2S)-Etil-1-((2S,4R)-N-(terc-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(5-metilpirazino-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidino-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato

Se puede hacer reaccionar (2S,4R)-N-Boc-4-hidroxiprolina con 6-clorofenantridina en NMP, en presencia de t-butóxido de sodio, para producir ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidino-2-carboxílico. Se pueden añadir entonces metil terc-butil éter (MTBE) y agua. Se separa la capa acuosa, se lava y se le añade luego HCl, seguido de extracción con MTBE. Se puede mezclar el producto extraído con diisopropiletilamina (DIPEA) y HATU (CAS # 148893-10-1) y hacerlo reaccionar después con sal tosilato de (1R,2S)-etil-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxilato en dimetilformamida (DMF) y tolueno. La reacción produce 2-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidino-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo, que puede ser extraído con MTBE y lavado con HCl, extraído de nuevo, lavado, secado y disuelto en 2-propanol.

Se puede añadir HCl a la solución de 2-propanol para producir 1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidino-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2D)-etilo, que puede ser cristalizado neutralizando con NaOH.

Se pueden mezclar 1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidino-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, el compuesto del título del Ejemplo 49a, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y agitar en DMF, seguido de adición de N,N-dimetiletilendiamina. La reacción produce 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-metilpirazino-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidino-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, que puede disolverse en acetato de isopropilo y extraerse con H_3PO_4 acuoso, y extraerse después con K_2HPO_4 acuoso. El producto puede reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de dimetilaminopiridina, seguido de extracción con una mezcla de una solución de ácido cítrico y una solución de cloruro de sodio, para producir el compuesto del título del Ejemplo 49b.

Ejemplo 49c.

Clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etil-6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato

Se puede someter el producto del Ejemplo 49b a metátesis de cierre de anillo en presencia de catalizador Zhan-B en tolueno, para producir 6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a,15(1H)-dicarboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-terc-butil-14a-etilo. Se puede inactivar el catalizador con imidazol tras la reacción.

Se puede cambiar el solvente del producto de anillo cerrado de tolueno a acetonitrilo, seguido de adición de cloruro de hidrógeno en dioxano y calentamiento, para producir el compuesto del título del Ejemplo 49c.

Ejemplo 49d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se puede mezclar el producto aislado del Ejemplo 49c con tetrahidrofurano, agua y $LiOH \cdot H_2O$ y calentar y agitar después. Se puede enfriar posteriormente la mezcla de reacción y se le puede añadir H_3PO_4 acuoso, NaCl acuoso y 2-metiltetrahidrofurano, y se separa, lava y filtra la capa orgánica. Se añade MeCN a la capa orgánica concentrada, se calienta y se enfría y se añade entonces dietilamina. Se calienta la suspensión y se enfría para formar la sal de dietilamina del (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)--6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato, que puede ser además lavada y secada.

Se puede mezclar la sal de dietilamina con tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y H_3PO_4 acuoso. Se separa la capa orgánica, se lava con NaCl acuoso y se concentra y/o purifica después. Se puede mezclar a continuación el producto con NMP, seguido de adición de carbonildiimidazol (CDI) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Se puede añadir después ciclopropilsulfonamida. Se agita la mezcla de reacción durante horas. Se puede añadir entonces acetato de isopropilo, seguido de KH_2PO_4 acuoso y luego H_3PO_4 acuoso. Se puede aislar, lavar y purificar la capa orgánica, para producir el compuesto del título del Ejemplo 49d. Se puede volver a disolver el producto aislado en acetato de isopropilo, y luego se diluye la solución con etanol. Se puede añadir agua a la solución resultante por porciones con tiempos de espera adecuados después de cada adición para asegurar la desobresaturación. La adición de agua finaliza justo cuando el sistema solvente ternario se vuelve bifásico debido a la inmiscibilidad parcial del sistema solvente de acetato de isopropilo, etanol y agua. Se puede agitar la suspensión durante horas y se aísla luego el sólido por filtración y secado, para producir el hidrato cristalino del compuesto del título.

Ejemplo 50. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se puede preparar el Ejemplo 50 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 49, reemplazando el ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido 1,5-dimetil-1H-pirazolo-3-carboxílico en el Ejemplo 50a, para producir ácido (S)-2-(1,5-dimetil-1H-pirazolo-3-carboxamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 49, para producir el Ejemplo 50.

Ejemplo 51. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,14,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se puede preparar el Ejemplo 51 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 49, reemplazando el ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido 5-metil-1H-pirazolo-3-carboxílico en el Ejemplo 51 a, para producir ácido (S)-2-(5-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 49, para producir el Ejemplo 51.

Ejemplo 52. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

Se puede preparar el Ejemplo 52 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 49, reemplazando el ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido 2-fluorobenzoico en el Ejemplo 52a, para producir ácido (S)-2-(2- fluorobenzamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 49, para producir el Ejemplo 52.

Ejemplo 53. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazino-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida

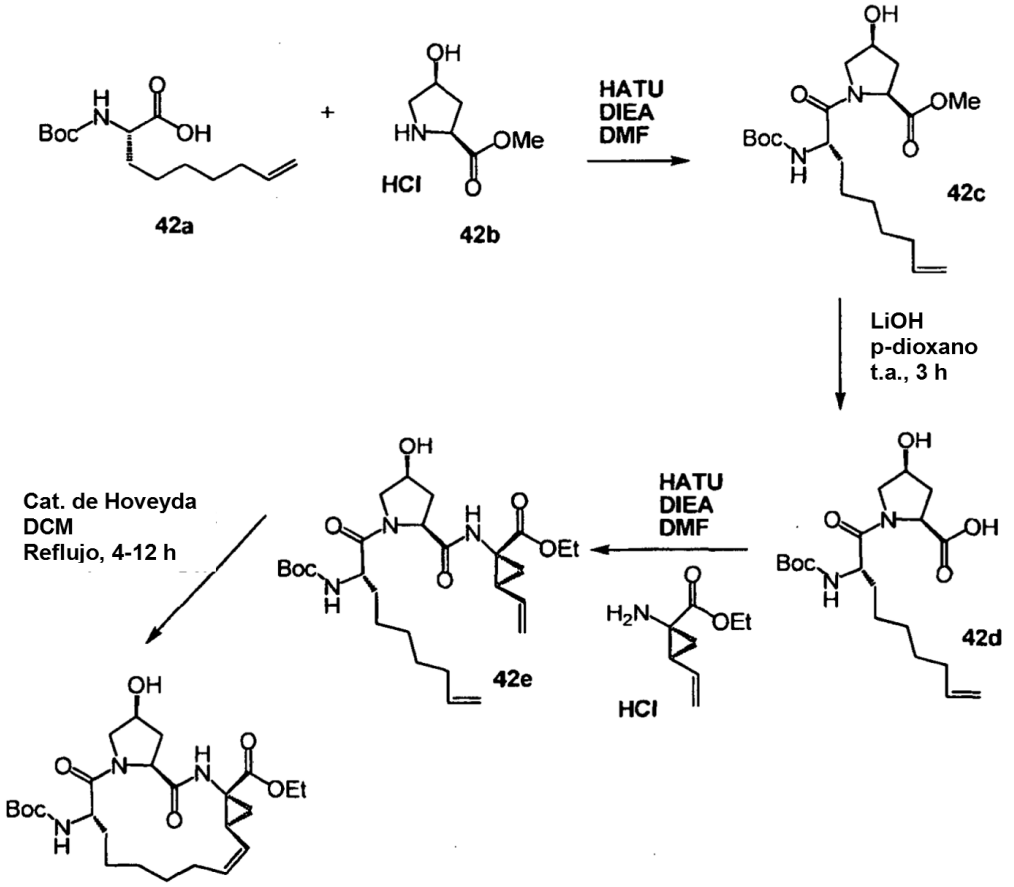
Se puede preparar el Ejemplo 53 según el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 49, reemplazando el ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido pirazinocarboxílico en el Ejemplo 53a, para producir ácido (S)-2-(pirazino-2-carboxamido)non-8-enoico. Todas las etapas posteriores deberían proceder de un modo similar al Ejemplo 49, para producir el Ejemplo 53.

Ejemplo 54. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(tiazolo[4,5-c]quinolin-4-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromotiazolo-4-carboxílico (0,521 g, 2,35 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.514 g, 2,35 mmol), cloruro de 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (0.060 g, 0,094 mmol) y carbonato de sodio (1,17 ml de una solución acuosa 2M) en tetrahidrofurano (12 ml) bajo nitrógeno a ta durante 48 h. Se calentó entonces la mezcla de reacción a 50°C durante un período adicional de 16 h. Se enfrió luego la mezcla de reacción hasta la ta, se diluyó con diclorometano (120 ml) y dimetilformamida (40 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se aisló el sólido resultante por filtración a vacío, para obtener el compuesto del título (0,251 mg, rendimiento del 53%, tiazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-ona).

Ejemplo 55

Síntesis del precursor peptídico cíclico



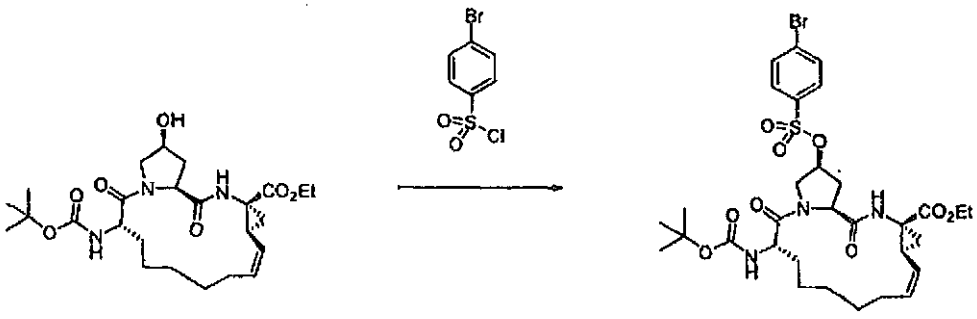
A una solución de ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 42a (1,36 g, 5 mol) y el éster metílico de cis-L-hidroxiprolina comercial 42b (1,09 g, 6 mmol) en 15 ml de DMF, se le añadieron DIEA (4 ml, 4 eq.) y HATU (4 g, 2 eq). Se realizó la copulación a 0°C a lo largo de un período de 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de EtOAc, seguido de lavado con ácido cítrico al 5% 2x20 ml, agua 2x20 ml, $NaHCO_3$ 1M 4x20 ml y solución salina acuosa saturada 2x10 ml, respectivamente. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó después, para obtener el dipéptido 42c (1,91 g, 95,8%), que se identificó por HPLC (Tiempo de retención = 8,9 min., 30-70%, 90% B) y MS (encontrado 421,37, M+Na+).

Se disolvió el dipéptido 42c (1,91 g) en 15 ml de dioxano y 15 ml de solución acuosa 1N de LiOH y se llevó a cabo la reacción de hidrólisis a temperatura ambiente durante 4 horas. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido cítrico al 5% y se extrajo con 100 ml de EtOAc, seguido de lavado con agua 2x20 ml y solución salina acuosa saturada 2x20 ml, respectivamente. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó después a vacío, para obtener el compuesto ácido carboxílico libre 42d (1,79 g, 97%), que fue usado para la siguiente síntesis por etapas sin necesidad de mayor purificación.

A una solución del ácido libre obtenido anteriormente (1,77, 4,64 mmol) en 5 ml de DMF, se le añadieron éster etílico del aminoácido D-β-vinilciclopropano (0,95 g, 5 mmol), DIEA (4 ml, 4 eq.) y HATU (4 g, 2 eq). Se realizó la copulación a 0°C a lo largo de un período de 5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con 80 ml de EtOAc, seguido de lavado con ácido cítrico al 5% 2x20 ml, agua 2x20 ml, $NaHCO_3$ 1M 4x20 ml y solución salina acuosa saturada 2x10 ml, respectivamente. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó después. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice usando diferentes razones de hexanos:EtOAc como fase de elución (5:13:11:11:21:5). Se aisló el tripéptido lineal 42e como un aceite tras la eliminación de los solventes de elución (1,59 g, 65,4%), se identificó por HPLC (Tiempo de retención = 11,43 min.) y MS (encontrado 544,84, M+Na+).

Se desoxigenó una solución del tripéptido lineal 42e (1,51 g, 2,89 mmol) en 200 ml de DCM seco por burbujeo de N_2. Se añadió entonces catalizador de 1ª generación de Hoveyda (5% eq. mol.) en forma sólida. Se sometió la reacción a reflujo bajo atmósfera de N_2 durante 12 horas. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice usando diferentes razones de hexanos:EtOAc como fase de elución (9:15:13:11:11:21:5). Se aisló el precursor peptídico cíclico como un polvo blanco tras la eliminación de los solventes de elución (1,24 g, 87%), se identificó por HPLC (Tiempo de retención = 7,84 min., 30-70%, 90% B) y MS (encontrado 516,28, M+Na+).

2-(4-Bromofenilsulfoniloxi)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo



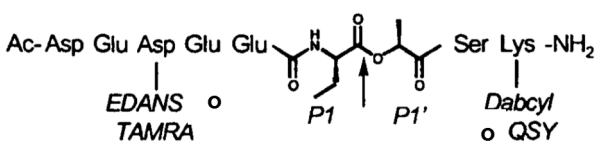
1a

Se agitó una solución de 6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo (22,1 g, 44,8 mmol) y DABCO (8,5 g, 76,7 mmol) en tolueno (88 ml) a temperatura ambiente. Se añadió a esta solución una solución de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (17,2 g, 67,2 mmol) en tolueno (44 ml). Tras completarse la adición, se apagó la mezcla de reacción con carbonato de sodio acuoso al 10% (110 ml) y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió tetrahidrofurano (44 ml) y se lavó la mezcla con HCl 0,5M, agua y luego cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida, y se secó para obtener el compuesto del título (27,7 g, rendimiento del 87%), que fue usado sin mayor purificación.

Ejemplo 56

Medición de la potencia de inhibición con enzima proteasa NS3 purificada

Se mide la actividad de proteasas NS3 de VHC recombinantes derivadas de aislados que representan los genotipos 1, 2, 3 o 4 por escisión del siguiente substrato peptídico:



Se marca el substrato con un flúor y un apagador de fluorescencia. La escisión da lugar a la liberación del apagador y a un aumento de la fluorescencia. Se incuba proteasa NS3 con una serie de dilución de inhibidor en NaCl 150 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, con o sin dodecilmaltósido al 0,01%, durante 30 minutos o 300 minutos. Se añade substrato a una concentración de 5 μM para iniciar la reacción y se mide la fluorescencia a intervalos de 2 minutos durante 30 minutos. Las concentraciones de enzima van de 10 a 100 nM en ausencia de detergente, o 10 veces menos en presencia de detergente. Se marcan los péptidos substrato con EDANS y DABCYL (excitación 355 nm, emisión 485 nm) o TAMRA y QSY (excitación 544 nm, emisión 590 nm). Para la determinación rutinaria de la CI50, se usan diluciones seriadas de razón 3 partiendo de concentraciones iniciales de 100 μM, 200 μM o 2 mM. Para compuestos con valores de Ki que se aproximan o son inferiores a la concentración de enzima, se usa un formato de cálculo de unión estrecha, con 24 diluciones de inhibidor que cubren un rango de 0 a 100 nM de inhibidor. Se calculan los valores de K_i usando el formato de ensayo de unión estrecha, según la siguiente ecuación:

$$V = A\{[(K + I - E)^2 + 4KE])^{1/2} - (K + I - E)\},$$

donde I = concentración de inhibidor total, E = concentración de enzima activa, K = valor de K_i aparente y A = $[k_{cat})S/2][K_m = (S)]$.

Líneas celulares de replicones

Se pueden usar dos líneas celulares de replicones subgenómicos para la caracterización de los compuestos en cultivo celular: una derivada del genotipo 1a y una derivada del genotipo 1b. Ambas construcciones de replicón son replicones subgenómicos bicistrónicos esencialmente similares a los descritos por Bartenschlager y colaboradores (Lohmann y col., Science (1999), 285(5424): 10-113). La construcción de replicón de genotipo 1a contiene la región codificante de NS3-NS5B derivada de la cepa H77 del VHC (1a-H77) (Blight y col., J. Virol. (2003), 77(5): 3181-3190). El primer cistrón de la construcción consiste en los primeros 36 nucleótidos del gen del núcleo 1a-H77 del VHC fusionados a un informador de luciferasa de luciérnaga y un marcador seleccionable de neomicina fosfotransferasa (Neo). Las regiones codificantes de luciferasa y Neo están separadas por la proteasa FMDV 2a. El segundo cistrón contiene la región codificante de NS3-NS5B derivada de 1a-H77 con la adición de mutaciones adaptativas E1202G en NS3, K1691R en NS4A y K2040R y S22041 en NS5A. La construcción del replicón 1b-Con-1 es idéntica al replicón 1a-H77, excepto por el hecho de que las NTR 5' y 3' y la región codificante de NS3-NS5B pueden derivar de la cepa 1b-Con-1 (Blight y col., Science (2000), 290(5498): 1972-1974) y las mutaciones adaptativas son E1202G y T1280I en NS3 y S2204I en NS5A.

Ensayo de compuestos sobre los replicones

Se pueden mantener las líneas celulares de replicones en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene 100 UI/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomicina (Invitrogen), 200 mg/ml de G418 (Invitrogen) y un 10% (v/v) de suero bovino fetal (FBS). Se pueden sembrar las células que contienen replicones en placas de 96 pocillos a una densidad de 5.000 células por pocillo en 100 μl de DMEM que contiene un 5% de FBS. Al día siguiente, se puede diluir inicialmente el compuesto en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para generar un stock 200x del inhibidor en una serie de 8 diluciones semi-log. Se puede diluir entonces la serie de dilución 100 veces en el medio que contiene un 5% de FBS. Se pueden añadir 100 μl de medio con el inhibidor a cada pocillo de la placa de cultivo celular de una noche que ya contiene 100 μl de DMEM con un 5% de FBS. En ensayos en los que se valora el efecto de la unión de proteína sobre la potencia del inhibidor, se puede reemplazar el medio de las placas de cultivo celular de una noche con 200 μl de DMEM que contiene un 40% de plasma humano (Innovative Research) más un 5% de FBS, así como compuesto. Se pueden cultivar las células durante 4 días en incubadoras de cultivo de tejidos. Se pueden determinar los efectos inhibitorios de los compuestos contra los replicones midiendo el nivel de luciferasa o de ARN del VHC. Se puede realizar el ensayo de luciferasa usando un kit Luciferase Assay System (Promega) según las instrucciones del fabricante. Para explicarlo brevemente, se retira el medio de cultivo celular y se lavan los pocillos con 200 μl de solución salina tamponada con fosfatos. Se añade a cada pocillo tampón Passive Lysis (Promega, WI) y se incuban las placas durante 30 min. con balanceo para lisar las células. Se añade solución de luciferina (50 μl, Promega) y se mide la actividad de la luciferasa con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Para determinar los niveles de ARN del VHC, se pueden realizar extracciones de ARN usando el kit CellsDirect (Invitrogen), y se puede medir el número de copias de ARN del VHC usando el sistema SuperScript III Platinum One-Step qRT-PCR (Invitrogen) y cebadores específicos para la región no traducida 5' del VHC. Se puede determinar la citotoxicidad mediante el ensayo colorimétrico del bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) como sigue. Se plaquean células de replicones en placas de 96 pocillos (4.000 células por pocillo), se añaden al día siguiente diluciones de los compuestos como en el ensayo de actividad y se cultivan las células en presencia de los inhibidores durante 4 días. Se diluye la solución de MTT en DMEM que contiene un 5% de FBS y se añaden 60 μl de la solución a las células. Después de 4 h, se solubilizan las células por adición de 30 μl de SDS (20% en HCl 0,02N). Se incuban las placas durante la noche y se puede medir la densidad óptica a 570 nm. Para determinar la CE_{50} y la DT_{50} de los compuestos, se pueden analizar los datos de la luciferasa, de la inhibición del ARN y del MTT usando el programa GraphPad Prism 4 (ecuación: dosis-respuesta sigmoidal - pendiente

variable).

Mutantes en replicones transitorios

Se pueden introducir mutaciones detectadas en estudios de selección de resistencia en construcciones de replicones transitorios de tipo salvaje basadas en los genotipos 1a-H77 y 1b-N. Ambos replicones son construcciones subgenómicas bicistrónicas que contienen un informador de luciferasa de luciérnaga similar a los antes descritos, pero no contienen un marcador seleccionable de Neo y son, por lo tanto, sólo adecuadas para ensayos de replicación transitoria. El replicón 1a-H77 para ensayos transitorios difiere además del replicón en la línea celular estable por contener NS2 a NS5B en el segundo cistrón. El replicón de la cepa 1b-N contiene NS3 a NS5B en el segundo cistrón, con mutaciones adaptativas E1202G en NS3 y S22041 en NS5A. Se puede llevar a cabo la mutagénesis usando el kit de mutagénesis dirigida a sitio Stratagene QuikChange XL II. Se pueden confirmar las secuencias de los mutantes y se pueden linealizar los plásmidos con enzima de restricción Xba I y usarlos como plantilla para las reacciones de transcripción in vitro para producir ARN de replicones mutantes para las transfecciones transitorias. Se puede realizar la transcripción in vitro con el kit T7 Megascript (Ambion).

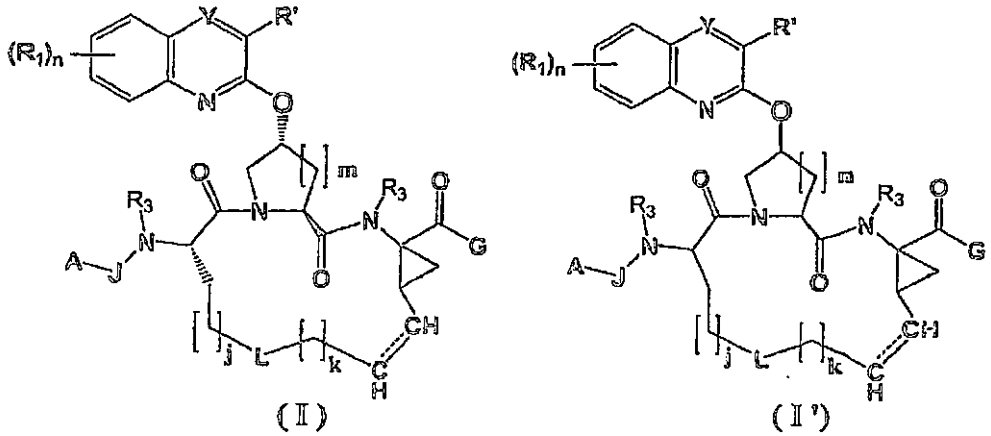
Se pueden llevar a cabo las transfecciones de replicones transitorios esencialmente como describen Mo y col. (Antimicrob. Agents Chemother. (2005), 49(10):4305-4314) con ligeras modificaciones. Se pueden usar 15 μg de ARN plantilla para electroporar $3x10^6$ células en un volumen de 200 μl en una cubeta de 0,2 cm. Las células usadas para las transfecciones transitorias pueden ser células Huh7 obtenidas curando células que contienen replicones con IFN (Mo y col., supra). Se puede realizar la electroporación con un Gene Pulser II (Bio-Rad, CA) a 480V y 25μF, usando dos pulsos manuales. Se pueden diluir las células transfectadas a $7,5x10^4$ células/ml y sembrarlas en placas de 96 pocillos a $7,5x10^3$ células por pocillo en DMEM con un 5% de FBS y 100 UI/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomicina (Invitrogen). A las cuatro horas de la transfección, se recoge una placa para la medición de la luciferasa; esta placa puede proporcionar una medida de la cantidad de ARN de entrada que puede ser traducido, y por lo tanto de la eficacia de la transfección. Se pueden añadir a las placas restantes diluciones seriadas de los compuestos de ensayo en DMSO (concentración final de DMSO 0,5%), y se incuban las placas durante 4 días.

Se estudiaron compuestos ejemplares de la presente divulgación en cuanto a sus actividades anti-VHC. Muchos de los compuestos estudiados mostraron actividades anti-VHC inesperadas, incluyendo excelentes actividades en ensayos bioquímicos frente a proteasas del VHC que representan diversos genotipos del VHC, actividades superiores en ensayos de replicones del VHC estándar, incluyendo la actividad frente a las cepas del VHC 1a- H77 y 1b-con1 en ausencia o en presencia de un 40% de plasma humano, y/o excelentes actividades en ensayos de replicones transitorios frente a mutantes resistentes a fármacos en una serie de diferentes fondos genéticos del VHC.

A menos que se definan de manera diferente, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento guardan conformidad con el significado comúnmente conocido para alguien con conocimientos ordinarios en la técnica.

La presente invención se define adicionalmente por las siguientes realizaciones.

1. Un compuesto de fórmula I o I':



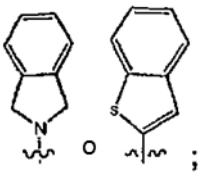
(I) (I')

o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:
J está ausente, alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, $-N(R_3)-C(O)-$, -C(S)-, $-C(=NR_4)-$, -S(O)-, $-S(O_2)-$, o $N(R_3)-$;

A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o carbocíclico opcionalmente sustituido;
cada R_1 se ha seleccionado independientemente de

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-N(R_3)S(O)_2-R_4$, $-N(R_3)(SO_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, o $-N(R_3)C(O)R_4$;
(ii) arilo opcionalmente sustituido;
(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;
(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

G es $-E-R_5$;
donde E está ausente; alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; o -O-, -S-, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, -N(R3) C(O)S(Op)-, -OS(Op)-, -C(O)S(Op)-, o $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$; p es 0, 1 o 2;
R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido; o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_3 y R_4 se han seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno;
L está ausente o se ha seleccionado entre alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;
Y es N o -C(R")-;
donde A, R_1, R' y/o R" se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo;
j = 0, 1, 2, 3, o 4;
k= 0, 1, 2, o 3;
m = 0, 1, o 2;
n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
- representa un enlace sencillo o un doble enlace carbono-carbono,
donde si Y es N, entonces R' es heterocíclico o carbocíclico opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos condensados, y donde R' no es



;

donde si Y es -C(R")-, entonces R' y R", tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, cada anillo está opcionalmente sustituido;
siempre de dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo.

2. El compuesto del punto 1, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, donde R' es H, Y es N, y donde k=3, j=1 y L está ausente,

3. El compuesto del punto 2, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, donde , R_1 es hidrógeno o halógeno, E es NHS(O) o $-NHS(O_2)-$, y R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está eventualmente substituido.

4. El compuesto del punto 2, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, donde J es -C(O)- y A es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, alcoxi -C_rC_8 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido.

5. El compuesto del punto 1, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, donde Y es -C(R")-, y R' y R", tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, cada anillo está opcionalmente sustituido, y donde k=3, j=1 y L está ausente.

6. El compuesto del punto 5, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, donde , R_1 es hidrógeno o halógeno, E es -NHS(O)- o -NHS(O_2)-, y R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está eventualmente substituido.

7. El compuesto del punto 5, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, donde J es -C(O)- y A es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, alcoxi -C_rC_8 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido.

8. El compuesto del punto 5, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, donde R' y R" juntos forman un arilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto del punto 5, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, donde R' y R", y los átomos a los que están unidos, forman un arilo que está sustituido por $(R_2)_x$, donde cada R_2 se ha seleccionado independientemente entre

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -SOR_4, - SO_2R_4, -NHS(O_2)-R_4, -NHS(O_2)NR_3R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, -C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, o -N(R_3)C(O)R4;
(ii) arilo opcionalmente sustituido;
(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;
(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

y x es 0, 1, 2, 3 o 4.

10. El compuesto del punto 5, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, donde R_1 es hidrógeno o halógeno, E es -NHS(O)- o -NHS(O_2)-, y R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está eventualmente substituido.

11. Un compuesto del punto 1, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre los siguientes:

(2) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida
(3) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(4) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida;
(5) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(6) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-5-carboxamida;
(7) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida;
(8) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;

(9) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(10) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(11) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(12) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;
(13) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazolo-3-carboxamida;
(14) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-pirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(15) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(16) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida; y
(17) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida.

12. Un compuesto del punto 1, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre los siguientes:

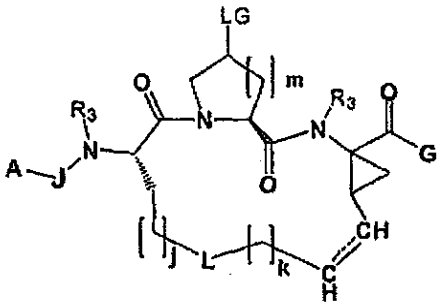
(24) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;
(25) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazino-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(26) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
(27) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(28) N-((2R,6S, 13aS, 14aR, 16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][-,]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
(29) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(30) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[-1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida;
(31) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(32) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(33) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirimidino-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(34) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazolo-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(35) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(2-hidroxi-2-metil propanamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(36) (2R,6S, 13aS, 14aR, 16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida;
(37) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
(38) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo [1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;
(39) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo;
(40) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo; y
(41) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-Dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-14a-(tiofen-2-il)sulfonilcarbamoil)octadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo

13. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto del punto 1 o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un método de tratamiento de una infección vírica en un sujeto, que consiste en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto del punto 1, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que lo contiene.

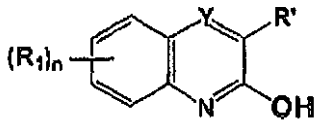
15. Un método para producir un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, ésteres, o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la etapa de reacción de un compuesto de fórmula II:



(II);

donde,
J está ausente, alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R_3)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR_4)-, -S(O)-, -S(O_2)-, o N(R_3)-;
A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o carbocíclico opcionalmente sustituido; G es -E-R_5;
donde E está ausente; alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; o -O-, -S-, -N(R_3)-, -N(R_3)S(O_p)-, -N(R_3)C(O)-, -N(R3) C(O)S(Op)-, -OS(Op)-, -C(O)S(Op)-, o -C(O)N(R_3)S(O_p)-; p es 0, 1 o 2;
R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido; o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Cada R_3 se ha seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

L está ausente o se ha seleccionado entre alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;
j = 0, 1, 2, 3, o 4;
k = 0, 1, 2, o 3;
m = 0, 1, o 2; y
- representa un enlace sencillo o un doble enlace carbono-carbono; y
LG es un grupo saliente,
con un compuesto de fórmula III:

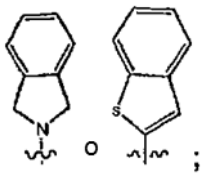


(III);

donde:
cada R_1 se ha seleccionado independientemente de

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -SOR_4, - SO_2R_4, -$N(R_3)S(O)_2$-R_4, -$N(R_3)S(O_2)NR_3R_4$, -NR_3R_4, -$C(O)OR_4$, - $C(O)R_4$, -$C(O)NR_3R_4$, o -$N(R_3)C(O)R_4$;
(ii) arilo opcionalmente sustituido;
(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;
(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

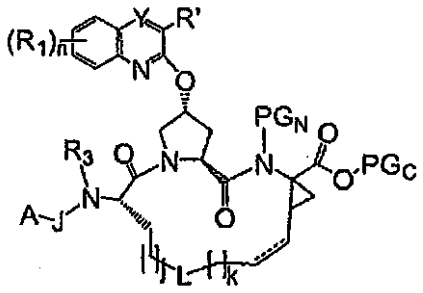
R_3 y R_4 se han seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno; n es 0, 1, 2, 3 o 4; Y es N o CR";
donde A, R_1, R' y/o R" se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo;
donde si Y es N, entonces R' es heterocíclico o carbocíclico opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos condensados, y donde R' no es



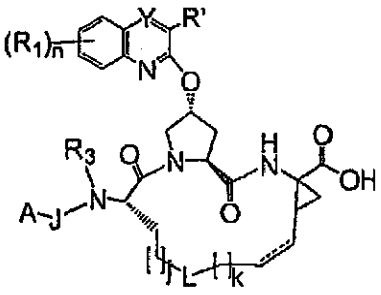
o ;

donde si Y es -C(R")-, entonces R' y R", tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, cada anillo está opcionalmente sustituido;
siempre de dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butilo; para producir de esta manera un compuesto de fórmula I.

16. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con el punto 1, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende desproteger



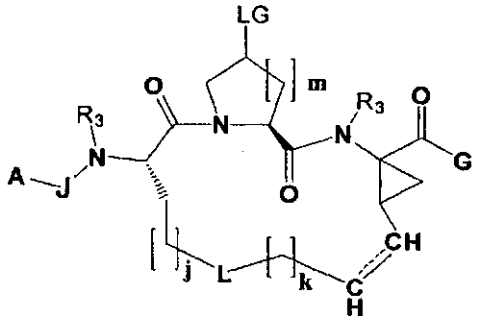
para formar



que a continuación se hace reaccionar con H-G para formar dicho compuesto, donde PG_N es un grupo protector de amino y PG_C es un grupo protector de ácido carboxílico.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la etapa de reacción de un compuesto de fórmula II:

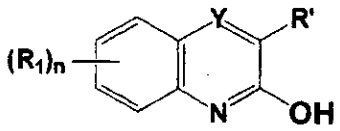


(II);

donde,

J es -C(O)-;
A es heteroarilo opcionalmente sustituido; G es -E-R_5;
donde E es -N(R_3)S(O_p)-; p es 2;
R_5 es carbocíclico opcionalmente sustituido;
Cada R_3es hidrógeno;
L está ausente;
j = 1;
k= 3;
m = 1; y
----- representa un enlace sencillo o un doble enlace carbono-carbono; y
LG es un grupo saliente,

con un compuesto de fórmula III:



(III);

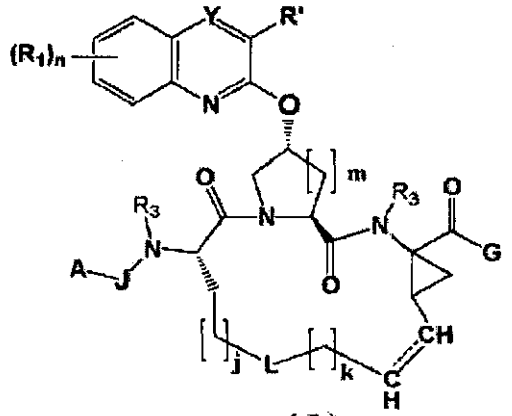
donde:

cada R_1 se ha seleccionado independientemente de

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -SOR_4, - SO_2R_4, -N(R_3)S($O)_2$-R_4, -N(R_3) S(O_2)NR_3R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, - C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, o -N(R_3)C(O)R_4;
(ii) arilo opcionalmente sustituido;
(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;
(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

R_3 y R_4 se han seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo

opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno;
n es 0, 1, 2, 3 o 4;
Y es CR";
donde R' y R" juntos forman un anillo de arilo; para producir de esta manera un compuesto de fórmula I:

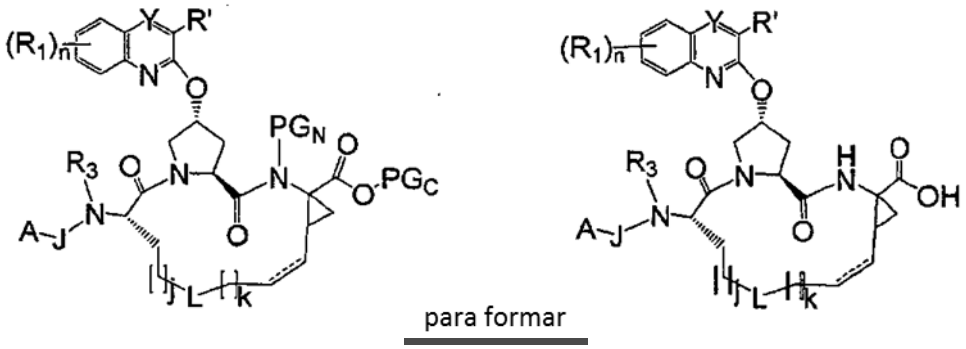


(I)

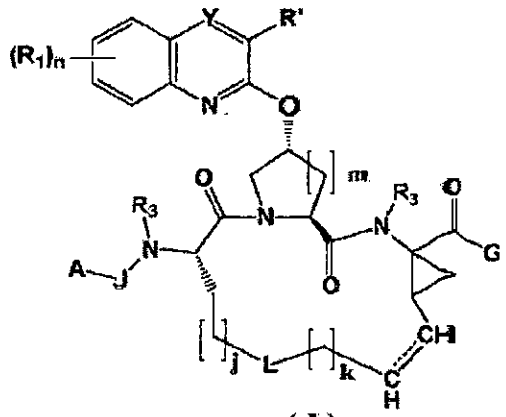
2. El método de la reivindicación 1 donde:

cada R_3es hidrógeno;
y
R_4 se ha seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno.

3. Un método para preparar un compuesto de fórmula I, o una de sus saltes farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende desproteger



que a continuación se hace reaccionar con H-G para formar dicho compuesto de fórmula (I):



(I)

donde,

PG_n es un grupo protector de amino y PG_C es un grupo protector de ácido carboxílico; J es -C(O)-;
A es heteroarilo opcionalmente sustituido;
G es -E-R_5;
donde E es -N(R_3)S(O_p)-;
p es 2;
R_5 es carbocíclico opcionalmente sustituido;
Cada R_3es hidrógeno;
L está ausente;
j = 1;
k= 3;
m = 1;
----: representa un doble enlace carbono-carbono;
Y es CR";
donde R' y R" juntos forman un anillo de arilo; cada R_1 se ha seleccionado independientemente de

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF_3, -N_3, -NO_2, -OR_4, -SR_4, -SOR_4, - SO_2R_4, -N(R_3)S(O)$_2$-R_4, -N(R_3)S(O_2)NR_3R_4, -NR_3R_4, -C(O)OR_4, - C(O)R_4, -C(O)NR_3R_4, o -N(R_3)C(O)R_4;
(ii) arilo opcionalmente sustituido;
(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
(iv) heterocíclico opcionalmente sustituido;
(v) carbocíclico opcionalmente sustituido;
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N;

R_3 y R_4 se han seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido; carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

4. El método de la reivindicación 3 donde:

cada R_3es hidrógeno;
y
y R_3 se ha seleccionado independientemente cada uno de ellos en cada ocurrencia entre lo siguiente: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno conteniendo de 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocíclico opcionalmente sustituido;
carbocíclico opcionalmente sustituido; o hidrógeno.

5. El método de reivindicación 3 donde el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazino-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16ahexadecahidrocicloprop[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. El método de reivindicación 3 donde el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16ahexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. El método de reivindicación 3 donde el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16ahexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. El método de reivindicación 3 donde el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,6,7,8,9,15,16,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. El método de reivindicación 3 donde el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El método de reivindicación 3 donde el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El método de reivindicación 3 donde el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.