

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 147**

51 Int. Cl.:

C07K 5/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2004 E 09174877 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2143727**

54 Título: **Compuestos macrocíclicos de quinoxalinilo que inhiben las serina proteasas de la hepatitis C**

30 Prioridad:

18.04.2003 US 418759

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

06.05.2015

73 Titular/es:

**ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
500 ARSENAL STREET
WATERTOWN, MA 02472, US**

72 Inventor/es:

**NAKAJIMA, SUANNE;
SUN, YING;
TANG, DATONG;
XU, GOUYOU;
PORTER, BRIAN;
OR, YAT SUN;
WANG, ZHE y
MIAO, ZHENWEI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 535 147 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos macrocíclicos de quinoxalino que inhiben las serina proteasas de la hepatitis C

Descripción

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención se relaciona con nuevos macrociclos que tienen actividad contra el virus de la hepatitis C (VCH) y útiles en el tratamiento de infecciones causadas por el VCH. Más particularmente, la invención se relaciona con los compuestos macrocíclicos, las composiciones que contienen tales compuestos y con los métodos para usar los mismos, así como con los procesos para hacer tales compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 El VCH es la principal causa de la hepatitis no A, no B y es un problema creciente y severo de salud pública tanto en el mundo desarrollado como en desarrollo. Se estima que el virus infecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, sobrepasando el número de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en cerca de cinco veces. Los pacientes infectados con el VCH, debido al alto porcentaje de personas afectadas con infecciones crónicas, están en riesgo elevado de desarrollar cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular subsecuente y enfermedad hepática terminal. El VCH es la causa más frecuente de cáncer hepatocelular y la causa de que los
- 15 pacientes requieran trasplantes de hígado en el mundo occidental.

- Existen considerables barreras para el desarrollo de agentes terapéuticos contra el VCH, las cuales incluyen, pero no están limitadas a, la persistencia del virus, la diversidad genética del virus durante la replicación en el hospedante, la alta tasa de incidencia del virus desarrollando mutantes resistentes a los fármacos, y la carencia de
- 20 sistemas de cultivo infecciosos reproducibles y modelos animales pequeños para la replicación y patogénesis del VCH. En la mayoría de los casos, dado el curso moderado de la infección y la compleja biología del hígado, se debe dar una consideración cuidadosa a los fármacos antivirales, los cuales probablemente tengan efectos secundarios significativos.

- Solamente dos terapias aprobadas para la infección por el VCH están actualmente disponibles. El régimen de
- 25 tratamiento original generalmente incluye un curso de 3–12 meses de interferón- α (IFN- α) intravenoso, mientras que un nuevo tratamiento de segunda generación aprobado incluye el tratamiento conjunto con el IFN- α e imitaciones de los nucleósidos antivirales generales como la ribavirina. Ambos tratamientos sufren los efectos secundarios relacionados con el interferón así como una baja eficacia contra las infecciones por el VCH. Existe una necesidad de desarrollar agentes antivirales efectivos para el tratamiento de la infección por el VCH debido a la
- 30 pobre tolerabilidad y decepcionante eficacia de las terapias existentes.

- En una población de pacientes donde la mayoría de las personas son crónicamente infectadas y asintomáticas y los pronósticos son desconocidos, un fármaco efectivo deseablemente posee significativamente menos efectos secundarios que los tratamientos actualmente disponibles. La proteína-3 no estructural (NS3) de la hepatitis C es una enzima proteolítica requerida para el procesamiento de la poliproteína viral y en consecuencia la replicación
- 35 viral. A pesar del enorme número de variantes virales asociadas con la infección por el VCH, el sitio activo de la proteasa NS3 se mantiene altamente conservado haciendo así que la inhibición sea un modo atractivo de intervención. Un éxito reciente en el tratamiento del HIV con inhibidores de proteasa soporta el concepto de que la inhibición de la NS3 es una llave clave en la batalla contra el VCH.

- El VCH es un virus de ARN del tipo flaviridae. El genoma del VCH está envuelto y contiene una molécula de ARN de
- 40 hebra simple compuesta por cerca de 9600 pares de base. La misma codifica un polipéptido compuesto por aproximadamente 3010 aminoácidos.

- La poliproteína VCH es procesada por la peptidasa viral y el hospedante en 10 péptidos discretos que sirven para una variedad de funciones. Existen tres proteínas estructurales, C, E1 y E2. La proteína P7 es de función desconocida y está compuesta por una secuencia altamente variable. Existen seis proteínas no estructurales. La
- 45 NS2 es una metaloproteína dependiente del zinc que funciona en conjunto con una porción de la proteína NS3. La NS3 incorpora dos funciones catalíticas (separadas de su asociación con la NS2): una serina proteasa en el extremo N-terminal, que requiere la NS4A como un cofactor, y una función helicasa dependiente de la ATP en el terminal carboxil. La NS4A es un cofactor estrechamente asociado pero no covalente de la serina proteasa.

- La proteasa NS3.4A es responsable de la escisión de cuatro sitios en la poliproteína viral. La escisión de NS3–NS4A es autocatalítica, ocurriendo en cis. Las tres hidrólisis restantes, NS4A–NS4B, NS4B–NS5A y NS5A–NS5B ocurren todas en trans. La NS3 es una serina proteasa la cual es estructuralmente clasificada como una proteasa tipo quimotripsina. Aunque la serina proteasa NS posee actividad proteolítica por sí misma, la enzima de proteasa VCH no es una enzima eficiente en términos de catalizar la escisión de la poliproteína. Ha sido mostrado que una región hidrofóbica central de la proteína NS4A es requerida para este mejoramiento. La formación del complejo de la
- 55 proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los eventos de procesamiento, mejorando la eficacia proteolítica en todos los sitios.

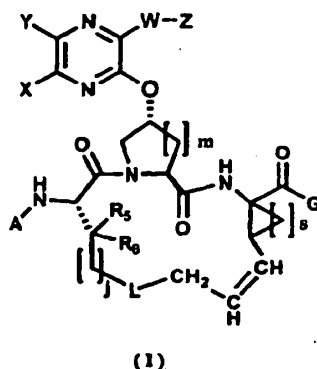
Una estrategia general para el desarrollo de agentes antivirales es inactivar las enzimas viralmente codificadas, incluyendo la NS3, que son esenciales para la replicación del virus. Los esfuerzos actuales dirigidos hacia el descubrimiento de inhibidores de la proteasa NS3 fueron revisados por S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, **1**, 867–881 (2002).

5 Otras divulgaciones de patentes que describen la síntesis de inhibidores de proteasa del VCH son: WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos y con los métodos de tratar una infección por hepatitis C en un sujeto necesitado de tal terapia con dichos compuestos macrocíclicos. La presente invención además se relaciona con las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en combinación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

15 En una realización de la presente invención están los compuestos divulgados representados por las Fórmulas I y II, o las sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos:



A es independientemente seleccionado de hidrógeno; $-(C=O)-O-R_1$, $-(C=O)-R_2$, $-(C=O)-NH-R_2$, $-(C=S)-NH-R_2$, o $-S(O)_2-R_2$;

20 G es independientemente seleccionado de $-OH$, $-O-(\text{alquilo de } C_1-C_{12})$, $-NHS(O)_2-R_1$, $-(C=O)-R_2$, $-(C=O)-O-R_1$, o $-(C=O)-NH-R_2$;

L está ausente;

X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un resto cíclico seleccionado de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

W está ausente, o es independientemente seleccionado de $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-C(O)NR_1-$ o $-NR_1-$;

25 Z es independientemente seleccionado de hidrógeno, $-CN$, $-SCN$, $-NCO$, $-NCS$, $-NHNH_2$, N_3 , halógeno, $-R_4$, $-$ cicloalquilo de C_3-C_{12} , $-$ cicloalquilo de C_3-C_{12} sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido;

30 Cada R_1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 sustituido, alquenilo de C_2-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 sustituido, alquinilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 sustituido, cicloalquilo de C_3-C_{12} , cicloalquilo de C_3-C_{12} sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

35 Cada R_2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 sustituido, alquenilo de C_2-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 sustituido, alquinilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 sustituido, cicloalquilo de C_3-C_{12} , cicloalquilo de C_3-C_{12} sustituido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

Cada R_4 es independientemente seleccionado de:

(i) $-$ alquilo de C_1-C_6 que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido,

(ii) –alqueno de C_2-C_6 que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; o

(iii) –alqueno de C_2-C_6 que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

5 R_5 y R_6 son cada uno hidrógeno;

$j = 3$;

$m = 1$; y

$s = 1$.

Descripción Detallada de la Invención

10 El compuesto de la invención es un compuesto representado por la Fórmula I como fue descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, sola o en combinación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adicionalmente contener otros agentes contra el VCH. Los ejemplos de agentes contra el VCH incluyen, pero no se limitan a, el interferón α , interferón β , ribavirina, y amantadina. Para más detalles ver 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).

De acuerdo con una realización adicional, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener adicionalmente otros inhibidores de proteasa VCH.

De acuerdo con aún otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adicionalmente comprender inhibidor(es) de otros blancos en el ciclo de vida del VCH, incluyendo, pero no limitándose a, la helicasa, la polimerasa, la metaloproteasa, y el sitio interno de entrada del ribosoma (IRES).

Definiciones

25 A continuación están relacionadas las definiciones de varios términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican para los términos tal y como son usados en toda esta especificación y en las reivindicaciones, a menos que se limiten de otra manera en los ejemplos específicos, individualmente o como parte de un grupo mayor.

Los términos "alquilo de C_1-C_3 ", "alquilo de C_1-C_6 " o "alquilo de C_1-C_{12} ", como son usados aquí, se refieren a radicales hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, saturados que contienen entre uno y tres, uno y doce, o uno y seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo de C_1-C_3 incluyen, pero no se limitan a, los radicales metilo, etilo, propilo e isopropilo; los ejemplos de radicales alquilo de C_1-C_6 incluyen los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo y *n*-hexilo; y los ejemplos de radicales alquilo de C_1-C_{12} incluyen, pero no se limitan a, los radicales etilo, propilo, isopropilo, *n*-hexilo, octilo, decilo, dodecilo.

El término "alquilo sustituido," como es usado aquí, se refiere a un grupo "alquilo de C_2-C_{12} " o "alquilo de C_1-C_6 " sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2 , CN, alquilo C_1-C_6-OH , $C(O)$ -alquilo de C_1-C_6 , $C(O)H$, OCH_2 -cicloalquilo de C_3-C_{12} , $C(O)$ -arilo, $C(O)$ -heteroarilo, CO_2 -alquilo, CO_2 -arilo, CO_2 -heteroarilo, $CONH_2$, $CONH$ -alquilo de C_1-C_6 , $CONH$ -arilo, $CONH$ -heteroarilo, $OC(O)$ -alquilo de C_1-C_6 , $OC(O)$ -arilo, $OC(O)$ -heteroarilo, OCO_2 -alquilo, OCO_2 -arilo, OCO_2 -heteroarilo, $OCONH_2$, $OCONH$ -alquilo de C_1-C_6 , $OCONH$ -arilo, $OCONH$ -heteroarilo, $NHC(O)H$, $NHC(O)$ -alquilo de C_1-C_6 , $NHC(O)$ -arilo, $NHC(O)$ -heteroarilo, $NHCO_2$ -alquilo, $NHCO_2$ -arilo, $NHCO_2$ -heteroarilo, $NHCONH_2$, $NHCONH$ -alquilo de C_1-C_6 , $NHONH$ -arilo, $NHCONH$ -heteroarilo, SO_2 -alquilo de C_1-C_6 , SO_2 -arilo, SO_2 -heteroarilo, SO_2NH_2 , SO_2NH -alquilo de C_1-C_6 , SO_2NH -arilo, SO_2NH -heteroarilo, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{12} , CF_3 , CH_2CF_3 , $CHCl_2$, CH_2NH_2 , $CH_2SO_2CH_3$, alquilo de C_1-C_6 , halo alquilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} , cicloalquilo de C_3-C_{12} sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi de C_1-C_6 , metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C_1-C_3 -amino, di-alquil C_1-C_3 -amino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, alquil C_1-C_6 -tio, o metiltiométilo.

Los términos "alqueno de C_2-C_{12} " o "alqueno de C_2-C_6 ", como son usados aquí, denotan un grupo monovalente derivado de un resto hidrocarburo que contiene de dos a doce o de dos a seis átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno simple. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, y similares.

El término "alqueno sustituido," como es usado aquí, se refiere a un grupo "alqueno de C_2-C_{12} " o "alqueno de C_2-C_6 " sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I,

OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆-OH, C(O)-alquilo de C₁-C₆, OCH₂-cicloalquilo de C₃-C₁₂, C(O)H, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, CONH-alquilo de C₁-C₆, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, OCONH-alquilo de C₁-C₆, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)H, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-alquilo de C₁-C₆, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-alquilo de C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo de C₁-C₆, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₂, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, alquilo de C₁-C₆, halo alquilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₁₂ sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi de C₁-C₆, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C₁-C₃-amino, di-alquil C₁-C₃-amino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, alquil C₁-C₆-tio, o metiltiometilo.

Los términos "alquinilo de C₂-C₁₂" o "alquinilo de C₂-C₆", como son usados aquí, denotan un grupo monovalente derivado de uno que contiene de dos a doce o de dos a seis átomos de carbono teniendo al menos un triple enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno simple. Los grupos alquil representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, y similares.

El término "alquinilo sustituido," como es usado aquí, se refiere a un grupo "alquinilo de C₂-C₁₂" o "alquinilo de C₁-C₆" sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆-OH, C(O)-alquilo de C₁-C₆, OCH₂-cicloalquilo de C₃-C₁₂, C(O)H, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, CONH-alquilo de C₁-C₆, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, OCONH-alquilo de C₁-C₆, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)H, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-alquilo de C₁-C₆, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-alquilo de C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo de C₁-C₆, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₂, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₁₂ sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi de C₁-C₆, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C₁-C₃-amino, di-alquil C₁-C₃-amino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, alquil C₁-C₆-tio, o metiltiometilo.

El término "alcoxi de C₁-C₆," como es usado aquí, se refiere a un grupo alquilo de C₁-C₆, como se definió anteriormente, unido al resto molecular progenitor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi de C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *tert*-butoxi, neopentoxi y *n*-hexoxi.

Los términos "halo" y "halógeno," como son usados aquí, se refieren a un átomo seleccionado de fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "arilo," como es usado aquí, se refiere a un sistema de anillos carbocíclico mono o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos incluyendo, pero no limitándose a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término "arilo sustituido," como es usado aquí, se refiere a un grupo arilo, como es definido aquí, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆-OH, C(O)-alquilo de C₁-C₆, OCH₂-cicloalquilo de C₃-C₁₂, C(O)H, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, CONH-alquilo de C₁-C₆, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, OCONH-alquilo de C₁-C₆, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)H, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-alquilo de C₁-C₆, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-alquilo de C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo de C₁-C₆, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₂, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₁₂ sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi de C₁-C₆, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C₁-C₃-amino, di-alquil C₁-C₃-amino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, alquil C₁-C₆-tio, o metiltiometilo.

El término "arilalquilo," como es usado aquí, se refiere a un resto alquilo de C₁-C₃ o alquilo de C₁-C₆ unido a un anillo arilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo y similares.

El término "arilalquilo sustituido," como es usado aquí, se refiere a un grupo arilalquilo, como se definió anteriormente, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆-OH, C(O)-alquilo de C₁-C₆, OCH₂-cicloalquilo de C₃-C₁₂, C(O)H, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, CONH-alquilo de C₁-C₆, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, NHC(O)H, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, OCONH-alquilo de C₁-C₆, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-alquilo de C₁-C₆, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-alquilo de C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo,

5 SO₂NH₂, SO₂NH–alquilo de C₁–C₆, SO₂NH–arilo, SO₂NH–heteroarilo, alquilo de C₁–C₆, cicloalquilo de C₃–C₁₂, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, alquilo de C₁–C₆, halo alquilo, cicloalquilo de C₃–C₁₂, cicloalquilo de C₃–C₁₂ sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi de C₁–C₆, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C₁–C₃–amino, di–alquil C₁–C₃–amino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, alquil C₁–C₆–tio, o metiltiometil.

10 El término "heteroarilo," como es usado aquí, se refiere a un radical aromático mono, bi o tricíclico o un anillo que tiene de cinco a diez átomos en el anillo de los cuales un átomo del anillo es seleccionado de S, O y N; cero, uno o dos átomos del anillo son heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de S, O y N; y los átomos del anillo restantes son carbono. El heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanoilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo, y similares.

15 El término "heteroarilo sustituido," como es usado aquí, se refiere a un grupo heteroarilo como es definido aquí, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, alquilo C₁–C₆–OH, C(O)–alquilo de C₁–C₆, OCH₂–cicloalquilo de C₃–C₁₂, C(O)H, C(O)–arilo, C(O)–heteroarilo, CO₂–alquilo, CO₂–arilo, CO₂–heteroarilo, CONH₂, CONH–alquilo de C₁–C₆, CONH–arilo, CONH–heteroarilo, OC(O)–alquilo de C₁–C₆, OC(O)–arilo, OC(O)–heteroarilo, OCO₂–alquilo, OCO₂–arilo, OCO₂–heteroarilo, OCONH₂, OCONH–alquilo de C₁–C₆, OCONH–arilo, OCONH–heteroarilo, NHC(O)H, NHC(O)–alquilo de C₁–C₆, NHC(O)–arilo, NHC(O)–heteroarilo, NHCO₂–alquilo, NHCO₂–arilo, NHCO₂–heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH–alquilo de C₁–C₆, NHCONH–arilo, NHCONH–heteroarilo, SO₂–alquilo de C₁–C₆, SO₂–arilo, SO₂–heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH–alquilo de C₁–C₆, SO₂NH–arilo, SO₂NH–heteroarilo, alquilo de C₁–C₆, cicloalquilo de C₃–C₁₂, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, alquilo de C₁–C₆, halo alquilo, cicloalquilo de C₃–C₁₂, cicloalquilo de C₃–C₁₂ sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi de C₁–C₆, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C₁–C₃–amino, di–alquil C₁–C₃–amino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, alquil C₁–C₆–tio, o metiltiometil.

25 El término "cicloalquilo de C₃–C₁₂" denota un grupo monovalente derivado de un anillo carbocíclico saturado monocíclico o bicíclico compuesto mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno simple. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, y biciclo [2.2.2] octilo.

30 El término "cicloalquilo de C₃–C₁₂ sustituido" como es usado aquí, se refiere a un grupo cicloalquilo de C₃–C₁₂ como es definido aquí, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, alquilo C₁–C₆–OH, C(O)–alquilo de C₁–C₆, OCH₂–cicloalquilo de C₃–C₁₂, C(O)H, C(O)–arilo, C(O)–heteroarilo, CO₂–alquilo, CO₂–arilo, CO₂–heteroarilo, CONH₂, CONH–alquilo de C₁–C₆, CONH–arilo, CONH–heteroarilo, OC(O)–alquilo de C₁–C₆, OC(O)–arilo, OC(O)–heteroarilo, OCO₂–alquilo, OCO₂–arilo, OCO₂–heteroarilo, OCONH₂, OCONH–alquilo de C₁–C₆, OCONH–arilo, OCONH–heteroarilo, NHC(O)H, NHC(O)–alquilo de C₁–C₆, NHC(O)–arilo, NHC(O)–heteroarilo, NHCO₂–alquilo, NHCO₂–arilo, NHCO₂–heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH–alquilo de C₁–C₆, NHCONH–arilo, NHCONH–heteroarilo, SO₂–alquilo de C₁–C₆, SO₂–arilo, SO₂–heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH–alquilo de C₁–C₆, SO₂NH–arilo, SO₂NH–heteroarilo, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, alquilo de C₁–C₆, haloalquilo, cicloalquilo de C₃–C₁₂, cicloalquilo de C₃–C₁₂ sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi de C₁–C₆, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C₁–C₃–amino, di–alquil C₁–C₃–amino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, alquil C₁–C₆–tio, o metiltiometil.

45 El término "heterocicloalquilo," como es usado aquí, se refiere a un anillo de 5, 6 ó 7 miembros no aromático o un sistema fusionado de grupo bi o tricíclico, donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado, y (v) cualquiera de los anillos anteriores puede ser fusionado a un anillo de benceno. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahidrofurilo.

50 El término "heterocicloalquilo sustituido," como es usado aquí, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se definió anteriormente, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos, o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, alquilo C₁–C₆–OH, C(O)–alquilo de C₁–C₆, OCH₂–cicloalquilo de C₃–C₁₂, C(O)H, C(O)–arilo, C(O)–heteroarilo, CO₂–alquilo, CO₂–arilo, CO₂–heteroarilo, CONH₂, CONH–alquilo de C₁–C₆, CONH–arilo, CONH–heteroarilo, OC(O)–alquilo de C₁–C₆, OC(O)–arilo, OC(O)–heteroarilo, OCO₂–alquilo, OCO₂–arilo, OCO₂–heteroarilo, OCONH₂, OCONH–alquilo de C₁–C₆, OCONH–arilo, OCONH–heteroarilo, NHC(O)H, NHC(O)–alquilo de C₁–C₆, NHC(O)–arilo, NHC(O)–heteroarilo, NHCO₂–alquilo, NHCO₂–arilo, NHCO₂–heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH–alquilo de C₁–C₆, NHCONH–arilo, NHCONH–heteroarilo, SO₂–alquilo de C₁–C₆, SO₂–arilo, SO₂–heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH–alquilo de C₁–C₆, SO₂NH–arilo, SO₂NH–heteroarilo, alquilo de C₁–C₆, cicloalquilo de C₃–C₁₂, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, alquilo de C₁–C₆, haloalquilo, cicloalquilo de C₃–C₁₂, cicloalquilo de C₃–C₁₂ sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi de C₁–C₆, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino,

heteroarilamino, alquil C₁-C₃-amino, di-alquil C₁-C₃-amino, tio, arilitio, heteroarilitio, benciltio, alquil C₁-C₆-tio, o metiltiometilo.

El término "heteroarilalquilo," como es usado aquí, se refiere a un resto alquilo de C₁-C₃ o alquilo de C₁-C₆ unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo y similares.

- 5 El término "heteroarilalquilo sustituido," como es usado aquí, se refiere a un grupo heteroarilalquilo, como se definió anteriormente, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos, o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆-OH; C(O)-alquilo de C₁-C₆, OCH₂-cicloalquilo de C₃-C₁₂, C(O)H, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, CONH-alquilo de C₁-C₆, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, OCONH-alquilo de C₁-C₆, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)H, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-alquilo de C₁-C₆, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-alquilo de C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo de C₁-C₆, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₂, CF₃, CH₂CF₃, CHC₂, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, alquilo de C₁-C₆, halo alquilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₁₂ sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi de C₁-C₆, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C₁-C₃-amino, di-alquil C₁-C₃-amino, tio, arilitio, heteroarilitio, benciltio, alquil C₁-C₆-tio, o metiltiometilo.

20 Debe ser entendido que cualquier grupo sustituido definido anteriormente (por ejemplo alquilo de C₁-C₆ sustituido, alqueno de C₁-C₆ sustituido, alquino de C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₂ sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, o heterocicloalquilo sustituido) también puede ser sustituido con los siguientes sustituyentes adecuados: -F, -Cl, -Br -I, -OH, hidroxil protegido, éteres alifáticos, éteres aromáticos, oxo, -NO₂, -CN, -alquilo de C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido con halógeno (tal como perhaloalquilo), alqueno de C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido con halógeno, -alquino de C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo de C₁-C₁₂, -NH-alqueno de C₂-C₁₂, -NH-alquino de C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo de C₁-C₁₂, -O-alqueno de C₁-C₁₂, -O-alquino de C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)H, -C(O)-alquilo de C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno de C₂-C₁₂, -C(O)-alquino de C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo de C₁-C₁₂, -CONH-alqueno de C₂-C₁₂, -CONH-alquino de C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -CO₂-alquilo de C₁-C₁₂, -CO₂-alqueno de C₂-C₁₂, -CO₂-alquino de C₂-C₁₂, -CO₂-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo, -CO₂-heterocicloalquilo, -CO₂-alquilo de C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno de C₂-C₁₂, -OCO₂-alquino de C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo de C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno de C₂-C₁₂, -OCONH-alquino de C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)H, -NHC(O)-alquilo de C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno de C₂-C₁₂, -NHC(O)-alquino de C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo de C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno de C₁-C₁₂, -NHCO₂-alquino de C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo de C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno de C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alquino de C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo de C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno de C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alquino de C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo de C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno de C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alquino de C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo de C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno de C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alquino de C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -(NH)NH-alquilo de C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno de C₂-C₁₂, -(NH)NH-alquino de C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo de C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno de C₂-C₁₂, -S(O)-alquino de C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo de C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno de C₂-C₁₂, -SO₂NH-alquino de C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo de C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno de C₂-C₁₂, -NHSO₂-alquino de C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo de C₃-C₁₂, polialcoialquilo, polialcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, -SH, -S-alquilo de C₁-C₁₂, -S-alqueno de C₂-C₁₂, -S-alquino de C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo de C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden ser adicionalmente sustituidos.

60 El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura NH(alquilo de C₁-C₁₂) donde alquilo de C₁-C₁₂ es como se definió anteriormente.

El término "dialquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-N(\text{alquilo de } C_1-C_{12})_2$ donde alquilo de C_1-C_{12} es como se definió anteriormente. Los ejemplos de dialquilamino son, pero no se limitan a, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N,N*-metiletilamino, y similares.

5 El término "diarilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-N(\text{arilo})_2$ o $-N(\text{arilo sustituido})_2$ donde el arilo sustituido es como se definió anteriormente. Los ejemplos de diarilamino son, pero no se limitan a, *N,N*-difenilamino, *N,N*-dinaftilamino, *N,N*-di(toluenil)amino, y similares.

10 El término "diheteroarilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-N(\text{heteroarilo})_2$ o $-N(\text{heteroarilo sustituido})_2$, donde heteroarilo y heteroarilo sustituido es como se definió anteriormente. Los ejemplos de diheteroarilamino son, pero no se limitan a, *N,N*-difuranoilamino, *N,N*-ditiiazolidinilamino, *N,N*-di(imidazol)amino, y similares.

15 Los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos y dan lugar así a los 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 los aminoácidos. Se entiende que la presente invención incluye todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos pueden ser preparados a partir de sus precursores ópticamente activos respectivos por los procedimientos descritos anteriormente, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede ser llevada a cabo en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas las cuales son conocidas por aquellos versados en la técnica. Otros detalles con respecto a las resoluciones pueden ser encontrados en Jacques, y otros, Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De igual modo, se pretende que todas las formas tautoméricas también estén incluidas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece aquí es seleccionada por conveniencia solamente y no se pretende que designe una configuración particular a menos que el texto así lo declare; de esta manera, un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente aquí como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

El término "sujeto" como es usado aquí se refiere a un mamífero. Un sujeto por lo tanto se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, conejillo de indias, y similares. Preferiblemente el sujeto es un humano. Cuando el sujeto es un humano, el sujeto puede ser referido aquí como una paciente.

30 Como es usado aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos, las cuales son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, y son proporcionales a una relación razonable riesgo/beneficio. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, y otros describen las sales farmacéuticamente aceptables en detalles en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o separadamente reaccionando la función de la base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales de adición ácidas no tóxicas que son 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 usando otros métodos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 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*-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amina, amonio cuaternario y amonio no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilsulfonato.

55 Como es usado aquí, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a los ésteres de los compuestos, los cuales se hidrolizan *in vivo* e incluye aquellos que se desintegran rápidamente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una sal del mismo. Los grupos ésteres adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de los ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente los ácidos alcanico, alquenoico, cicloalcanico y alcanodioico, en los cuales cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a los compuestos que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, proporcionales a una relación razonable riesgo/beneficio, y efectivos para el uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", como es usado aquí significa un compuesto el cual se convierte *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis) para proporcionar cualquier compuesto definido por las fórmulas de la presente invención. Varias formas de profármacos son conocidas en la técnica, por ejemplo, como se discutió en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, y otros (ed.), *Methodo in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, y otros, (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113–191 (1991); Bundgaard, y otros, *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1–38(1992); Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 y otros. (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).

Las combinaciones de sustituyentes y variables consideradas por esta invención son solamente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables. El término "estable", como es usado aquí, se refiere a los compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y los cuales mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados aquí (por ejemplo, la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados pueden ser separados a partir de una mezcla de reacción y purificados adicionalmente por un método tal como la cromatografía en columna, cromatografía líquida a alta presión, o recristalización. Como puede ser apreciado por la persona experta, otros métodos de sintetizar los compuestos de la fórmula aquí serán evidentes para aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Adicionalmente, las diferentes etapas sintéticas pueden ser realizadas en una secuencia u orden alterno para dar los compuestos deseados. Además, los disolventes, temperaturas, duración de las reacciones, etc. definidos aquí son para propósitos de ilustración solamente y una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que la variación de las condiciones de reacción puede producir los productos macrocíclicos puenteados deseados de la presente invención. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías del grupo de protección (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos aquí son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas 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 y Fieser's Reagentes for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagentes for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Los compuestos de esta invención pueden ser modificados anexando varias funcionalidades a través de cualquier medio sintético definido aquí para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, la sangre, el sistema linfático, el sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Como es usado aquí, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un diluyente, material de encapsulación, relleno sólido, semisólido o líquido inerte no tóxico, o formulación auxiliar de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son los azúcares tales como la lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como el almidón de maíz y el almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como la manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de frijol de soja; glicoles; tales como un propilenglicol; ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes de perfume, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a humanos y otros animales de manera oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas, o gotas), bucal, o como un atomizador oral o nasal atomizador.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen las emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, siropes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsificadores tales como el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de bencilo, el propilenglicol,

- 1,3–butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsificadores y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y agentes de perfume.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida usando agentes humectantes o de dispersión adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3–butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, la solución de Ringer, la solución de cloruro de sodio isotónica y U.S.P. Además, los aceites fijos estériles, son convencionalmente empleados como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico son usados en la preparación de inyectables.
- Las soluciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, o mediante la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles las cuales pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio estéril inyectable antes del uso.
- A fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede ser llevado a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco entonces depende de su tasa de disolución la que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de su forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco parenteralmente administrada es llevada a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo aceitoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando las matrices de microcápsulas del fármaco en polímeros biodegradable como polilactida–poliglicolida. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de fármaco liberada puede ser controlada. Los ejemplos de otros polímeros biodegradable incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables son también preparadas atrapando el fármaco en lisosomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.
- Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados como la manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se derriten en la cavidad vaginal o rectal y liberan el compuesto activo.
- Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden ser empleadas también como rellenos en cápsulas de gelatina blandas o duras rellenas usando dichos excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se expuso anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, gragea, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden ser preparados con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, ya que es una práctica normal, sustancias adicionales diferentes a los diluyentes inertes, por ejemplo, los lubricantes para la formación de comprimidos y otros asistentes para la formación de comprimidos como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes generadores de opacidad y también pueden ser de una composición que liberen solamente el(los) ingrediente(s) activo(s), o de preferencia, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden ser usadas incluyen ceras y sustancias poliméricas.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, atomizadores, inhaladores o parches. El componente activo es mezclado bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesarios según sean requeridos. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, pomadas para los ojos, polvos y soluciones son también contemplados estando dentro del alcance de esta invención.
- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes como grasas animal y vegetal, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

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

- 5 Los parches transdérmicos tiene la ventaja añadida de proporcionar una entrega controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden ser hechas disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los mejoradores de la absorción también pueden ser usados para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede ser controlada tanto proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en un gel o matriz de polímero.

10 **Actividad Antiviral**

Cualquier dosis o cantidad inhibitoria de los compuestos de la presente invención puede oscilar desde alrededor de 0,1 mg/Kg hasta alrededor de 500 mg/Kg, como alternativa desde alrededor de 1 hasta alrededor de 50 mg/Kg. Las dosis o cantidades inhibitorias también variarán dependiendo de la ruta de administración, así como de la posibilidad de usar de conjunto con otros agentes.

- 15 Usando el compuesto de la presente invención, las infecciones virales pueden ser tratadas o prevenidas en un sujeto tal como un humano o mamífero inferior administrando al sujeto una cantidad inhibitoria o una cantidad viralmente efectiva de un compuesto contra la hepatitis C de la presente invención, en cantidades tales y durante un tiempo tal según sea necesario para alcanzar el resultado deseado. Un método adicional de la presente invención es el tratamiento de muestras biológicas con una cantidad inhibitoria de un compuesto de la composición de la presente invención en cantidades tales y durante un tiempo tal según sea necesario para alcanzar el resultado deseado.

20 El término "cantidad viralmente efectiva contra la hepatitis C" de un compuesto de la invención, como es usado aquí, significa una cantidad suficiente del compuesto de manera de disminuir la carga viral en una muestra biológica o en un sujeto. Como es bien entendido en las artes médicas, una cantidad viralmente efectiva contra la hepatitis C de un compuesto de esta invención será una relación razonable riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico.

- 25 El término "cantidad inhibitoria" de un compuesto de la presente invención significa una cantidad suficiente para disminuir la carga viral de la hepatitis C en una muestra biológica o en un sujeto. Es bien entendido que cuando dicha cantidad inhibitoria de un compuesto de la presente invención es administrado a un sujeto la misma será una relación razonable riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico según lo determine el médico. El término "muestra(s) biológica(s)", como es usado aquí, significa una sustancia de origen biológico pretendida para la administración a un sujeto. Los ejemplos de muestras biológicas incluyen, pero no se limitan a, la sangre y los componentes de la misma como plasma, plaquetas, sub-poblaciones de células de la sangre y similares; los órganos como el riñón, hígado, corazón, pulmón, y similares; la esperma y ova; la médula ósea y los componentes de la misma; o las células madre. Así, otra realización de la presente invención es un método de tratamiento de una muestra biológica contactando dicha muestra biológica con una cantidad inhibitoria de a compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

- 35 Con la mejora de una afección del sujeto, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención puede ser administrada, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden ser reducidas, en función de los síntomas, a un nivel en el cual la afección mejorada se mantenga cuando los síntomas hayan sido aliviados al nivel deseado, el tratamiento cesará. El sujeto puede, sin embargo, requerir tratamiento intermitente sobre bases a largo plazo después de cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

- 40 Será entendido, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico que lo atiende dentro del alcance del criterio médico. La dosis inhibitoria específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está siendo tratado y la gravedad 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 tiempo de administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

- 45 La dosis inhibitoria diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un sujeto en dosis única o dividida puede ser en cantidades, por ejemplo, desde 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más usualmente desde 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de la misma para confeccionar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 1000 mg del compuesto(s) de esta invención por día en dosis única o múltiple.

- 55 A menos que otra cosa sea definida, todos los términos técnicos y científicos usados aquí están de acorde al significado comúnmente conocido por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica.

Abreviaturas

Las abreviaturas que han sido usadas en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son:

ACN por acetonitrilo;

BME por 2-mercaptoetanol;

5 BOP por hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio;

COD por ciclooctadieno;

DAST por trifluoruro de dietilaminoazufre;

DABCIL por 6-(N-4'-carboxi-4-(dimetilamino)azobenceno)-aminohexil-1-O-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)-fosforamidito;

10 DCM por diclorometano;

DIAD por azodicarboxilato de diisopropilo;

DIBAL-H por hidruro de diisobutilaluminio;

DIEA por diisopropiletilamina;

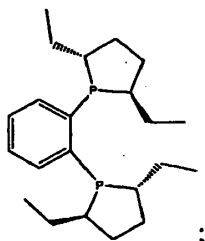
DMAP por N,N-dimetilaminopiridina;

15 DME por éter dimetílico del etilenglicol;

DMEM por Medio de Eagle Modificado de Dulbecco;

DMF por N,N-dimetilformamida;

DMSO por dimetilsulfóxido;



DUPHOS por

20 EDANS por ácido 5-(2-amino-etilamino)-naftaleno-1-sulfónico;

EDCI o EDC por hidrocloreto de 1-(3-dietilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

EtOAc por acetato de etilo;

HATU por hexafluorofosfato de O(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

Catalizador de Hoveyda por Dicloro(o-isopropoxifenilmetileno) (triciclohexilfosfina)rutenio(II);

25 KHMDS es bis(trimetilsilil)amiduro de potasio;

Ms por mesilo;

NMM por N-4-metilmorfolina

PyBrOP por hexafluorofosfato de bromo-tri-pirolidino-fosfonio;

Ph por fenilo;

30 RCM por metátesis de cierre de anillo;

RT por transcripción inversa;

PCR-RT por reacción en cadena de la polimerasa- transcripción inversa;

TEA por trietilamina;

TFA por ácido trifluoroacético;

THF por tetrahidrofurano;

TLC por cromatografía de capa fina;

5 TPP o PPh₃ por trifenilfosfina;

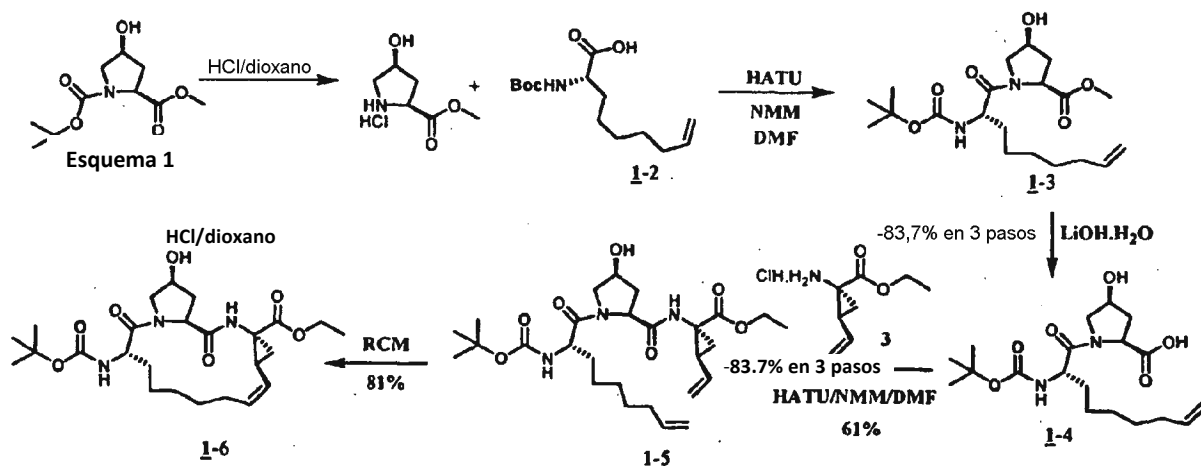
tBOC o Boc por terc-butiloxicarbonilo; y

Xantphos por 4,5-Bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno.

Métodos Sintéticos

10 La presente invención se entenderá mejor con relación a los siguientes esquemas sintéticos los que ilustran los métodos por los cuales los compuestos de la invención pueden ser preparados.

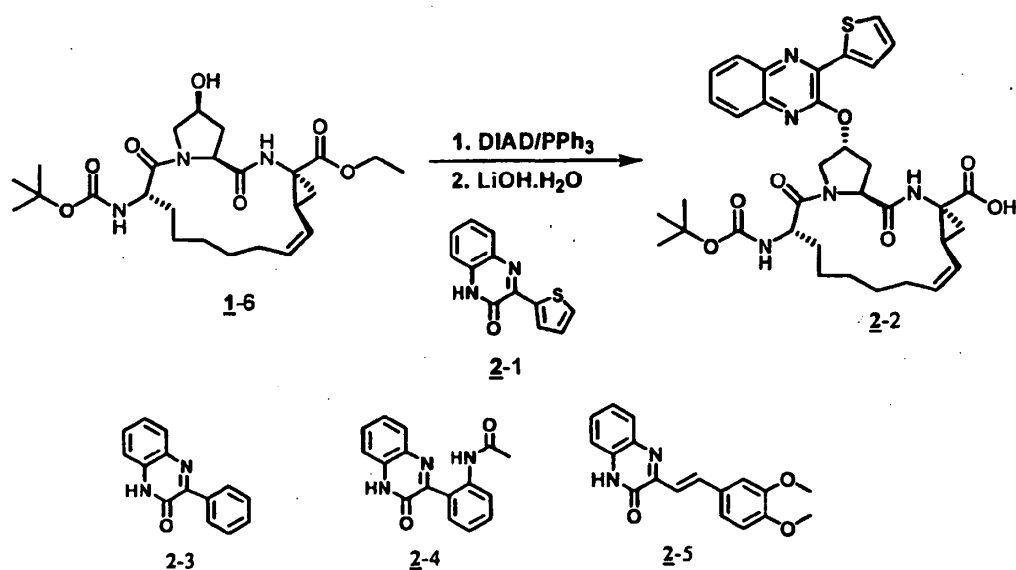
Esquema 1



15 Todos los análogos de la quinoxalina fueron preparados a partir del producto intermedio común **1f**. La síntesis del compuesto (**1-6**) es esbozada en el Esquema 1. La boc-Hidroxirolina (**1-1**) comercialmente disponible es tratada con HCl en dioxano y es luego acoplada con ácido (**1-2**) usado HATU para proporcionar el producto intermedio (**1-3**). Otros derivados de aminoácidos que contienen un terminal alqueno pueden ser usados en lugar de (**1-2**) con el fin de crear estructuras macrocíclicas variadas (para detalles adicionales ver WO/0059929). La hidrólisis de (**1-3**) con LiOH seguido por otro acoplamiento peptídico con ciclopropil amina (**1-4**) produjo el tripéptido (**1-5**). Finalmente, la metátesis de cierre de anillo con un catalizador basado en rutenio dio el producto intermedio clave deseado (**1-6**) (para detalles adicionales sobre metátesis de cierre de anillo ver las recientes revisiones: Grubbs y otros, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 446; Shrock y otros, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8141; Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**,

20

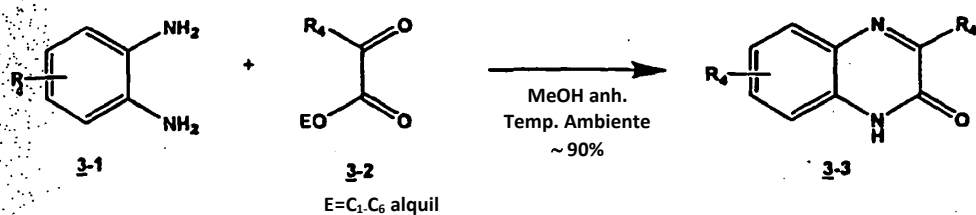
39, 3012; Trnka y otros, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18; y Hoveyda y otros, *Chem. Eur. J.* **2001**,
Esquema 2



7,945).

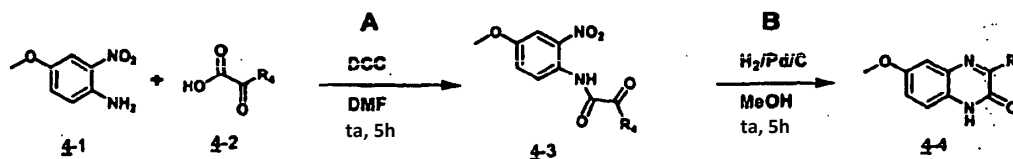
Los análogos de la quinoxalina de la presente invención fueron preparados a través de muchas rutas sintéticas diferentes. El método más simple, mostrado en el Esquema 2, es condensar los análogos de la 1H-quinoxalin-2-ona comercialmente disponibles incluyendo, pero no limitándose a, los compuestos **2-1** – **2-5** con el producto intermedio clave **1-6** usando las condiciones de Mitsunobu seguido por la hidrólisis con LiOH. La literatura existente predice la formación del producto de Mitsunobu en el nitrógeno de la posición 1, sin embargo fue observada una unión al oxígeno del carbonilo para formar el compuesto **2-2**. Una discusión detallada de la identificación y caracterización del producto de adición de Mitsunobu oxo inesperado aparece en los ejemplos aquí. Para detalles adicionales sobre la reacción de Mitsunobu, ver O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28; D. L. Hughes, *Org. React.* **29**, 1–162 (1983); D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* **28**, 127–164 (1996); y J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1**, 273–283 (1997).

Esquema 3



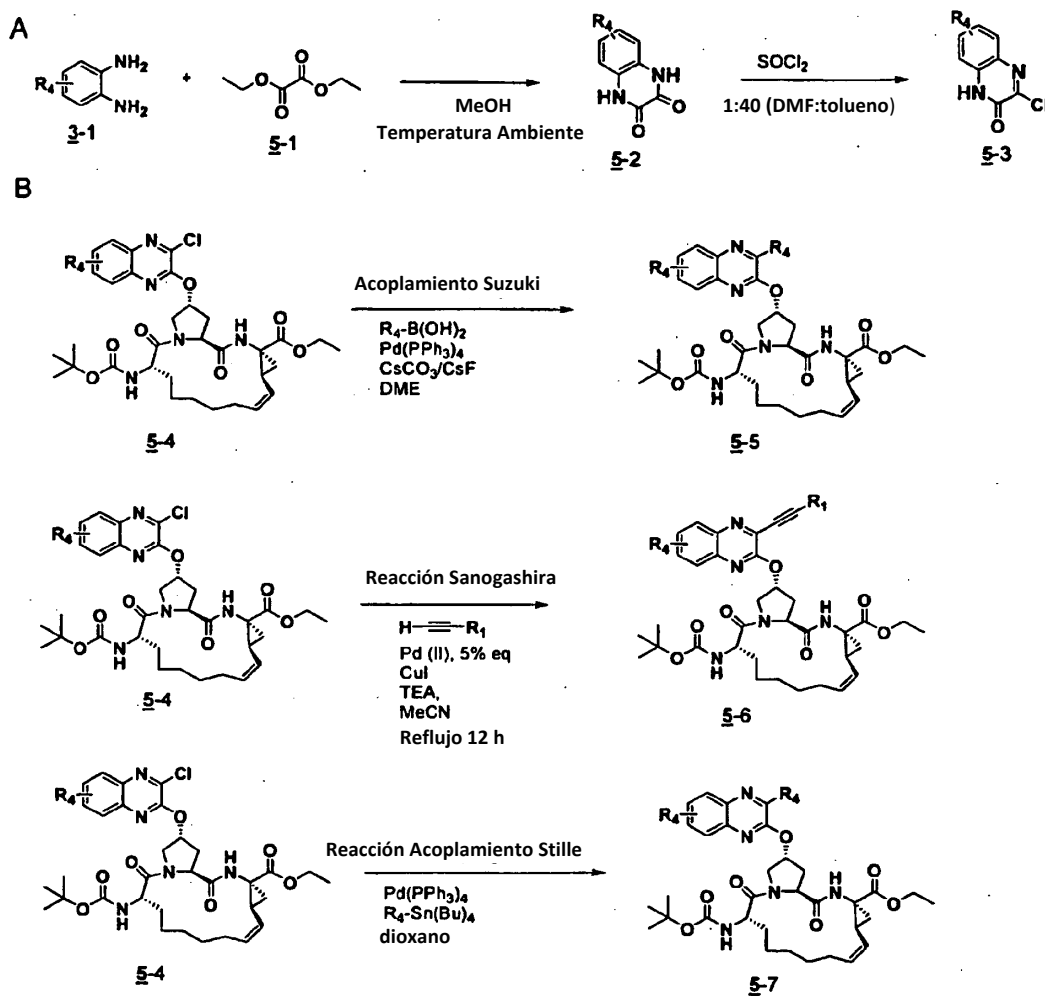
Varios derivados de la quinoxalina de la Fórmula (**3-3**) pueden ser hechos con las fenil diaminas de la Fórmula (**3-1**), donde R₄ es como se definió anteriormente, y los ceto ácidos o ésteres de la Fórmula (**3-2**), donde R₄ es como se definió anteriormente, en metanol anhidro a temperatura ambiente (ver Bekerman y otros, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 129–133 para detalles adicionales de esta reacción). Los ejemplos de fenil diaminas adecuados para crear los derivados de la quinoxalina de la Fórmula (**3-3**) incluyen, pero no se limitan a, 1,2-diamino-4-nitrobenzono, o-fenilendiamina, 3,4-diaminotolueno, 4-cloro-1,2-fenilendiamina, metil-3,4-diaminobenzoato, benzo[1,3]dioxolo-5,6-diamina, 1,2-diamino-4,5-metilendioxi-benceno, 4-cloro-5-(trifluorometil)-1,2-bencenodiamina, y similares. Los ejemplos de ceto ácidos apropiados para la reacción descrita en el Esquema 3 incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoi fórmico, ácido fenilpirúvico, ácido indol-3-glioxílico, ácido indol-3-pirúvico, ácido nitrofenilpirúvico, ácido (2-furil)glioxílico, y similares. Los ejemplos de ceto ésteres apropiados para la reacción descrita en el Esquema 3 incluyen, pero no se limitan a, tiofeno-2-glioxilato de etilo, 2-oxo-4-fenilbutirato de etilo, 2-(formilamino)-4-tiazolilglioxilato de etilo, 2-oxo-4-fenilbutirato de etilo, 2-amino-4-tiazolilglioxilato de etilo, 5-bromotien-2-ilglioxilato de etilo, 3-indolilglioxilato de etilo, 2-metilbenzoi formiato de etilo, 3-etilbenzoi formiato de etilo, 3-etilbenzoi formiato de etilo, 4-ciano-2-oxobutirato de etilo, (1-metilindolil)-3-glioxilato de metilo, y similares.

Esquema 4



Las quinoxalin-2-onas 3,6 sustituidas de la Fórmula (4-4), donde R_4 es como se definió anteriormente, pueden ser hechas de una manera regioselectiva para favorecer la sustitución en la posición 6 comenzando con el acoplamiento amida de la 4-metoxi-2-nitroanilina (4-1) y el ácido glicólico sustituido (4-2) para producir el compuesto (4-3). La quinoxalin-2-ona 3,6-sustituida (4-4) es creada a través de la reducción catalítica del compuesto nitro (4-3) seguido por la condensación a la quinoxalin-2-ona 3,6-sustituida (4-4). Otros sustituyentes pueden ser introducidos en (4-4) a través del uso de otras 2-nitroanilinas. Ejemplos de ceto ácidos apropiados para la reacción descrita en el Esquema 4 incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoilfórmico, ácido fenilpirúvico, ácido indolo-3-glioxílico, ácido indolo-3-pirúvico, ácido nitrofenilpirúvico, ácido (2-furil)glioxílico, y similares. Los ejemplos de 2-nitro anilinas apropiados para la reacción descrita en el Esquema 4 incluyen, pero no se limitan a, 4-etoxi-2-nitroanilina, 4-amino-3-nitrobenzotrifluoruro, 4,5-dimetil-2-nitroanilina, 4-fluoro-2-nitroanilina, 4-cloro-2-nitroanilina, 4-amino-3-nitrometilbenzoato, 4-benzoil-2-nitroanilina, 3-bromo-4-metoxi-2-nitroanilina, 3'-amino-4'-metil-2-nitroacetofenona, 5-etoxi-4-fluoro-2-nitroanilina, 4-bromo-2-nitroanilina, 4-(trifluorometoxi)-2-nitroanilina, etil-4-amino-3-nitrobenzoato, 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina, 4-propoxi-2-nitroanilina, 5-(propiltio)-2-nitroanilina, y similares.

Esquema 5



A. Un producto intermedio clave, 3-cloro-1H-quinoxalin-2-ona (5-3), puede ser sintetizado a partir de las fenil diaminas de la Fórmula (3-1), como se definió anteriormente, y dietil éster del ácido oxálico (5-1) para producir 1,4-

dihidro-quinoxalina-2,3-diona (**5-2**) bajo condiciones similares a las discutidas en el Esquema 3 (ver Bekerman y otros, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 129-133) seguido por el tratamiento con SOCl₂ (1,37 equiv.) en (1:40 DMF:tolueno) (ver Loev y otros, *J. Med Chem.* (**1985**), 28, 363-366 para detalles adicionales).

- 5 **B.** La 3-cloro-quinoxalin-2-ona clave (**5-3**) es añadida al precursor macrocíclico (**1-6**) a través de las condiciones de Mitsunobu, añadiéndola a través del oxígeno del carbonilo, en vez del nitrógeno en la posición 1 esperado, para dar el producto intermedio macrocíclico clave de la Fórmula (**5-4**). Este producto intermedio facilita la introducción de varios sustituyentes en la posición 3 de la quinoxalina.

ACOPLAMIENTO DE SUZUKI

- 10 Los compuestos de la Fórmula (**5-5**), donde R₄ es como se definió anteriormente, pueden ser sintetizados a través de reacción de acoplamiento de Suzuki con un arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido ácido borónico en DME en presencia de Pd(PPh₃)₄, y Cs₂CO₃. Para detalles adicionales concernientes a la reacción de acoplamiento de Suzuki ver A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **63**, 419-422 (1991) y A. R. Martin, Y. Yang, *Acta Chem. Scand.* **47**, 221-230 (1993). Los ejemplos de ácidos borónicos adecuados para el acoplamiento de Suzuki al producto intermedio clave macrocíclico (**5-5**) incluyen, pero no se limitan a, 2-bromotiofeno, ácido fenilborónico, 15 ácido 5-bromotiofeno-3-borónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido 4-trifluorometoxifenilborónico, y similares.

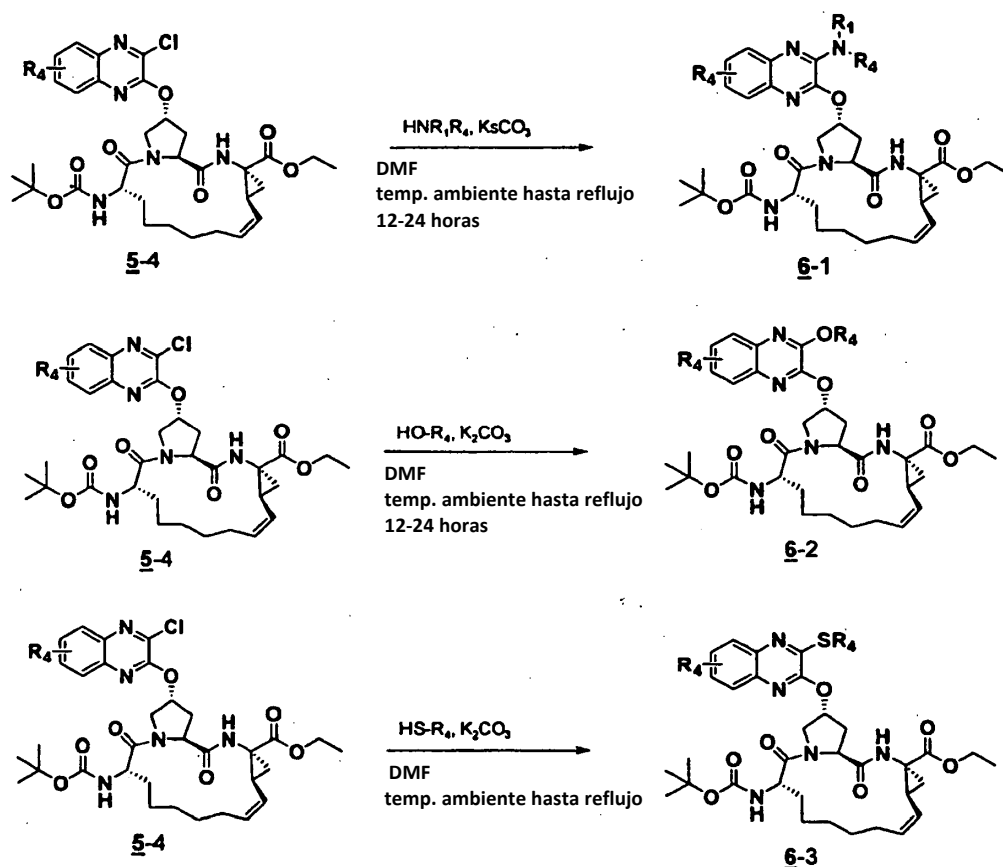
REACCIÓN DE SONOGASHIRA

- 20 Los compuestos de la Fórmula (**5-6**), donde R₁ es como se definió anteriormente, pueden ser sintetizados a través de la reacción de Sonogashira con el producto intermedio clave macrocíclico un alquino terminal en acetonitrilo en presencia de trietilamina, PdCl₂(PPh₃)₂, y CuI a 90°C durante 12 horas. Para detalles adicionales de la reacción de Sonogashira ver Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis*, Volumen 3, Capítulos 2,4 y Sonogashira, *Synthesis* 1977, 777. Los alquenos terminales adecuados para la reacción de Sonogashira con el producto intermedio clave macrocíclico (**5-5**) incluyen, pero no se limitan a, etinilbenceno, 4-ciano-etinilbenceno, propargilbenceno, y similares.

ACOPLAMIENTO DE STILLE

- 25 Los compuestos de la Fórmula (**5-7**), donde R₄ es como se definió anteriormente, pueden ser sintetizados a través de la reacción de acoplamiento de Stille con el producto intermedio clave macrocíclico de la Fórmula (**5-4**) y arilo estannanos en dioxano en presencia de Pd(PPh₃)₄. Para detalles adicionales de la reacción de acoplamiento de Stille ver J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed* **25**, 508-524 (1986), M. Pereyre y otros, *Tin in Organic Synthesis* (Butterworths, Boston, 1987) pp 185-207 *passim*, y una revisión de aplicaciones sintéticas en T. N. Mitchell, 30 *Synthesis* **1992**, 803-815. Los organoestannanos adecuados para el acoplamiento de Stille con el producto intermedio clave macrocíclico (**5-4**) incluyen, pero no se limitan a, cianuro de tributilestaño, alil-tri-n-butilestaño, 2-tributilestaño-piridina, 2-tri-n-butilestaño furano, 2-tri-n-butilestaño tiofeno, 2,3-dihidron-5-(tri-n-butilestaño)benzofurano, y similares.

Esquema 6



A través del producto intermedio 3-cloro-quinoxalinil clave macrocíclico (**5-4**), tres clases adicionales de sustituyentes pueden ser introducidas en la posición 3 del anillo de quinoxalina. Entre los varios grupos que pueden ser introducidos están el amino mono-sustituido, amino di-sustituido, éteres, y tio-éteres.

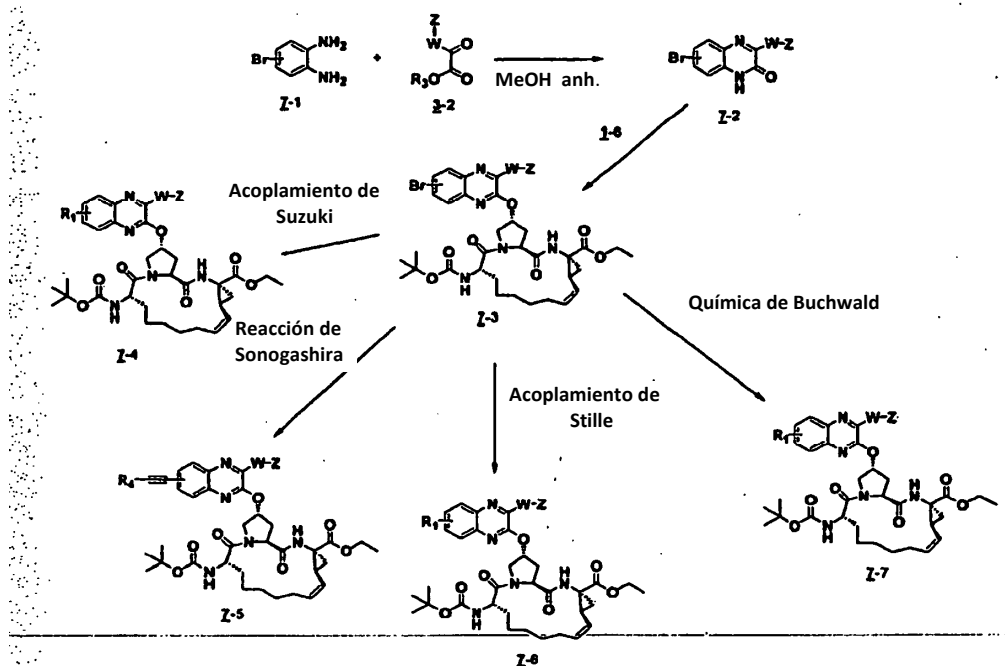
- 5 La quinoxalina amino-sustituida (**6-1**), donde R_1 y R_4 son como se definió anteriormente, puede ser formada a través de la adición a una solución 0.1 M del producto intermedio quinoxalinil macrocíclico (**5-4**) en 10ml de DMF, K_2CO_3 (2 equiv.) y HNR_1R_4 (1,2 equiv.), y agitando la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 5-12 horas. Las aminas apropiadas para estas condiciones incluyen, pero no se limitan a, etilamina, 2-feniletilamina, ciclohexilamina, etilmetilamina, diisopropilamina, benciletilamina, 4-pentenilamina, propargilamina y similares.

10 Para las aminas donde R_1 es hidrógeno y R_4 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, un conjunto diferente de condiciones deben ser usadas para llegar al compuesto (**6-1**). Añadiendo NaH (2 equiv.) y HNR_5R_6 (1,2 equiv.) a una solución 0,1M del producto intermedio quinoxalinil macrocíclico (**5-4**) en THF y agitando la mezcla de reacción resultante durante 5-12 horas se proporciona el compuesto de anilina sustituido (**6-1**). Las aminas adecuadas para las presentes condiciones son anilina, 4-metoxi anilina, 2-amino-piridina, y similares.

15 La introducción de éteres en la posición 2 del anillo de quinoxalina, puede ser alcanzada mediante el tratamiento de una solución 0,1M del producto intermedio de quinoxalinil macrocíclico (**5-4**) en DMF con K_2CO_3 (2 equiv.) y HOR_4 (1,2 equiv.), donde R_4 es como se definió anteriormente. La mezcla de reacción resultante puede ser entonces agitada durante 5-12 horas a temperatura ambiente para llegar al resto de éter deseado en la posición 3. Los alcoholes apropiados para estas condiciones incluyen, pero no se limitan a, etanol, propanol, isobutanol, trifluorometanol, fenol, 4-metoxifenol, piridin-3-ol, y similares. Los tioéteres pueden ser hechos a través del mismo procedimiento.

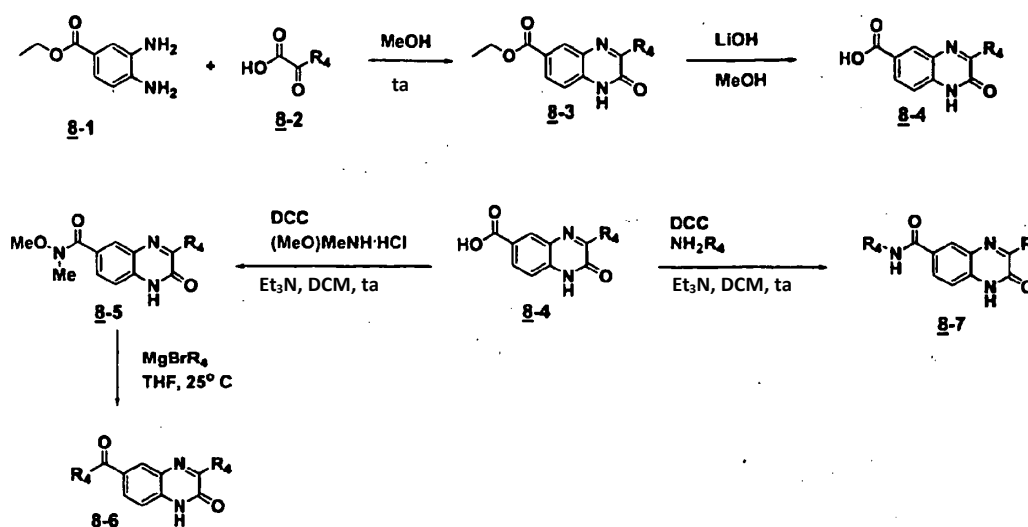
20

Esquema 7



La derivación de la porción benzo del anillo de quinoxalina puede ser alcanzada a través de la quinoxalina sustituida con halógeno de la Fórmula (Z-2). La quinoxalina de la Fórmula (Z-2) puede ser formada con fenildiamina sustituida con bromo (Z-1) con el compuesto diceto de la Fórmula (Z-2), donde W, Z, y R₃ son como se definió anteriormente, en metanol anhidro como se detalló anteriormente. El producto intermedio (Z-3) es formado bajo condiciones de Mitsunobu con el precursor macrocíclico (1-6) y quinoxalina sustituida con bromo (Z-2). El producto intermedio (Z-3) puede luego experimentar las reacciones de acoplamiento de Suzuki, las reacciones de Sonogashira, o los acoplamientos de Stille en la posición ocupada por el bromo. Ver discusión anterior de los acoplamientos de Suzuki, las reacciones de Sonogashira, y los acoplamientos de Stille para detalles adicionales. La reacción Buchwald tiene en cuenta la sustitución con aminas, tanto primarias como secundarias, así como heterociclos 1H-nitrógeno en el arilo bromuro. Para detalles adicionales de la reacción de Buchwald ver J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2046–2067 (1998).

Esquema 8



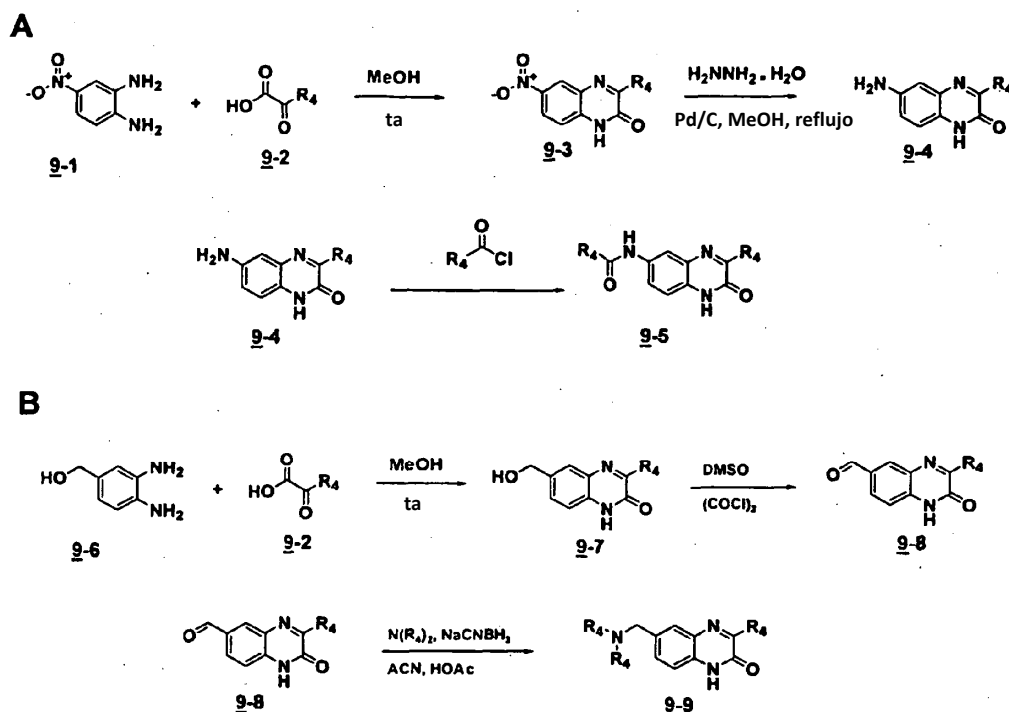
El producto intermedio ácido 2-oxo-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico 3-sustituido (B-4) puede ser formado a través de la condensación de 3,4-diaminobenzoato de etilo (B-1) y ácido oxoacético de la Fórmula (B-2), donde R₄ es como se definió anteriormente, a través del método descrito anteriormente en el Esquema 3 (ver Bekerman y

otros, *J. Heterocicl. Chem.* **1992**, *29*, 129–133 para detalles adicionales). El éster etílico resultante (**8–3**) es luego hidrolizado con LiOH en MeOH a temperatura ambiente para producir producto intermedio ácido carboxílico (**8–4**).

El ácido carboxílico (**8–4**) luego puede ser convertido a una cetona sustituida (**8–6**) a través de la amida de Weinreb (**8–5**) y tratamiento posterior con varios Reactivos de Grignard (ver Weinreb y otros *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171; Weinreb y otros, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989 para detalles de la formación y uso de la amida de Weinreb; y ver B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G Smith, A.R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ª ed., Longman, 1989). La adición es realizada en un disolvente inerte, generalmente a bajas temperaturas. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4–dioxano, 1,2–dimetoxietano, y hexanos. Preferiblemente el disolvente es tetrahidrofurano o éter dietílico. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo a –78°C hasta 0°C.

En la alternativa, el ácido carboxílico (**8–4**) puede ser usado para formar varias amidas de la Fórmula (**8–7**), donde R₁ y R₄ son como se definió anteriormente, en una manera generalmente descrita en el Esquema 8. Todos los diversos compuestos de quinoxalin–2–ona descritos en el Esquema 8 son acoplados adicionalmente a un precursor macrocíclico a través de las condiciones de Mitsunobu descritas anteriormente.

Esquema 9



Otros compuestos quinoxalin–2–ona 6–sustituidos pueden ser hechos a través de los procedimientos establecidos generalmente en el Esquema 9.

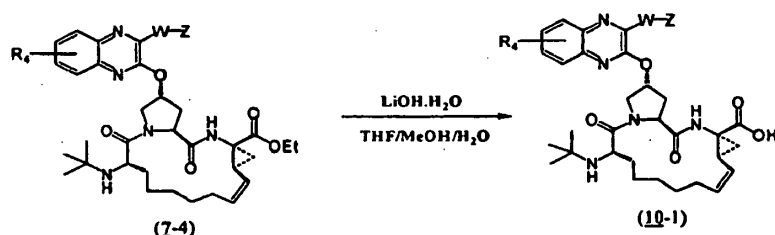
A. Reducción de la 6–nitro y Formación de la Amida

La 6–nitro–1H–quinoxalin–2–ona (**9–3**) puede ser formada de la manera anteriormente descrita a partir del 3,4–diaminonitrobenzoceno y el ácido oxoacético de la Fórmula (**9–2**), donde R₄ es como se describió anteriormente. La reducción del grupo nitro en la posición 6 pueden ser alcanzada a través de Pd/C con H₂NNH₂·H₂O en MeOH a reflujo. La amina en posición 6 (**9–4**) entonces puede ser tratada con una amplia selección de cloruros de ácidos para llegar a las diversas amidas de la Fórmula (**9–5**).

B. Oxidación del Bencil alcohol y aminación reductiva

La quinoxalin–2–ona de la Fórmula (**9–7**) puede ser formada a través de la condensación de 3,4–diaminobencil alcohol y varios ácidos oxoacéticos de la Fórmula (**9–2**), donde R₄ es como se definió anteriormente como fue esclarecido en los esquemas anteriores. El alcohol bencilico resultante (**9–7**) puede ser entonces oxidado bajo las condiciones de Swern, o cualesquiera otras condiciones de oxidación para llegar al aldehído de la Fórmula (**9–8**). Para detalles adicionales concernientes a la reacción de Swern ver A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185 *passim*; T. T. Tidwell, *Org. React.* *39*, 297–572 *passim* (1990). Para otras condiciones de oxidación ver B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ª ed., Longman, 1989. La aminación reductiva posterior con aminas primarias o secundarias en presencia de NaCNBH₃ y ácido acético puede producir los compuestos de la Fórmula (**9–9**).

Esquema 10



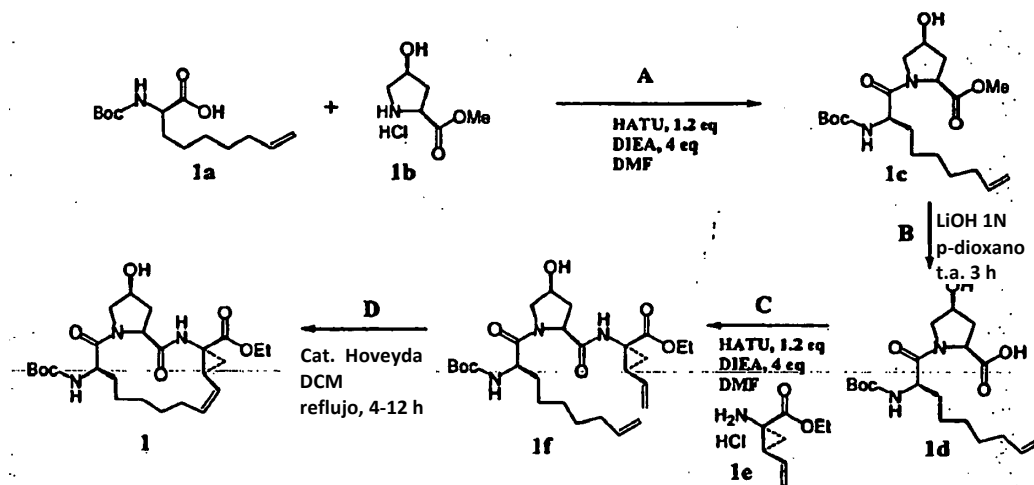
La reducción de los compuestos macrocíclicos de quinoxalínico precedentes es realizada tratando una solución del éster étilico (Z-4) en THF/MeOH/H₂O con LiOH·H₂O para proporcionar el ácido libre correspondiente.

- 5 Todas las referencias citadas aquí, ya sea que estén en medio impreso, electrónico, medio de almacenamiento legible por ordenador u otra forma, se incorporan expresamente como referencia en su totalidad, incluyendo, pero sin limitarse a, resúmenes, artículos, revistas, publicaciones, textos, tratados, sitios web de internet, bases de datos, patentes, y publicaciones de patentes.

Ejemplos

- 10 Los compuestos y procedimientos de la presente invención serán mejor entendidos en relación con los siguientes ejemplos, los cuales se muestran solamente a manera de ilustración y no para limitar el alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones descritas serán manifiestos para los expertos en la técnica, y tales cambios y modificaciones, sin limitación, aquellos relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención, se pueden hacer sin separarse del espíritu de la invención y del alcance de las reivindicaciones anejas.

15 Ejemplo 1. Síntesis del precursor del péptido cíclico



- 20 **1A.** A una solución de ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** (1,36g, 5 mmoles) y el éster metílico de cis-L-hidroxiprolina **1b** comercialmente disponible (1,09g, 6 mmoles) en 15 ml DMF, DIEA (4 ml, 4 eq.) y HATU (4g, 2 eq) fueron añadidos. El acoplamiento es llevado a cabo a 0 °C durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción es diluida con 100 ml de EtOAc, y seguida por lavado con 5% de ácido cítrico 2x20 ml, agua 2x20 ml, NaHCO₃ 1M 4x20 ml y salmuera 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ anhidro y luego es evaporada, proporcionando el dipéptido **1c** (1,91g, 95,8%) que es identificado por HPLC (Tiempo de retención = 8,9 min, 30-70%, 90%B), y MS (encontrado 421,37, M+Na⁺).

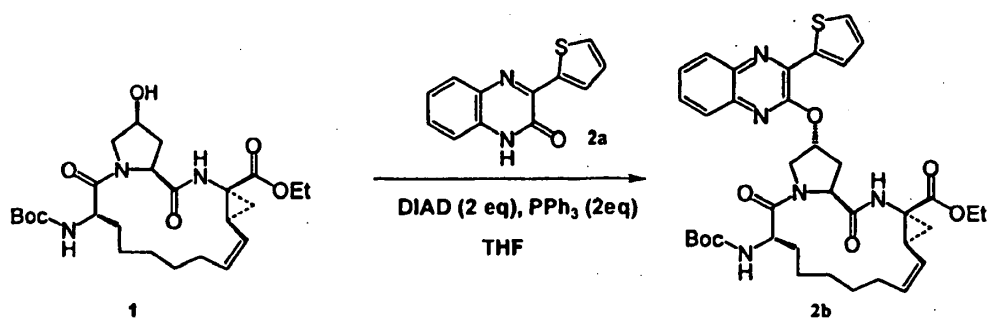
- 25 **1B.** El dipéptido **1c** (1,91g) es disuelto en 15 ml de dioxano y 15 ml de solución acuosa de LiOH 1 N y la reacción de hidrólisis es llevada a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción es acidificada por medio de ácido cítrico 5% y extraída con 100 ml de EtOAc, y seguida por lavado con agua 2x20 ml, NaHCO₃ 1 M 2x20 ml y salmuera 2x20 ml, respectivamente. La fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ anhidro y luego eliminada al vacío, produciendo el compuesto de ácido carboxílico libre **1d** (1,79g, 97%), el cual es usado para la síntesis de la próxima etapa sin necesidad de purificación adicional.
- 30

5 **1C.** A una solución del ácido libre obtenido anteriormente (1,77, 4,64 mmoles) en 5 ml DMF, fueron añadidos éster etílico del ácido D-β-vinilciclopropano-amino **1e** (0,95g, 5 mmoles), DIEA (4 ml, 4eq.) y HATU (4g, 2eq). El acoplamiento es llevado a cabo a 0 °C durante un periodo de 5 horas. La mezcla de reacción es diluida con 80 ml de EtOAc, y seguida por lavado con ácido cítrico 5% 2x 20 ml, agua 2x20 ml, NaHCO₃ 1M 4x20 ml y salmuera 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ anhidro y luego evaporada. El residuo es purificado por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El tripéptido lineal **1f** es aislado como un aceite después de la eliminación de los disolventes de la elución (1,59g, 65,4%), identificado por HPLC (Tiempo de retención = 11,43 min) y MS (encontrado 544,84, M+Na⁺).

10 **1D. Metátesis de Cierre de Anillo (RCM).** Una solución del tripéptido lineal **1f** (1,51g, 2,89 mmoles) en 200 ml DCM seco es desoxigenada burbujeando N₂. Un catalizador de 1era generación de Hoveyda (5 mol% eq.) es luego añadido como sólido. La reacción es refluida bajo una atmósfera de N₂ 12 horas. El disolvente es evaporado y el residuo es purificado por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1→2→1:5). El precursor del péptido cíclico **1** es aislado como un polvo blanco después de la eliminación de los disolventes de la elución (1,24g, 87%), identificado por HPLC (Tiempo de retención = 7,84 min, 30–70%, 90%B), y MS (encontrado 516,28, M+Na⁺). Para detalles adicionales de los métodos sintéticos empleados para producir el precursor del péptido cíclico **1**, ver WO 00/059929 (2000).

20 Ejemplo 2. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Etapa 2A.



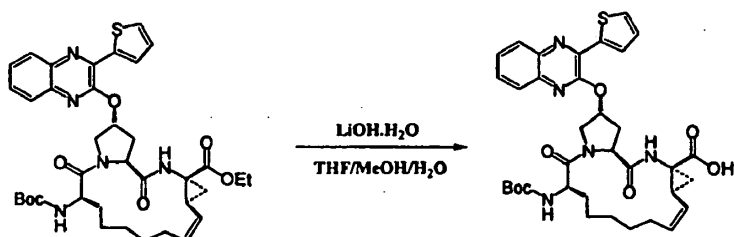
25 A una mezcla fría del precursor macrocíclico **1**, 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona **2a** (1,1 equiv.), y trifetilfosfina (2 equiv.) en THF fue añadido DIAD (2 equiv.) en forma de gotas a 0°C. La mezcla resultante fue mantenida a 0°C durante 15 min. antes de ser calentada hasta la temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla fue concentrada al vacío y el residuo fue purificado por cromatografía eluyendo con 60% etil acetato-hexano para dar **2b** como un aceite claro (35mg, 99%).

30 MS (encontrado): 704,4 (M+H).

RMN H¹ [CDCl₃, δ (ppm)]: 8,6 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,0 (brs, 1H), 6,0 (brt, 1H), 5,5 (m, 1H), 5,3 (brd, 1H), 5,2 (t, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,6 (brt, 1H), 4,1–4,3 (m, 3H), 3,1 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 2,1–2,3 (m, 2H), 1,3 (brs, 9H), 1,2 (t, 3H).

Etapa 2B.

35



Una solución del compuesto **2b** e hidróxido de litio (10 equiv.) en THF/MeOH/H₂O (2:1:0,5) fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. Los disolventes en exceso fueron evaporados *al vacío*, el residuo resultante fue diluido con agua, seguido por acidificación hasta pH ~5. La mezcla fue extraída 2 veces con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con salmuera, secados (MgSO₄), filtrados y concentrados *al vacío* para dar un residuo aceitoso, el cual fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 2–10% metanol–cloroformo (87%).

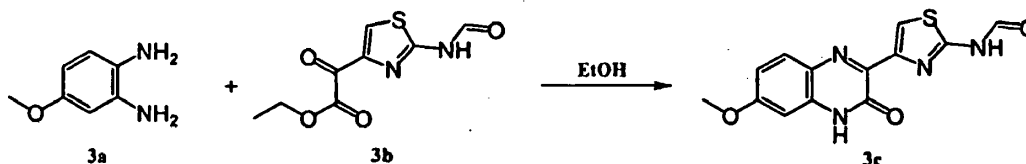
MS (encontrado): 676,3

RMN ¹H [CD₃OD, δ (ppm)]: 8,14 (1H), 7,96 (1H), 7,86 (1H), 7,65 (1H), 7,62 (1H), 7,59 (1H), 7,19 (1H), 6,07 (1H), 5,53 (1H), 5,52 (1H), 4,81 (1H), 4,75 (1H), 4,23 (1H), 4,12 (1H), 2,65–2,7 (2H), 2,52 (1H), 2,21 (1H), 1,97 (1H), 1,80 (1H), 1,62 (2H), 1,54 (1H), 1,47 (2H), 1,44 (2H), 1,41 (2H), 1,09 (9H).

RMN ¹³C [CD₃OD, δ (ppm)]: 176,2, 174,1, 173,4, 156,0, 152,9, 141,0, 139,6, 138,9, 138,6, 131,5, 130,6, 130,0, 129,3, 128,1, 127,8, 127,1, 126,6, 78,6, 76,1, 59,8, 53,3, 52,3, 41,4, 34,5, 32,3, 30,0, 27,5, 27,4, 27,2 (3C), 26,1, 22,6, 22,4.

Ejemplo 3. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 2–(formamido–tiazol–4–ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Etapa 3A.

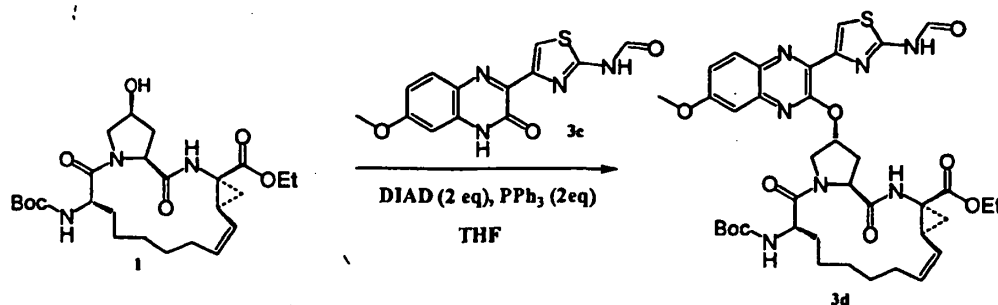


4–Metoxi–benceno–1,2–diamina **3a** comercialmente disponible (3,6 mmoles) y éster etílico del ácido (2–formilamino–tiazol–4–il)–oxoacético **3b** (1 equiv.) en etanol (40 ml) fue calentado hasta el reflujo durante 5 horas. Después que la mezcla fue enfriada hasta la temperatura ambiente, el exceso de etanol fue evaporado *al vacío*, y el residuo fue colocado bajo alto vacío durante 2 horas para dar el compuesto **3c** como un polvo amarill verdoso.

MS (encontrado): 303,1 (M+H).

RMN ¹H [DMSO–d, δ (ppm)]: 8,7 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 7,2–7,3 (m, 4H), 3,8 (s, 3H).

Etapa 3B.



A una mezcla fría de **1**, quinoxalin–2–ona **3c** (1,1 equiv.), trifenilfosfina (2 equiv.) en THF fue añadido DIAD (2 equiv.) en forma de gotas a 0°C. La mezcla resultante fue mantenida a 0°C durante 15 min. antes de calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla fue concentrada *al vacío* y el residuo fue purificado por cromatografía eluyendo con 80–100% etil acetato–hexano para dar **3d** como un aceite amarillo.

MS (encontrado): 778,5 (M+H).

Etapa 3C.

Una solución de **3d** e hidróxido de litio (10 equiv.) en THF/MeOH/H₂O (2:1:0,5) fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. El exceso de disolvente fue evaporado *al vacío*, el residuo fue diluido con agua y seguido por acidificación hasta pH ~5. La mezcla fue extraída 2 veces con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con salmuera, secados (MgSO₄), filtrados y concentrados *al vacío* para dar un residuo sólido el cual fue purificado por HPLC para dar.

MS (encontrado): 750,4 (M+H).

MS (encontrado): 722,4 (M+H).

5 Ejemplo 4. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = etilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-etil-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

10 Ejemplo 5. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = fenilo, j = 3 m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-fenil-1 H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

15 Ejemplo 6. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 4-metoxifenilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

20 El compuesto del título es preparado con 3-(4-metoxifenil)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 7. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 4-etoxifenilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

25 El compuesto del título es preparado con 3-(4-etoxifenil)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 8. Los compuestos de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente. Z = 5-bromotiofenil-2-ilo, j = 3. m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

30 El compuesto del título es preparado con 3-(5-bromo-tiofen-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

35 Ejemplo 9. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 2-pirid-3-il-etilenilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-[2-(pirid-3-il)-vinil]-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

40 Ejemplo 10. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 3,4-Dimetoxi-fenilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-vinil]-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

45 Ejemplo 11. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 2-tiofen-2-il-etilenilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

50 El compuesto del título es preparado con 3-[2-tiofen-2-il-vinil]-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 12. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = indol-3-ilo, j=m, m= s=1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 3-(1H-Indol-3-il)-1H-quinoxalin-2-ona

- 5 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada calentando la fenil-1,2-diamina comercialmente disponible (3,6 mmoles) y el ácido indol-3-glioxílico (1 equiv.) en etanol (40 ml) hasta el reflujo durante 5 horas. Después que la mezcla es enfriada hasta la temperatura ambiente, el exceso de etanol fue evaporado *al vacío*, y el residuo es colocado bajo alto *vacío* durante 2 horas para dar 3-(1H-Indol-3-il)-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 10 El compuesto del título es preparado con 3-(1H-Indol-3-il)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 15 Ejemplo 13. Los compuestos de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 1H-indol-3-il-metilo, i = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido indol-3-pirúvico a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 20 El compuesto del título es preparado con 3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 25 Ejemplo 14. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = furan-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 3-(furan-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido furan-2-il-glioxílico a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-(furan-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 30 El compuesto del título es preparado con 3-(furan-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 35 Ejemplo 15. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente Z = 1H benzoimidazol-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido (1H-benzoimidazol-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona.

- 40 **Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo**

El compuesto del título es preparado con 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 45 Ejemplo 16. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 1H-imidazol-2-ilmetilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido (1H-Imidazol-2-ilmetil)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 5 El compuesto del título es preparado con 3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplos 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

10 Ejemplo 17. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OEt, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = cloro, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 3-cloro-1H-quinoxalin-2-ona

- 15 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido oxálico a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar la 1,4-Dihidro quinoxalina-2,3-diona. La 1,4-Dihidro quinoxalina-2,3-diona es luego tratada con SOCl₂ en 2,5% DMF:tolueno, calentada hasta 130°C, agitada durante 2h, filtrada y concentrada para proporcionar la 3-cloro-1H-quinoxalin-2-ona en forma cruda.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 3-cloro-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2.

20 Ejemplo 18. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-3-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

- 25 Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 17 (0,055 mmol), ácido 3-tiofeno borónico (0,28 mmol), carbonato de cesio (0,22 mmol), fluoruro de potasio monohidrato (0,44 mmoles) es colocada en un matraz de fondo redondo y es purgada dos veces con nitrógeno. A esta mezcla es añadido DME y la solución resultante es purgada nuevamente con nitrógeno antes que paladio tetrakis(trifenilfosfina) (10 mol%) sea añadido. Después de purgar dos veces más con nitrógeno, la mezcla es calentada hasta reflujo durante 20 horas. La mezcla es luego enfriada y luego diluida con agua y extraída tres veces con EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc son lavadas una vez con salmuera, secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas *al vacío*. El residuo es purificado por cromatografía en columna eluyendo con 20-40% de EtOAc-hexano para producir el precursor de éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para llegar al compuesto del título.

30 Ejemplo 19. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 2-pirid-3-il acetileno, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

- 35 El compuesto del título es preparado mediante la reacción de una solución desgasificada del compuesto del título del Ejemplo 17 (4 mmoles), 2-pirid-3-il acetileno (4 mmoles), y 1ml de trietilamina y 10ml de acetonitrilo con PdCl₂(PPh₃)₂ (0,2 mmoles) y CuI (0,1 mmol). La mezcla de reacción resultante es desgasificada y agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción es luego calentada hasta 90°C y agitada durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción es concentrada *al vacío* y purificada por columna de sílice para proporcionar el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para llegar al compuesto del título.

40 Ejemplo 20. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

- 45 A una solución desgasificada del compuesto del título del Ejemplo 17 (1 mmol) y 2,3-dihidrobenzofuran-5-il estannano (2 mmoles) es añadido Pd(PPh₃)₄ (10 mol%). La mezcla es desgasificada con nitrógeno dos veces adicionales y calentada hasta 100°C durante 3 horas. La mezcla enfriada es concentrada *al vacío* y el residuo es purificado por cromatografía en columna (30% EtOAc/Hexano) para dar el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

50 Ejemplo 21. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W = -NH-. Z = propargilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

5 El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0,1M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con propargilamina (1,2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5–12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío*. El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 22. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W = -N(etilo)-, Z = bencilo, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

10 El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0,1M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con benciletilamina (1,2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5–12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío*. El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

15 Ejemplo 23. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W = -NH-, Z = pirid-3-ilo, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

20 El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0,1M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con 3-aminopiridina (1,2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5–12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío*. El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

25 Ejemplo 24. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tetrazolilo, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

30 El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0,1M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con tetrazol (1,2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5–12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío*. El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

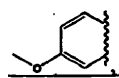
35 Ejemplo 25. El compuesto de la Fórmula I. Donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = morfolino, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

40 El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0,1M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con morfolina (1,2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5–12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío*. El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

45 Ejemplo 26. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W = -O-, Z = tiofen-3-il-metilo, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

50 El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0,1M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con tiofen-3-il-metanol (1,2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5–12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío*. El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 27. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

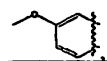
Preparación de 7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-Metoxi-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

5 Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

10 Ejemplo 28. El compuesto de la Fórmula 1, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = hidrógeno.

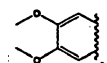
Preparación de 7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

15 El precursor 2-nitro amida del presente ejemplo es preparado con 4-Metoxi-2-nitroanilina (1 equiv.) y ácido 2-(tiofen-2-il)oxoacético (1 equiv.) en DMF en presencia de DCC a temperatura ambiente hasta 80°C para llegar al precursor 2-nitro amida (N-(4-Metoxi-2-nitro-fenil)-2-oxo-2-tiofen-2-il-acetamida). El precursor 2-nitro amida es sometido a condiciones de hidrogenación catalítica (H₂/Pd/C en MeOH) formando la amina seguido por el cierre de anillo para formar 6-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

20 El compuesto del título es preparado con 6-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 29. El compuesto de la Fórmula 1, donde A = TBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente. Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

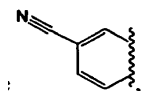
25 Preparación de 6,7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4,5-Dimetoxi-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6,7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

30 El compuesto del título es preparado con 6,7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 30. El compuesto de la Fórmula 1, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



35 W está ausente. Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

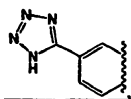
Preparación de 6-ciano-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-ciano-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-ciano-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

40 Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-ciano-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 5 Ejemplo 31. El compuesto de la Fórmula 1, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

Preparación de 6-tetrazol-5-il-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

- 10 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-ciano-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-ciano-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona. El compuesto ciano es luego creado con NaN_3 (5 equiv.), Et_3N (3 equiv.), en xilenos en un tubo sellado y calentado hasta 140°C y agitado 12 horas para proporcionar la 6-tetrazol-5-il-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona después de la extracción y la purificación.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 15 El compuesto del título es preparado con 6-tetrazol-5-il-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 32. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X e Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente Z = tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

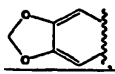
- 20 **Preparación de 2-Tiofen-2-il-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona**

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 2,3-diamino piridina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 2-tiofen-2-il-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 25 El compuesto del título es preparado con 2-tiofen-2-il-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 33. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente Z = tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 =$ hidrógeno.

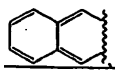
- 30 **Preparación de 7-Tiofen-2-il-5H-1,3-dioxa-5,8-diaza-ciclopenta[b]naftalen-6-ona**

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con Benzo[1,3]dioxol-5,6-diamina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 7-tiofen-2-il-5H-1,3-dioxa-5,8-diaza-ciclopenta[b]naftalen-6-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 35 El compuesto del título es preparado con 7-tiofen-2-il-5H-1,3-dioxa-5,8-diaza-ciclopenta[b]naftalen-6-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 34. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tHOC, G = OH L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



- 40 W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

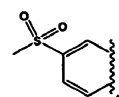
Preparación de 3-Tiofen-2-il-1H-benzo[g]quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con naftileno-2,3-diamina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-Tiofen-2-il-1H-benzo[g]quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 5 El compuesto del título es preparado con 3-Tiofen-2-il-1H-benzo[g]quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 35. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



- 10 W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

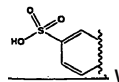
Preparación de 6-Metanosulfonyl-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-Metanosulfonyl-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-Metanosulfonyl-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

15 El compuesto del título es preparado con 6-Metanosulfonyl-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 20 Ejemplo 36. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

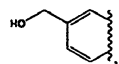
Preparación de ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-sulfónico

- 25 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con ácido 3,4-Diaminobencenosulfónico y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-sulfónico.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-sulfónico y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 30 Ejemplo 37. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

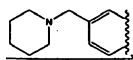
Preparación de 6-Hidroximetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

- 35 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con (3,4-Diamino-fenil)-metanol y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-Hidroximetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 40 El compuesto del título es preparado con 6-Hidroximetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 38. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente. X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente. Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 6-Piperidin-1-ilmetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

- 5 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada primero a través de la oxidación de Swern con DMSO y (COCl)₂ de 6-Hidroximetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona para formar 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carbaldehído. El compuesto 6-carboxaldehído luego experimenta la aminación reductiva con piperidina en acetonitrilo en presencia de NaCNBH₃ y ácido acético para proporcionar, después de un tratamiento final acuoso y la purificación, 6-Piperidin-1-ilmetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

10 Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Piperidin-1-ilmetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 15 Ejemplo 39. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente. X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3 m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

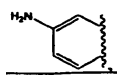
Preparación de 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

- 20 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-Nitro-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 25 Ejemplo 40. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente. X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente. Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

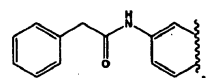
Preparación de 6-amino-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

- 30 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada mediante la reducción de la 6-nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 39 con H₂NNH₂·H₂O en presencia de Pd/C en MeOH a reflujo.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-amino-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 35 Ejemplo 41. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente. X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente. Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

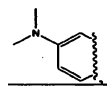
Preparación de N-(2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalin-6-il)-2-fenil-acetamida

- 40 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada tratando 6-amino-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 40 con ácido fenetil cloruro para proporcionar, después del tratamiento final y la purificación, N-(2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalin-6-il)-2-fenil-acetamida.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macro ciclo

El compuesto del título es preparado con N-(2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalin-6-il)-2-fenil-acetamida y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 5 Ejemplo 42. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente. X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

- 10 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-Nitro-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macro ciclo

- 15 El compuesto del título es preparado con 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 43. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente. Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

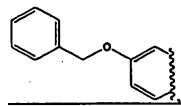
Preparación de 6-hidroxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

- 20 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 3,4-diaminofenol (el cual es preparado tratando 3,4-dinitrofenol con H₂NNH₂·H₂O, Pd/C refluído en MeOH), y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-hidroxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macro ciclo

- 25 El compuesto del título es preparado con 6-hidroxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 44. El compuesto de la Fórmula 1, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

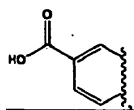
- 30 **Preparación de 6-Benciloxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona**

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada tratando 6-hidroxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 43 en DMF con bromometil benceno en presencia de K₂CO₃ a una temperatura entre 25°C a 80°C. La mezcla de reacción resultante, después del tratamiento final y la purificación, proporciona 6-benciloxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

- 35 **Acoplamiento de Mitsunobu al Macro ciclo**

El compuesto del título es preparado con 6-benciloxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del éster etílico a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 40 Ejemplo 45. El compuesto de la Fórmula I, donde A = TBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiopen-2-ilo, j = 3 m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

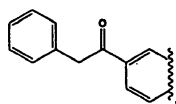
Preparación de éster etílico del ácido 2-Oxo-3-tiopen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico

- 5 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con éster etílico del ácido 3,4-Diamino-benzoico y ácido (tiopen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar el éster etílico del ácido 2-Oxo-3-tiopen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con éster etílico del ácido 2-Oxo-3-tiopen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción de los etil ésteres a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 10 Ejemplo 46. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente Z = tiopen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 6-Fenilacetil-3-tiopen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

Etapa 40a

- 15 La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con éster etílico del ácido 2-Oxo-3-tiopen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico del Ejemplo 45 a través de la hidrólisis del éster etílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 para proporcionar el ácido carboxílico.

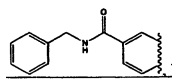
Etapa 40b

- 20 El ácido carboxílico es luego disuelto en DMF en presencia de DCC y trietilamina y a la mezcla de reacción resultante es añadido (MeO)NHMe para formar la amida de Weinreb. La amida de Weinreb es luego tratada con bromuro de bencil magnesio en THF a -75°C para proporcionar, después de la extracción y la purificación, la 6-Fenilacetil-3-tiopen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

- 25 El compuesto del título es preparado con 6-Fenilacetil-3-tiopen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción de los etil ésteres a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 47. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiopen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

- 30 **Preparación de bencilamida del ácido 2-Oxo-3-tiopen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico**

Etapa 41a

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con bencilamida del ácido 2-Oxo-3-tiopen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico del Ejemplo 45 a través de la hidrólisis del éster etílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 para proporcionar el ácido carboxílico.

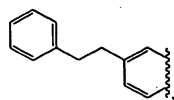
- 35 **Etapa 41b**

El ácido carboxílico es luego disuelto en DMF en presencia de DCC y trietilamina y a la mezcla de reacción resultante es añadido bencil amina para proporcionar, después de la extracción y la purificación, bencilamida del ácido 2-Oxo-3-tiopen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con bencilamida del ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción de los etil ésteres a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 5 Ejemplo 48. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

Preparación de 6-Fenetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 6-Fenilacetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 46 a través de tratamiento con H₂/Pd-C en presencia de ácido acético para formar el compuesto 6-fenético.

10 Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Fenetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción de los ésteres etílicos a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

- 15 Ejemplo 49. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OEt, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

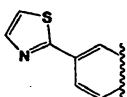
Preparación de 6-bromo-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-bromo-2-nitroanilina y ácido (tiofen-2-il)oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-bromo-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

20 Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-bromo-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título.

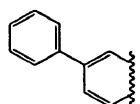
Ejemplo 50. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



- 25 W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

A una solución desgasificada del compuesto del título del Ejemplo 49 (1 mmol) y tiazol-2-il estannano (2 mmoles) es añadido Pd(PPh₃)₄ (10 mol%). La mezcla es desgasificada con nitrógeno dos veces adicionales y calentada hasta 100°C durante 3 horas. La mezcla enfriada es concentrada *al vacío* y el residuo es purificado por cromatografía en columna (30% EtOAc/Hexano) para dar el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

- 30 Ejemplo 51. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son

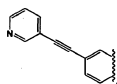


W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

- 35 Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 49 (0,055 mmol), ácido fenil borónico (0,28 mmol), carbonato de cesio (0,22 mmol), fluoruro de potasio monohidrato (0,44 mmol) es colocada en un matraz de fondo redondo y es purgada dos veces con nitrógeno. A esta mezcla es añadido DME y la solución resultante es purgada nuevamente con nitrógeno antes que paladio tetrakis(trifenilfosfina) (10 mol%) es añadido. Después de purgar dos veces más con nitrógeno, la mezcla es calentada hasta el reflujo durante 20 horas. La mezcla es luego enfriada y luego diluida con agua y extraída tres veces con EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc son lavadas una vez con salmuera,

secadas (MgSO_4), filtradas y concentrada *al vacío*. El residuo es purificado por cromatografía en columna eluyendo con 20–40% de EtOAc–hexano para producir el precursor de éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para llegar al compuesto del título.

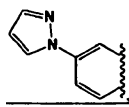
- 5 Ejemplo 52. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, R₅ = R₆ = hidrógeno.

- 10 El compuesto del título es preparado mediante la reacción de una solución desgasificada del compuesto del título del Ejemplo 49 (4 mmoles), 2–pirid-3–il acetileno (4 mmoles), y 1 ml de trietilamina y 10ml de acetonitrilo con $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,2 mmol) y CuI (0,1 mmol). La mezcla de reacción resultante es desgasificada y agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción es luego calentada hasta 90°C y agitada durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción es concentrada *al vacío* y purificada por columna de sílice para proporcionar el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para llegar al compuesto del título.

- 15 Ejemplo 53. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son



W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, R₅ = R₆ = hidrógeno.

- 20 El compuesto del título es preparado añadiendo a una mezcla seca del compuesto del título del Ejemplo 49 (0,068 mmol), imidazol (2 eq.), Cs_2CO_3 (3 eq.), Xantfos (30 mol %), y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bajo dioxano nitrógeno. La mezcla de reacción es luego desgasificada y agitada a 75°C durante 18 horas. Al completar la reacción, monitoreada a través de TLC, la mezcla de reacción es diluida con DCM, filtrada, y concentrada *al vacío*. La mezcla de reacción es luego purificada a través de cromatografía en columna de sílice con 5% MeOH/ CHCl_3 para proporcionar el éster etílico del compuesto del título. El éster etílico es luego hidrolizado por las condiciones establecidas en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título.

- 25 Ejemplo 54. El compuesto de la Fórmula 1, donde A = $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^1$, donde R¹ = ciclopentilo, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

54a – Desprotección de la amina.

- 30 0,041 mmol del compuesto del título del Ejemplo 2 es disuelto en 4ml de una solución 4M de HCl en dioxano y agitada durante 1 hora. El residuo de la reacción 54a es concentrado *al vacío*.

54b – Reactivo cloroformato

- 35 El reactivo cloroformato **54b** es preparado disolviendo 0,045 mmol de ciclopentanol en THF (3ml) y añadiendo 0,09 mmol de fosgeno en tolueno (20%). La mezcla de reacción resultante es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente es eliminado *al vacío*. Al residuo es añadido DCM y posteriormente concentrado hasta secarse dos veces *al vacío* produciendo el reactivo cloroformato **54b**.

54c – Formación del carbamato

- 40 El carbamato del título es preparado disolviendo el residuo **54a** en 1ml de THF, añadiendo 0,045 mmol de TEA, y enfriando la mezcla de reacción resultante hasta 0°C. A esta mezcla de reacción a 0°C es añadido el reactivo cloroformato **54b** en 3ml de THF. La mezcla de reacción resultante es reaccionada durante 2 horas a 0°C, extraída con EtOAc, lavada por medio de bicarbonato de sodio 1M, agua y salmuera, secada sobre MgSO_4 , y concentrada *al vacío* hasta secarse. El compuesto bruto es purificado por columna de sílice y el éster etílico es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.


- 45 Ejemplo 55. El compuesto de la Fórmula I, donde A = $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^1$, donde R¹ = ciclobutilo, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo 2 y ciclobutanol.

Ejemplo 56. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=O)-O-R^1$, donde $R^1 =$ ciclohexilo, $G = OH$, $L =$ ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.


5 El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo 2 y ciclohexanol.



Ejemplo 57. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=O)-O-R^1$, donde $R^1 =$ , $G = OH$, $L =$ ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.


10 El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo 2 y (R)-3-hidroxitetrahydrofurano.



Ejemplo 58. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=O)-O-R^1$, donde $R^1 =$ , $G = OH$, $L =$ ausente X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo W está ausente $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

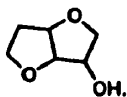
15 El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo 2 y (S)-3-hidroxitetrahydrofurano.



Ejemplo 59. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=O)-O-R^1$, donde $R^1 =$ , $G = OH$, $L =$ ausente X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo

20 2 y



Ejemplo 60. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=O)-R^1$, donde $R^1 =$ ciclopentilo, $G = OH$, $L =$ ausente X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_1 = R_6 =$ hidrógeno.

25 El compuesto del título es preparado con el compuesto del título del Ejemplo 2 en 4ml de una solución 4M de HCl en dioxano y agitando la mezcla de reacción durante 1 hora. El residuo de la reacción es concentrado *al vacío*. A este residuo, 4ml de THF y 0,045 mmol de TEA es añadido, la mezcla es enfriada hasta 0°C, a la cual son añadidos 0,045 mmol del ácido ciclopentil cloruro. La mezcla de reacción resultante es agitada durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción es luego extraída con EtOAc, lavada con bicarbonato de sodio 1M, agua y salmuera, secada sobre MgSO₄ y concentrada hasta secarse *al vacío*. El compuesto bruto es purificado por columna de sílice y el éster etílico es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.

30 Ejemplo 61. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=O)-NH-R^1$, donde $R^1 =$ ciclopentilo, $G = OH$, $L =$ ausente X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

35 El compuesto del título es preparado con el compuesto del título del Ejemplo 2 en 4ml de una solución 4M de HCl en dioxano y agitando durante 1 hora. El residuo de la reacción resultante es concentrado *al vacío*, disuelto en 4ml THF, y enfriado hasta 0°C. A la solución a 0°C son añadidos 0,045 mmol de ciclopentil isocianato y la mezcla de reacción resultante es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución es luego extraída con EtOAc, lavada con 1% HCl, agua y salmuera, secada sobre MgSO₄, y concentrada *al vacío* hasta secarse. El compuesto bruto es purificado por columna de sílice y el éster etílico es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.

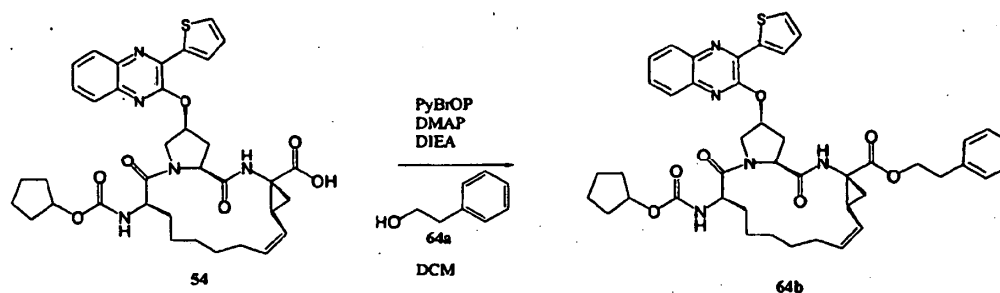
40 Ejemplo 62. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=S)-NH-R^1$, donde $R^1 =$ ciclopentilo, $G = OH$, $L =$ ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $i = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título del Ejemplo 2 en 4ml de una solución 4M de HCl en dioxano y agitando durante 1 hora. El residuo de la reacción resultante es concentrado *al vacío*, disuelto en 4ml THF, y enfriado hasta 0°C. A la solución a 0°C son añadidos 0,045 mmol de ciclopentil isotiocianato y la mezcla de reacción resultante es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución es luego extraída con EtOAc, lavada con 1% HCl, agua y salmuera, secada sobre MgSO₄, y concentrada *al vacío* hasta secarse. El compuesto bruto es purificado por columna de sílice y el éster etílico es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 63. El compuesto de la Fórmula I, donde A = -S(O)₂-R¹, donde R¹ = ciclopentilo, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1 y R₅ = R₆ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título del Ejemplo 2 en 4ml de una solución 4M de HCl en dioxano y agitando durante 1 hora. Al residuo concentrado resultante de la reacción, el cual ha sido disuelto en 4ml THF, son añadidos 0,045 mmol de TEA, y es enfriado hasta 0°C. A la solución a 0°C son añadidos 0,045 mmol de ciclopentil sulfonil cloruro y la mezcla de reacción resultante es agitada a 0°C durante 2 horas. La solución es luego extraída con EtOAc, lavada con bicarbonato de sodio 1M, agua y salmuera, secada sobre MgSO₄, y concentrada *al vacío* hasta secarse. El compuesto bruto es purificado por columna de sílice y el éster etílico es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.

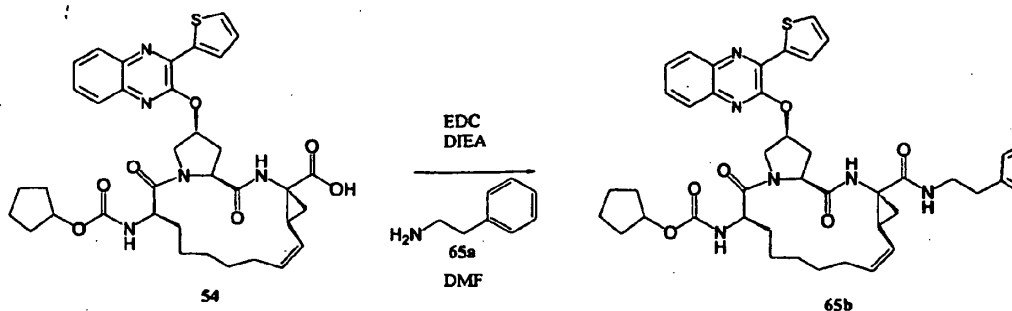
Ejemplo 64. El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R¹, R¹ = ciclopentilo, G = -O-fenetilo, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno



El compuesto del título es preparado añadiendo a una solución del compuesto del título del Ejemplo 54 y fenetil alcohol **64a** en 0.5 ml DCM, es añadido 1.2 eq. PyBrOP, 4eq. DIEA, y una cantidad catalítica de DMAP a 0° C. La mezcla de reacción resultante es agitada durante 1 hora a 0°C y luego calentada hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-12 horas. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1) para proporcionar el compuesto del título fenetil éster aislado **64b**.

Otros ésteres pueden ser hechos usando los mismos procedimientos.

Ejemplo 65. El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R¹, R¹ = ciclopentilo, G = -NH-fenetilo, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno

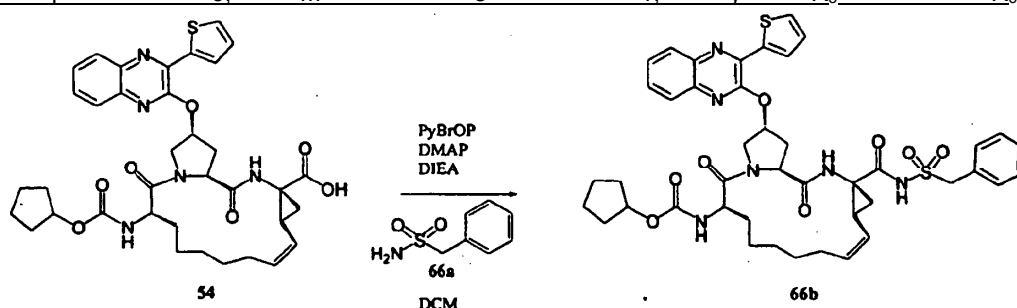


El compuesto del título es preparado añadiendo a una solución del compuesto del título del Ejemplo 54 y fenetilamina **65a** (0,05 ml) en 0,5 ml DMF, EDC (1,2 eq.) y DIEA (4 eq.) a 0° C. La mezcla de reacción resultante es agitada 1 hora. Posteriormente, la reacción es calentada hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-12 horas. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diferentes

proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1) para proporcionar el compuesto del título fenetil amida **65b**. Otras amidas pueden ser hechas a través del mismo procedimiento.

Ejemplo 66. El compuesto de la Fórmula I, donde A = $-(C=O)-O-R^1$, R^1 = ciclopentilo, G = $-NHS(O)_2$ -fenetilo, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$

5



hidrógeno.

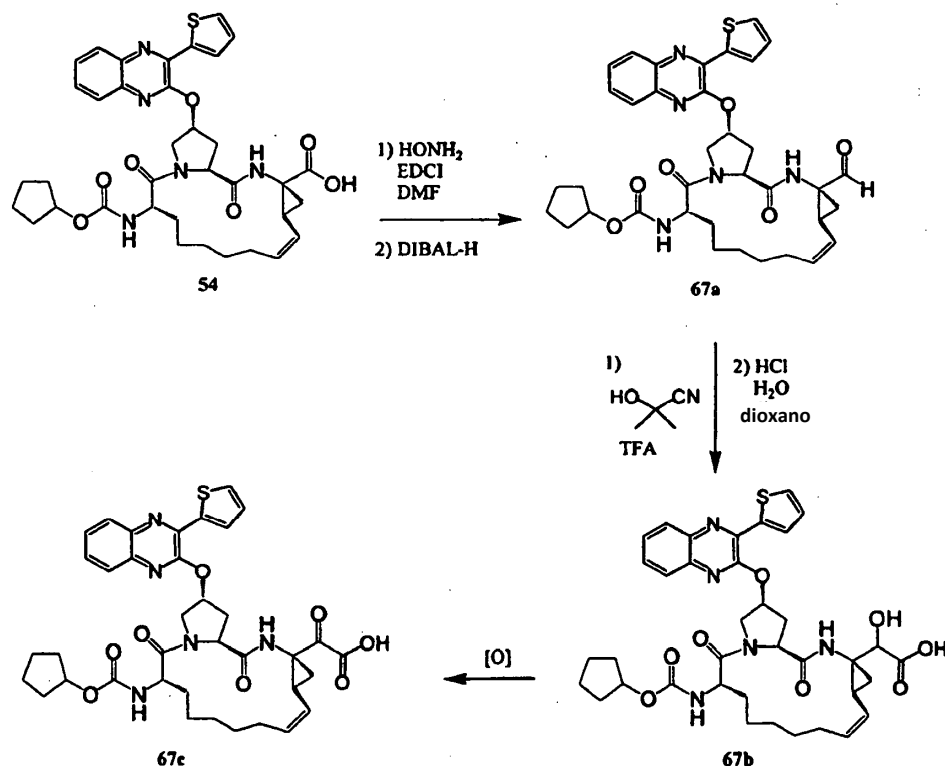
El compuesto del título es preparado añadiendo a una solución del compuesto del título del Ejemplo 54 y α -toluenosulfonamida **66a** (10mg) en 0,5 ml DCM, es añadido 1,2 eq. PyBrOP, 4 eq. DIEA, y una cantidad catalítica de DMAP a $^{\circ}C$. La mezcla de reacción resultante es agitada durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-12 horas. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1) para proporcionar el compuesto del título sulfonamida **66b**.

10

Otras sulfonamidas pueden ser hechas a través del mismo procedimiento.

Ejemplo 67. El compuesto de la Fórmula I. Donde A = $-(C=O)-O-R^1$, R^1 = ciclopentilo, G = $-(C=O)-OH$, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

15



El compuesto del título es preparado añadiendo a una solución del compuesto del título del Ejemplo 54 en 0,5 ml DMF, EDC (1,2 eq.) y DIEA (4 eq.) a $^{\circ}C$. La mezcla de reacción resultante es agitada 1 hora. Posteriormente, la reacción es calentada hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-12 horas. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar hidroxiamida. La hidroxiamida es luego tratada con DIBAL-H a $-78^{\circ}C$ en THF durante 2 horas. La mezcla de reacción es luego diluida con 8 ml EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , y concentrada *al vacio* para producir el aldehído **67a**. A una

20

solución del aldehído **67a** en 0.5 ml THF, es añadido α -hidroxi- α -metil-propionitrilo (0,1 ml) y una cantidad catalítica de TFA a 0°C. La mezcla de reacción resultante es calentada desde 0°C hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4–12 horas seguido por la hidrólisis con ácido clorhídrico concentrado en dioxano. La reacción es luego extraída con EtOAc, y lavada con agua y salmuera para producir el compuesto α -hidroxi **67b** en su forma cruda. El compuesto bruto **67b** experimenta una oxidación de Dess–Martin en THF (0,5 ml), proporcionando el compuesto α -carbonil **67c** en forma cruda. El compuesto bruto **67c** es purificado por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1) para proporcionar el compuesto del título ceto ácido aislado **67c**.

Ejemplo 68. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=O)-O-R^1$, $R^1 =$ ciclopentilo, $G = -(C=O)-O$ -fenetilo, $L =$ ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título ceto ácido del Ejemplo 67 y fenetanol de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 64.

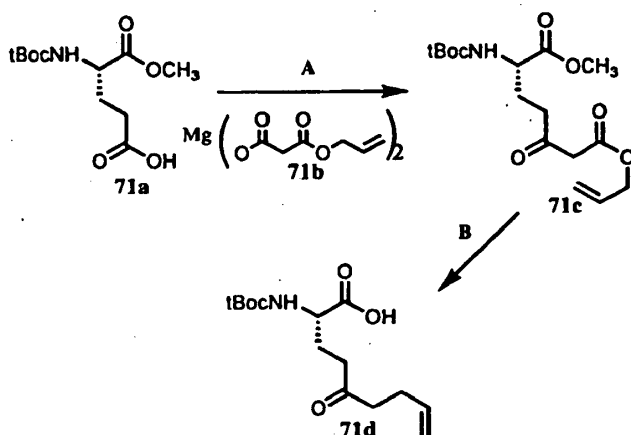
Ejemplo 69. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=O)-O-R^1$, $R^1 =$ ciclopentilo, $G = -(C=O)-NH$ -fenetilo, $L =$ ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título ceto ácido del Ejemplo 67 y fenetil amina de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 65.

Ejemplo 70. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = -(C=O)-O-R^1$, $R^1 =$ ciclopentilo, $G = -(C=O)-NH-S(O)_2$ -bencilo, $L =$ ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título ceto ácido del Ejemplo 67 y α -toluenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 66.

Ejemplo 71. El compuesto de la Fórmula I, donde $A = tBoc$, $G = OH$, $L = -(C=O)CH_2-$, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, $Z =$ tiofen-2-ilo, $j = 3$, $m = s = 1$, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.



Síntesis del ácido (2S)-N-Boc-amino-5-oxo-non-8-enoico

71A. El aminoácido antes mencionado es preparado añadiendo a una solución de monoaliléster de ácido malónico en THF seco bajo N_2 a $-78^\circ C$, $n-Bu_2Mg$ en forma de gotas durante un periodo de 5min. La suspensión resultante es luego agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y evaporada hasta secarse. La sal de Mg sólida **71b** es secada *al vacío*.

El derivado de ácido glutámico **71a** es primero mezclado con 1,1'-carbonildiimidazol en THF anhidro y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora para activar el resto de ácido libre. Posteriormente, el derivado ácido glutámico activado es canulado en una solución de sal de Mg **71b** y la mezcla de reacción obtenida es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla luego es diluida con acetato de etilo y la solución orgánica es lavada con 0,5 N HCl (a $0^\circ C$) y salmuera, secada y evaporada. El residuo obtenido es resuelto a través de cromatografía en sílice con 35–40% acetato de etilo en un sistema eluyente de hexanos para producir diéster **71c**.

71B. A una solución agitada de tetrakis (trifenilfosfina) Pd (0) en DMF seca es añadido el diéster en DMF. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La DMF es evaporada bajo presión reducida y el residuo diluido con EtOAc. La solución de EtOAc es lavada con 0,5N $0^\circ C$ HCl, salmuera, secada y evaporada. El residuo es

cromatografiado en gel de sílice usando 15% a 20% de EtOAc en hexano como eluyente para proporcionar el producto intermedio de el éster metílico.

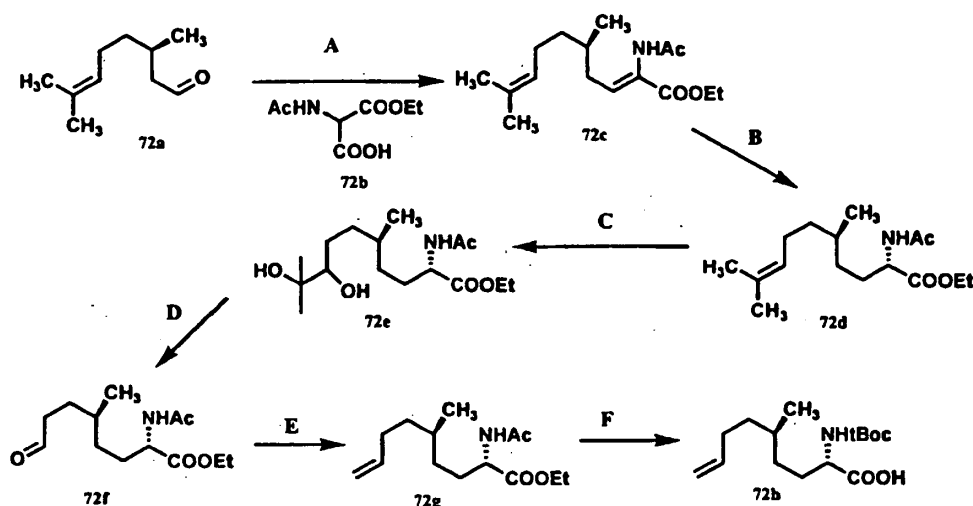
El producto intermedio de el éster metílico es luego diluido con THF y agua, LiOH·H₂O es añadido y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 25 horas, donde el completamiento de la hidrólisis es monitoreado por TLC. La mezcla de reacción es concentrada *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF y luego diluida con cloruro de metileno. La solución resultante es lavada con HCl 1N, secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada *al vacío*. Para eliminar las impurezas menores y el exceso de Boc₂O, el producto bruto es purificado a través de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del disolvente desde 100% hexano → 100% EtOAc como eluyente. Ácido (2*S*)-*N*-Boc-amino-5-oxo-non-8-enoico **71d** es obtenido. Para detalles adicionales de la síntesis del aminoácido precedente puede ser encontrado en T. Tsuda y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6381-6384 y WO 00/59929.

71C. Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando ácido (2*S*)-*N*-Boc-amino-5-oxo-non-8-enoico **71d** en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** seguido por la conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en **71C** y 3-(tiofen-2-il)-1*H*-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 72. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -CH(CH₃)CH₂-, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.



Síntesis del ácido (2*S*, 5*R*)-*N*-Boc-2-amino-5-metil-non-8-enoico (**72h**).

72A. Al etil 2-acetamidomalonato sólido **72b** es añadido (R)-(+)-citronelal **72a** en una solución de piridina durante 1 min. La solución resultante es enfriada en un baño a 10°C y anhídruo acético es añadido durante 4 min. La solución resultante es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente y otra porción de etil 2-acetamidomalonato **72a** es añadida. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 11 horas adicionales. Luego es añadido hielo y la solución es agitada durante 1,5 horas, luego la mezcla es diluida con 250 ml agua y extraída con dos porciones de éter. La fase orgánica es lavada con HCl 1N, NaHCO₃ sat., secada sobre Na₂SO₄, concentrada y purificada por cromatografía ultrarrápida (40% EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto **72c**.

72B. A una solución desgasificada de **72c** en etanol seco es añadido (S,S)-Et-DUPHOS Rh(COD)OTf. La mezcla es sometida a 30 psi de hidrógeno y agitada en un agitador Parr durante 2 horas. La mezcla resultante es evaporada hasta secarse para obtener el compuesto bruto **72d**, el cual es usado en la etapa posterior sin purificación.

72C. El compuesto **72d** es disuelto en una mezcla de tBuOH/acetona/H₂O (1:1:1) y colocada en un baño de hielo (0°C). NMMO y OsO₄ son consecutivamente añadidos y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mayor parte de la acetona es eliminada por evaporación al vacío y luego la mezcla es extraída con etil acetato. La capa orgánica es lavada adicionalmente con agua y salmuera, secada sobre MgSO₄ anhidro y evaporada hasta secarse. El diol **72e** es obtenido con alta pureza después de la cromatografía ultrarrápida en columna usando 1% de etanol en acetato de etilo como eluyente.

72D. A una solución de diol **72e** en THF/H₂O (1:1) a 0°C, NaIO₄ es añadido y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mayor parte del disolvente THF es posteriormente eliminada por evaporación al vacío y la mezcla restante es extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas adicionalmente con 5% de solución de ácido cítrico acuosa, 5% NaHCO₃ ac. y salmuera, luego la fase orgánica es

5 secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta secarse al vacío. El producto intermedio aldehído **72f** es usado en la siguiente etapa en su forma cruda.

72E. A una solución de Ph₃PCH₃Br en tolueno anhidro, KHMDS es añadido formando una suspensión la cual es agitada a temperatura ambiente durante 30 min. bajo N₂. Después de agitar, la suspensión es enfriada hasta 0°C, una solución de producto intermedio aldehído **72f** en THF es añadida, la mezcla es calentada hasta la temperatura ambiente, y agitada durante 1 hora. La mayor parte del THF es evaporada al vacío, EtOAc es añadido a la mezcla y la fase orgánica es lavada con agua, 5% NaHCO₃ as. y salmuera. La fase orgánica es luego secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta secarse al vacío. El compuesto puro **72g** es aislado después de la purificación a través de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, usando hexano:EtOAc (3:2) como el eluyente.

10

72F. A una solución del compuesto bruto **72g** en THF, Boc₂O, y DMAP son añadidos y la mezcla de reacción es calentada hasta el reflujo durante 2.5 horas. Posteriormente, la mayor parte del THF es evaporada, la mezcla cruda es diluida con cloruro de metileno y lavada con HCl 1 N para eliminar la DMAP. La capa orgánica es luego extraída con NaHCO₃ ac. saturado, secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada al vacío. El producto bruto es luego diluido con THF y agua, LiOH·H₂O es añadido y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 25 horas, donde el completamiento de la hidrólisis es monitoreada por TLC. La mezcla de reacción es concentrada al vacío para eliminar la mayor parte del THF y diluida posteriormente con cloruro de metileno. La solución resultante es lavada con HCl 1N, secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada al vacío. Para eliminar las impurezas menores y el exceso de Boc₂O, el producto bruto es purificado a través de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del disolvente desde 100% hexano → 100% EtOAc como el eluyente. Ácido (2*S*,5*R*)-*N*-Boc-2-amino-5-metil-non-8-enoico **72h** es obtenido. Para detalles adicionales de la síntesis del aminoácido precedente ver WO 00/59929.

15

20

25 Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

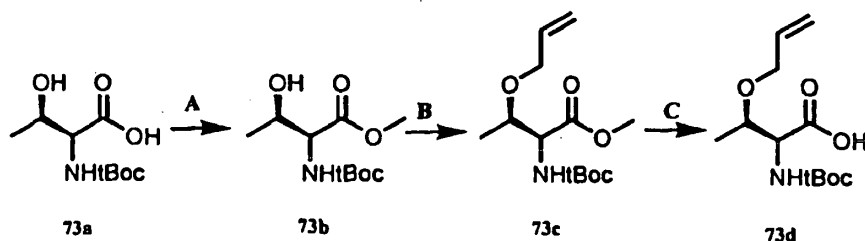
El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el ácido ((2*S*, 5*R*)-*N*-Boc-2-amino-5-metil-non-8-enoico **72h** en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** seguido por la conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en **72G** y 3-(tiofen-2-il)-1*H*-quinoxilín-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

30

Ejemplo 73. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -O-, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente. Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, R₅ = metilo, y R₆ = hidrógeno.

35



Síntesis de *N*-Boc-*O*-alil-(*L*)-treonina (73d)

73A. Boc-(*L*)-treonina **73a** es parcialmente disuelta en cloruro de metileno/metanol a 0°C. Una solución de diazometano en éter dietílico es añadida hasta la coloración amarilla, indicando la presencia de diazometano. Con la evaporación de los disolventes, el éster metílico bruto **73b** es obtenido.

40

73B. El producto intermedio **73b** es disuelto en éter dietílico anhidro, Ag₂O es añadido y tamices moleculares de 4A recientemente activados. Finalmente, alil yoduro es añadido a la mezcla de reacción y es agitada hasta reflujo. Dos porciones adicionales de alil yoduro son añadidas a la mezcla de reacción después de un periodo de 20 horas y 30 horas y la agitación es continuada durante un total de 36 horas. La mezcla es luego filtrada a través de celita y purificada por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, usando EtOAc/hexano (1:4) como el eluyente, para proporcionar el compuesto **73c**.

45

73C. El compuesto **73c** es disuelto en una mezcla de THF/MeOH/H₂O (2:1:1) y LiOH·H₂O es añadido. La solución es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, y es acidificada con HCl 1N hasta pH ~3 antes que los

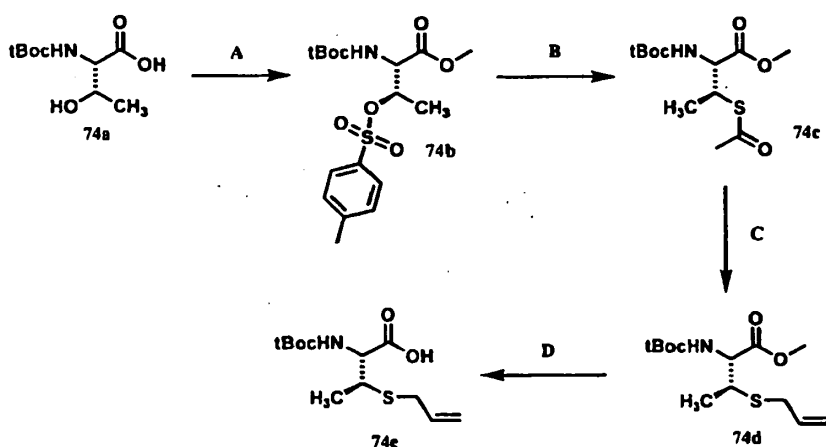
disolventes sean eliminados *al vacío*. El compuesto bruto resultante **73d** es obtenido. Para detalles adicionales de la síntesis precedente ver WO 00/59929, el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

73D. Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

5 El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando *N*-Boc-O-alil-(L)-treonina **73d** en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en **73D** y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

10 Ejemplo 74. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -S-, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, R₅ = metilo, y R₆ = hidrógeno.



Síntesis del ácido (2S, 3S)-N-Boc-2 amino-3(mercaptoalil) butanoico (74e).

15 **74A.** El compuesto **74a** es disuelto en piridina y la solución es enfriada hasta 0°C en un baño de hielo, tosil cloruro es añadido en porciones pequeñas y la mezcla de reacción es repartida entre éter dietílico y H₂O. La capa de éter es lavada adicionalmente con 0,2 N HCl y salmuera, secada sobre MgSO₄ anhidro, filtrada y concentrada hasta secarse al vacío. La purificación del material bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, usando hexano/EtOAc (gradiente desde una relación de 8:2 a 7:3) como el eluyente, conduce al aislamiento del derivado de tosil **74b**.

20 **74B.** A una solución del derivado de tosil **74b** en DMF anhidro, tioacetato de potasio es añadido y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La mayor parte del DMF es luego evaporado *al vacío* y la mezcla restante es repartida entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa es re-extraída con EtOAc, las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄ anhidro y evaporadas hasta secarse. La purificación del material bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexano/EtOAc (relación 4:1) como el eluyente, proporciona tioéster **74c**.

25 **74C.** A una solución de tioéster **74c** H₂O/EtOH (relación 3:5) y solución acuosa de 0,2M NaOH son añadidos y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Alil yoduro es luego añadido y la agitación es continuada a temperatura ambiente durante 30 min. adicionales. La mezcla de reacción es concentrada a la mitad de su volumen original y luego extraída con EtOAc. La capa acuosa es acidificada hasta pH -3 con HCl 0,5N acuoso, frío, y re-extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄ anhidro y evaporadas hasta secarse al vacío. La mezcla de reacción cruda contiene al menos cuatro productos; todos los productos son aislados después de la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, usando hexano/EtOAc (gradiente desde 9:1 a 3:1). El producto deseado **74d** es el compuesto menos polar.

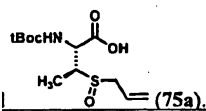
30 **74D.** Una solución del compuesto **74d** en MeOH/H₂O (3:1) es mezclada con NaOH (0,3 N) acuoso durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 1 hora a 40°C. La mezcla de reacción es acidificada con HCl 0,5 N acuoso frío, el MeOH es eliminado al vacío y la mezcla acuosa restante es extraída con EtOAc. La fase orgánica es secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta secarse en para obtener el compuesto **74e**. Para detalles adicionales de la síntesis de aminoácido **74e**, ver WO 00/59929, el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

74E. Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el ácido (2S, 3S)-N-Boc-2-amino-3-(mercaptoalil)butanoico **74e** en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

- 5 El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en **74E** y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 75. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -S(O)-, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, R₅ = metilo, y R₆ = hidrógeno.



10 Formación del aminoácido modificado

75A. El aminoácido modificado es preparado disolviendo metaperiodato de sodio (1,1 eq.) en agua y enfriado hasta 0°C en un baño de hielo seguido por la adición en forma de gotas de una solución del compuesto **75d** en dioxano. La mezcla de reacción resultante es agitada durante una hora a 0°C y 4 horas a 40°C. La mezcla de reacción es concentrada, agua es añadida, y la mezcla es extraída con cloruro de metileno dos veces. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, salmuera, secadas con MgSO₄ anhidro y concentradas *al vacío*. El éster metílico es luego reducido a través del método establecido en el Ejemplo **74D** para llegar al aminoácido modificado **75a**. Para detalles adicionales concernientes a la reacción de oxidación del azufre, ver S.A. Burrage y otros, *Tett. Lett.*, **1998**, 39, 2831-2834, el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

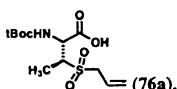
- 15

75B. Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

- 20 El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el aminoácido modificado **75a** en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

- 25 El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en **75B** y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 76. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -S(O)₂, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, R₅ = metilo, y R₆ = hidrógeno.



Formación del aminoácido modificado

- 30 **76A.** El aminoácido modificado es preparado disolviendo metaperiodato de sodio (1,1 eq.) en agua y enfriada hasta 0°C en un baño de hielo seguido por la adición en forma de gotas de una solución del compuesto **76d** en dioxano. La mezcla de reacción resultante es agitada durante una hora a 0°C y 4 horas a 40°C. La mezcla de reacción es concentrada, agua es añadida, y la mezcla es extraída con cloruro de metileno dos veces. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, salmuera, secadas con MgSO₄ anhidro y concentradas *al vacío*. El éster metílico es luego reducido a través del método establecido en el Ejemplo **74D** para llegar al aminoácido modificado **76a**. Para detalles adicionales concernientes la reacción de oxidación del azufre, ver S.A. Burrage y otros, *Tett. Lett.*, **1998**, 39, 2831-2834.

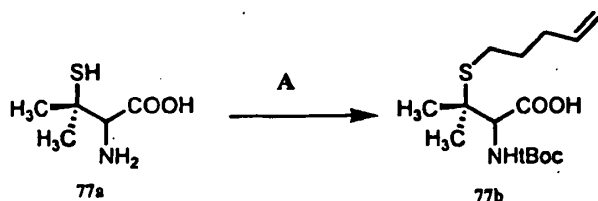
- 35

76B. Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

- 40 El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el aminoácido modificado **76a** en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

- El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en **76B** y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

- 45 Ejemplo 77. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -SCH₂CH₂-, X = Y = tiofen-3-ilo, Z = hidrógeno, j = 0, m = s = 1, y R₅ = R₆ = CH₃.



77A. Síntesis del ácido (S)-N-Boc-2-amino-3-metil-3(1-mercapto-4-butenil)butanoico(77b)

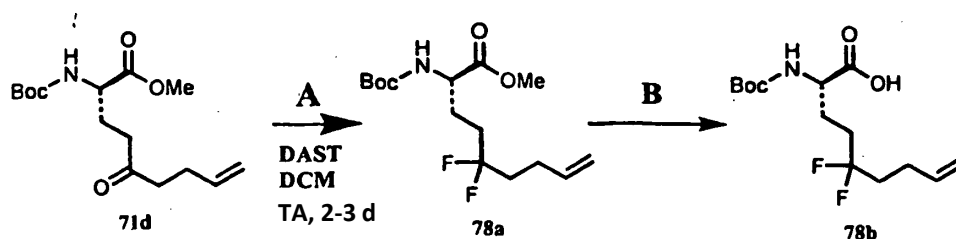
L-Penicilamina **77a** es disuelta en DMF/DMSO (5:1), posteriormente, 4-bromopenteno y CsOH·H₂O son añadidos a la mezcla y la agitación es continuada durante unas 12 horas adicionales. El DMF es posteriormente eliminado *al vacío*, la mezcla restante es diluida con 0,5 N HCl (a 0°C) para ajustar el pH a ~4-5 y luego extraída con 2 porciones de EtOAc. La fase orgánica es lavada con salmuera (2x), secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta secarse para proporcionar el ácido carboxílico bruto **77a**.

77B. Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparada usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el aminoácido modificado **77a** en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en **77B** y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 78. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = CF₂CH₂, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.



78A. Síntesis del ácido (2S)-N-Boc-amino-5-difluoro-non-8-enoico (78b).

78A. A una solución del compuesto cetona **71d** (0,30g, 1 mmol) en 5 ml DCM, DAST (Dietilaminoazufretrifluoruro, 0,2g, 1,2 eq) es añadido. La reacción es mantenida a temperatura ambiente durante un periodo de 2-3 días. El disolvente es evaporado y el residuo es purificado por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como eluyente (9:1→5:1→3:1→1:1), proporcionando el el éster metílico aislado **78a**. Para detalles adicionales concernientes a la síntesis precedente, ver Tius, Marcus A y otros, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 16; 3291-3304, el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

78B. El el éster metílico **78a** es disuelto en THF/MeOH/H₂O (2:1:1) y LiOH·H₂O es añadido.

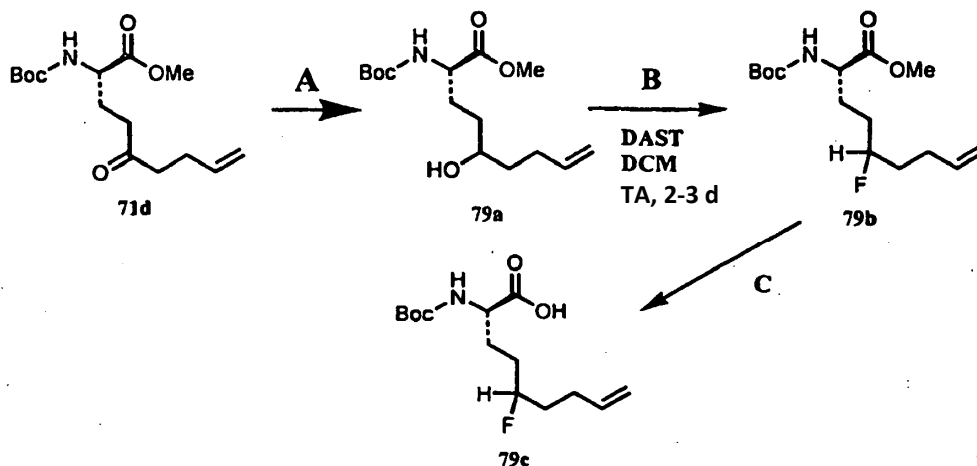
La solución es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego es acidificada con HCl 1N a pH ~ 3 antes de que los disolventes sean eliminados *al vacío* para proporcionar el ácido (2S)-N-Boc-amino-5-difluoro-non-8-enoico bruto **78b**.

78C. Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando ácido (2S)-N-Boc-amino-5-difluoro-non-8-enoico bruto **78b** en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con mesilato precursor del péptido cíclico modificado formed en **78C** y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 79. El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -CHFCH₂-, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente, Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ = hidrógeno.



5

Síntesis de (2S)-N-Boc-amino-5-fluoro-non-8-enoic ácido (79c).

79A. A una solución del compuesto cetona **71d** en 5 ml metanol, NaBH₄ (2:2 eq) es añadido. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante un periodo de 2-6 horas, y luego apagada con 1M cloruro de amonio y extraída con EtOAc (30 ml). El disolvente es evaporado y el compuesto hidroxi bruto **79a** es obtenido.

10 **79B.** El compuesto hidroxi **79a** es disuelto en 5 ml DCM al cual DAST (0,2g, 1,2 eq) es añadido y agitado a -45 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción es luego calentada hasta la temperatura ambiente y agitada durante un periodo de 2-3 días. El disolvente es evaporado y el residuo es purificado por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como eluyente (9:1→5:1→3:1→1:1), proporcionando el el éster metílico del compuesto monofluoro aislado **79b**. Para detalles adicionales concernientes a la reacción
15 precedente, ver Buist, Peter H y otros, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3891-3894, el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

79C. El el éster metílico **79b** es disuelto en THF/MeOH/H₂O (2:1:1) y LiOH•H₂O es añadido. La solución es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, y es luego acidificada con 1N HCl a pH~ 3 antes que los disolventes sean eliminados *al vacio* para proporcionar el ácido (2S)-N-Boc-amino-5-difluoro-non-8-enoico bruto **79c**.

20 79D. Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando ácido (2S)-N-Boc-amino-5-monofluoro-non-8-enoico bruto **79b** en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

25 El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en **79C** y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilín-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 80. El compuesto de la Fórmula II, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenilo, W está ausente. Z = tiofen-2-ilo, j = 3, m = s = 1, y R₅ = R₆ hidrógeno.

30 **80A.** El precursor del péptido cíclico saturado es preparado por reducción catalítica del precursor del péptido cíclico del Ejemplo 1 con Pd/C en MeOH en presencia de H₂.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico saturado formado en **80A** y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilín-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrólisis del éster etílico a través del método establecido en el Ejemplo 2.

35 Los compuestos de la presente invención exhiben potentes propiedades inhibitorias contra la proteasa NS3 VCH. El siguiente ejemplo esclarece los ensayos en los que los compuestos de la presente invención son probados para los efectos contra el VCH.

Ejemplo 81. Ensayo de la Enzima Proteasa NS3/NS4a

La actividad y la inhibición de la proteasa del VCH es ensayada usando un sustrato fluorogénico internamente apagado. Un grupo DABCIL y uno EDANS están unidos a los extremos opuestos de un péptido corto. El apagado de la fluorescencia de EDANS por el grupo DABCIL es mitigado con la escisión proteolítica. La fluorescencia fue medida con un Dispositivo Molecular Fluoromax (o equivalente) usando una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de emisión de 485 nm.

El ensayo es corrido en placas de Corning de 96 pocillos con mitad de área blanca (VWR 29444–312 [Corning 3693]) con proteasa NS3 del VCH de longitud completa 1b ligada con el cofactor NS4A (concentración final de la enzima de 1 a 15 nM). El tampón de ensayo es complementado con 10 µM del cofactor NS4A Pep 4A (Anaspec 25336 o propio, MW 1424.8). RET S1 (Ac–Asp–Glu–Asp(EDANS)–Glu–Glu–Abu–[COO]Ala–Ser–Lys–(DABCYL)–NH₂, AnaSpec 22991, MW 1548.6) es usado como el sustrato péptido fluorogénico. El tampón de ensayo contenía 50 mM Hepes a pH 7.5, 30 mM NaCl y 10 mM BME. La reacción de la enzima es seguida durante un tiempo de 30 minutos a temperatura ambiente en ausencia y presencia de inhibidores.

Los inhibidores peptídicos VCH Inh 1 (Anaspec 25345, MW 796.8) Ac–Asp–Glu–Met–Glu–Glu–Cys–OH, [–20°C] y VCH Inh 2 (Anaspec 25346, MW 913.1) Ac–Asp–Glu–Dif–Cha–Cys–OH, fueron usados como compuestos de referencia.

Los valores IC₅₀ fueron calculados usando XLFit en ActivityBase (IDBS) usando la ecuación 205:

$$y=A+(B-A)/(1+((C/x)^D))$$

Ejemplo 82. Ensayo del replicón basado en células

La cuantificación del replicón de ARN del VCH en líneas celulares (Ensayo basado en células del VCH)

Las líneas celulares, incluyendo la Huh–11–7 o la Huh 9–13, que albergan replicones del VCH (Lohmann, y otros Science 285:110–113, 1999) son sembradas a 5×10³ células/pocillos en placas de 96 pocillos y el medio alimentado que contiene DMEM (alta glucosa), 10% suero fetal de ternero, penicilina–estreptomina y aminoácidos no esenciales. Las células son incubadas en una incubadora de 5% CO₂ a 37 °C. Al final del período de incubación, el ARN total es extraído y purificado a partir de las células usando el Kit Qiagen Rneasy 96 (Catalog No. 74182). Para amplificar el ARN VCH de manera que pueda ser detectado suficiente material por una sonda específica VCH (abajo), los cebadores específicos para VCH (abajo) median tanto la transcripción inversa del ARN VCH como la amplificación del ADNc mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando el Kit de Mezcla Maestra PCR–RT de Un Paso TaqMan (Applied Biosystems catalog no. 4309169). Las secuencias de nucleótidos de los cebadores PCR–RT, que son localizadas en la región NS5B del genoma del VCH, son las siguientes:

Cebador Forward VCH "RBNS5bfor"

5'GCTGCGGCCTGTCGAGCT:

Cebador Inverso VCH "RBNS5Brev":

5'CAAGGTCGTCTCCGCATAC

La detección del producto PCR–RT fue llevada a cabo usando el Sistema de Detección de Secuencias (SDS) Prism 7700 de Applied Biosystems (ABI) que detecta la fluorescencia que es emitida cuando la sonda, la cual es etiquetada con un tinte reportero de fluorescencia y un tinte de apagado, es procesada durante la reacción PCR. El incremento en la cantidad de fluorescencia es medido durante cada ciclo de PCR y refleja el incremento en la cantidad del producto PCR–RT. Específicamente, la cuantificación se basa en el ciclo umbral, donde el gráfico de amplificación cruza un umbral de fluorescencia definido. La comparación de los ciclos umbrales de la muestra con un estándar conocido proporciona una medición altamente sensible de la concentración patrón relativa en diferentes muestras (ABI User Bulletin #2 Diciembre 11, 1997). La información es analizada usando el programa del SDS ABI versión 1.7. La concentración patrón relativa pueden ser convertida en números de copia de ARN empleando una curva estándar de estándares de ARN VCH con número de copia conocido (ABI User Bulletin #2 Diciembre 11, 1997).

El producto PCR–RT fue detectado usando la siguiente sonda etiquetada:

5' FAM–CGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCT–TAMRA

FAM= Tinte reportero de fluorescencia.

TAMRA:= Tinte de apagado.

La reacción de RT es realizada a 48°C durante 30 minutos seguido por la PCR. Los parámetros del variador térmico usados para la reacción PCR en el Sistema de Detección de Secuencia ABI Prism 7700 fueron: un ciclo a 95°C, 10

minutos seguido por 35 ciclos cada uno de los cuales incluyendo una incubación a 95 °C durante 15 segundos y una segunda incubación a 60°C durante 1 minuto.

Para normalizar los datos a una molécula de control interno dentro del ARN celular, la PCR-RT es realizada en la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) del ARN mensajero celular. El número de copia GAPDH es muy estable en las líneas celulares usadas. La PCR-RT GAPDH es realizada en la misma muestra de ARN exacta de la cual el número de copia del VCH es determinado. Los cebadores y sondas GAPDH, así como los estándares con los cuales se determina el número de copia, son contenidos en el Kit de Ensayo TaqMan ABI Pre-Desarrollado (catalog no. 4310884E). La relación del ARN del VCH/GAPDH es usada para calcular la actividad de los compuestos evaluados para la inhibición de la replicación del RNA del VCH.

10 **Actividad de los compuestos como inhibidores de la replicación del VCH (Ensayo basado en células) en replicón que contiene líneas celulares Huh-7**

El efecto de un compuesto anti-viral específico en los niveles de ARN del replicón del VCH en las células Huh-11-7 o 9-13 fue determinado comparando la cantidad de ARN del VCH normalizado para GAPDH (por ejemplo, la relación VCH/GAPDH) en las células expuestas al compuesto versus las células expuestas para los controles de 0% inhibición y de 100% de inhibición. Específicamente, las células fueron sembradas a 5×10^3 células/pocillos en una placa de 96 pocillos y fueron incubadas con: 1) medio que contiene 1% DMSO (control 0% inhibición), 2) 100 unidades internacionales, IU/ml Interferón-alfa 2b en medio/1%DMSO ó 3) medio/1%DMSO que contiene una concentración fija del compuesto. Las placas de 96 pocillos como se describió anteriormente fueron luego incubadas a 37 °C durante 3 días (ensayo de clasificación primario) ó 4 días (determinación IC50). El por ciento de inhibición fue definido como:

$$\% \text{ Inhibición} = [100 - ((S - C2) / (C1 - C2))] \times 100$$

donde

S= la relación del número de copia ARN VCH/número de copia ARN GAPDH en la muestra;

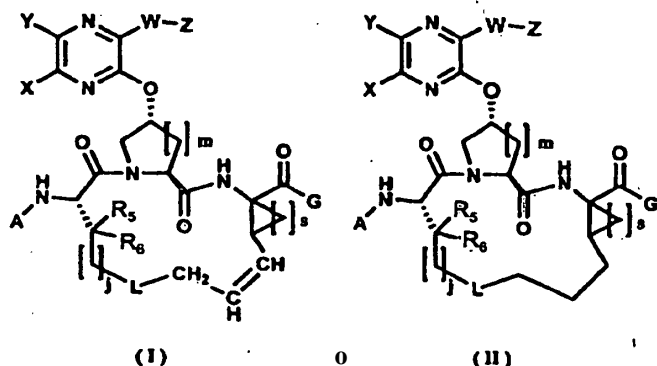
25 C1= la relación del número de copia ARN VCH/ número de copia ARN GAPDH en el control 0% inhibición (medio/1%DMSO); y

C2= la relación del número de copia ARN VCH/número de copia ARN GAPDH en el control 100% inhibición (100 IU/ml Interferón-alfa 2b).

La curva dosis-respuesta del inhibidor fue generada añadiendo el compuesto en diluciones de tres veces en serie a lo largo de tres logs a los pocillos comenzando con la concentración más alta de un compuesto específico a 10uM y terminando con la concentración más baja de 0,01uM. Una serie de dilución adicional (1uM hasta 0,001uM por ejemplo) fue realizada si el valor IC50 no estaba en el rango lineal de la curva. El IC50 fue determinado en base al programa ActivityBase IDBS usando Microsoft Excel "XL Fit" en el cual A = valor 100% inhibición (100IU/ml Interferón-alfa 2b), B= valor control 0% inhibición (medio/1%DMSO) y C= punto medio de la curva definido como $C = (B - A/2) + A$. Los valores A, B y C son expresados como la relación de ARN VCH /ARN GAPDH determinado para cada muestra en cada pocillo de una placa de 96 pocillos como se describió anteriormente. Para cada placa el promedio de 4 pocillos fue usado para definir los valores de 100% y 0% de inhibición.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo:



5 A es independientemente seleccionado de hidrógeno; $-(C=O)-O-R_1$, $-(C=O)-R_2$, $-(C=O)-NH-R_2$, $-(C=S)-NH-R_2$, o $-S(O)_2-R_2$;

G es independientemente seleccionado de $-OH$, $-O-(\text{alquilo de } C_1-C_{12})$, $-NHS(O)_2-R_1$, $-(C=O)-R_2$; $-(C=O)-O-R_1$, o $-(C=O)-NH-R_2$;

L está ausente;

10 X y Y tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un resto cíclico seleccionado de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

W está ausente, o es independientemente seleccionado de $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-C(O)NR_1-$ o $-NR_1-$;

Z es independientemente seleccionado de hidrógeno; $-CN$, $-SCN$, $-NCO$, $-NCS$, $-NHNH_2$, $-N_3$, halógeno, $-R_4$, $-$ cicloalquilo de C_3-C_{12} , $-$ cicloalquilo de C_3-C_{12} sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido;

15 Cada R_1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 sustituido, alqueno de C_2-C_6 , alqueno de C_2-C_6 sustituido, alquino de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 sustituido, cicloalquilo de C_3-C_{12} , cicloalquilo de C_3-C_{12} sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

20 Cada R_2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 sustituido, alqueno de C_2-C_6 , alqueno de C_2-C_6 sustituido, alquino de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 sustituido, cicloalquilo de C_3-C_{12} , cicloalquilo de C_3-C_{12} sustituido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

Cada R_4 es independientemente seleccionado de:

25 (i) $-$ alquilo de C_1-C_6 que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

(ii) $-$ alqueno de C_2-C_6 que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; o

30 (iii) $-$ alquino de C_2-C_6 que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno hidrógeno;

$j = 3$;

$m = 1$; y

$s = 1$.

35 2. Composición farmacéutica que comprende una cantidad viralmente efectiva anti-hepatitis C de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, para uso en el tratamiento de una infección viral por hepatitis C en un sujeto.

5 4. Composición farmacéutica según la reivindicación para uso según la reivindicación 3, comprendiendo el tratamiento suministrar una cantidad de la composición farmacéutica según la reivindicación 2 inhibidora de la NS3 proteasa viral de la hepatitis C.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 para uso según la reivindicación 3, comprendiendo el tratamiento además administrar concurrentemente un agente anti-virus de la hepatitis C adicional.

10 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 para uso según la reivindicación 5, en la que dicho agente anti-virus de la hepatitis C adicional se selecciona del grupo que consiste en: α -interferón, β -interferón, ribavarina, y adamantina.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 para uso según la reivindicación 5, en la que dicho agente anti-virus de la hepatitis C adicional es un inhibidor de helicasa, polimerasa, metaloproteasa, o IRES del virus de la hepatitis C.

15