

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 660**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2008 E 08708826 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2118091**

54 Título: **Inhibidores del VHC macrocíclicos sustituidos con pirimidina**

30 Prioridad:

08.02.2007 EP 07102005

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (50.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE y
MEDIVIR AB (50.0%)**

72 Inventor/es:

**RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;
BELFRAGE, ANNA KARIN GERTRUD LINNEA;
CLASSON, BJÖRN OLOF;
LINDQUIST, KARIN CHARLOTTA;
NILSSON, KARL MAGNUS;
ROSENQUIST, ÅSA ANNICA KRISTINA;
SAMUELSSON, BENGT BERTIL y
WÄHLING, HORST JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 541 660 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del VHC macrocíclicos sustituidos con pirimidina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibidora sobre la serina proteasa NS3 del VHC. Adicionalmente se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos como principios activos, así como a procesos de preparación de estos compuestos y composiciones.

10

Antecedentes de la invención

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

Tras la infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrolla hepatitis crónica debido a que el VHC se replica preferentemente en los hepatocitos, pero no es directamente citopático. En particular, la falta de una respuesta vigorosa de los linfocitos T y la alta propensión del virus a mutar parecen promover una alta tasa de infección crónica. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis hepática, que conduce a la cirrosis, enfermedad hepática terminal, y al HCC (carcinoma hepatocelular), convirtiéndose en la principal causa de trasplantes de hígado.

35

Hay 6 genotipos principales de VHC y más de 50 subtipos, que están distribuidos geográficamente de manera diferente. El VHC de tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y EE.UU. La extensa heterogeneidad genética del VHC tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, lo que quizás explique las dificultades en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a la terapia actual.

40

La transmisión del VHC puede ocurrir a través del contacto con sangre o productos sanguíneos contaminados, por ejemplo, tras la transfusión sanguínea o el uso de fármacos intravenosos. La introducción de los ensayos de diagnóstico usados en los análisis de sangre ha dado lugar a una tendencia a la baja en la incidencia del VHC tras las transfusiones. Sin embargo, dada la lenta progresión de la enfermedad hepática terminal, las infecciones existentes seguirán presentando una carga médica y económica seria durante décadas.

45

Las terapias para el VHC actuales se basan en el interferón- α (IFN- α) (pegilado) en combinación con la ribavirina. Esta terapia de combinación produce una respuesta virológica sostenida en más del 40 % de los pacientes infectados por el virus de genotipo 1 y aproximadamente el 80 % de los infectados por los genotipos 2 y 3. Junto a la eficacia limitada en el VHC de tipo 1, esta terapia de combinación tiene importantes efectos secundarios y es mal tolerada en muchos pacientes. Los principales efectos secundarios incluyen síntomas gripales, alteraciones hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos más eficaces, convenientes y mejor tolerados.

55

Se ha desvelado una serie de inhibidores de la proteasa del VHC similares en la literatura académica y de patentes. La administración sostenida de inhibidores de la proteasa de VHC generalmente conduce a la selección de mutantes del VHC resistentes, los denominados mutantes de escape del fármaco. Estos tienen mutaciones características en el genoma de la proteasa del VHC, en particular, D168V, D168Y y/o A165S. Por consiguiente, existe la necesidad de fármacos adicionales con patrones de resistencia diferentes para proporcionar a los pacientes cuyo tratamiento ha fracasado opciones de tratamiento. Dichos fármacos pueden encontrar uso en la terapia de combinación, que se espera que se convierta en la norma en el futuro, incluso para un tratamiento de primera línea.

60

La experiencia con los fármacos contra el VIH, en particular, con los inhibidores de la proteasa del VIH, ha enseñado que las farmacocinéticas subóptimas y las pautas de dosificación complejas producen rápidamente faltas de cumplimiento inadvertidas. A su vez, esto significa que la concentración valle a las 24 horas (concentración mínima

65

en plasma) para los respectivos fármacos en una pauta de VIH, con frecuencia, cae por debajo del umbral de la CI_{90} o DE_{90} durante gran parte del día. Se considera que un nivel valle a las 24 horas de al menos la CI_{50} , y de manera más realista, la CI_{90} o DE_{90} , es esencial para ralentizar el desarrollo de mutantes de escape del fármaco.

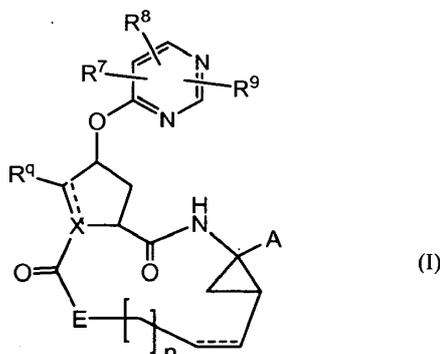
5 El logro de la farmacocinética y el metabolismo de los fármacos necesarios para permitir dichos niveles valle suponen un exigente desafío para el diseño de fármacos. Los inhibidores de la proteasa del VHC conocidos, con múltiples enlaces peptídicos, plantean obstáculos farmacocinéticos adicionales a las pautas de dosificación eficaces.

10 Existe la necesidad de inhibidores del VHC que puedan superar las desventajas de la terapia del VHC actual tales como los efectos secundarios, la eficacia limitada, la aparición de resistencia y los incumplimientos del tratamiento.

15 La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del VHC que muestran al menos una propiedad mejorada en comparación con los compuestos de la técnica anterior. En particular, los inhibidores de la presente invención son superiores en una o más de las siguientes propiedades farmacológicas relacionadas, es decir, la fuerza, la reducción de la citotoxicidad, la mejora de la farmacocinética, la mejora del perfil de resistencia, la dosificación aceptable y la cantidad de píldoras. Los inhibidores del VHC de la presente invención son particularmente atractivos debido a su buena actividad frente a las cepas mutantes del VHC.

20 Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del VHC, que se pueden representar mediante la fórmula



25 incluyendo un estereoisómero de los mismos,

en la que

A es $-C(=O)OR^1$, $-C(=O)-NH-SO_2-R^2$, $-C(=O)C(=O)NR^{3a}R^{3b}$, $-C(=O)-NH-SO_2-NR^{3a}R^{3b}$, $-C(=O)NH-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, o $-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$

30 en la que;

R^1 es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , arilo o con Het;

R^2 es arilo; Het; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , arilo o con Het;

35 cada R^{3a} y R^{3b} independientemente es hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxi, halo, cicloalquilo C_{3-7} , arilo o con Het; arilo; alqueno C_{2-6} ; Het; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; o R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo Het¹; y R^{3a} puede ser también alcoxi C_{1-6} ;

40 R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} o arilo;

R^{4b} es $R^{4b'}$, $OR^{4b'}$ o $NHR^{4b'}$;

$R^{4b'}$ es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} o con arilo;

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

45 R^q es hidrógeno, o cuando X es C o CH, R^q también puede ser alquilo C_{1-6} ;

E es NR^5 o cuando X es N entonces E es NR^5 o $CR^{6a}R^{6b}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{6a} y R^{6b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-7} ;

50 n es 3, 4, 5 o 6;

cada línea de puntos ----- representa independientemente un doble enlace opcional;

R^7 y R^8 independientemente son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , $-NR^aR^b$, hidroxi, halo, cicloalquilo C_{3-7} o con arilo; cicloalquilo C_{3-7} ; arilo; Het; alqueno C_{2-6} ; alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; arilo; Het-O-; hidroxi; ciano; halo; polihalo-alquilo C_{1-6} ; $-NR^aR^b$; y R^7 puede ser también hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^a es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆;

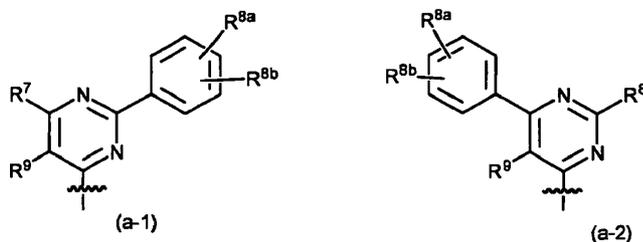
R^b es H; cicloalquilo C₃₋₇; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇ o arilo; o Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman Het¹;

5 cada arilo independientemente es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o dialquil C₁₋₆-amino, azido, mercapto, alquiltio C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y Het¹;

10 cada Het es independientemente un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono o dialquilamino C₁₋₂, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, Het¹;

15 cada Het¹ es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-carbonil-piperazinilo y morfolinilo y en la que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆;

20 o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que el radical pirimidinilo es:



en las que R⁷ y R⁸ son independientemente fenilo o alcoxi C₁₋₆, por ejemplo metoxi;

25 R⁹ es hidrógeno; R^{8a} o R^{8b} es un sustituyente opcional de arilo, como se ha especificado anteriormente, en particular R^{8a} o R^{8b} es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, por ejemplo metoxi o halo, por ejemplo flúor o cloro.

La invención también se refiere a métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), así como el uso de los intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

30 La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se*, y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, un solvato de adición farmacéuticamente aceptable y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso como un medicamento. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente para la administración a un sujeto que padece infección por VHC. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos anteriormente mencionados con otros agentes contra el VHC.

40 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del VHC. Se desvela un método de inhibición de la replicación del VHC en un animal de sangre caliente, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

45 Descripción detallada de la invención

Como se usa anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, se aplican las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

50 Como se usa en el presente documento "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "alquilo C₁₋₆" incluye radicales alquilo C₁₋₄ y los homólogos superiores de los mismos que tienen 5 o 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-pentilo, y similares. De interés entre alquilo C₁₋₆ es alquilo C₁₋₄.

El término "alqueno C₂₋₆" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen enlaces saturados carbono-carbono y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos

de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. De interés entre alqueno C_{2-6} es alqueno C_{2-4} .

5 Cicloalquilo C_{3-7} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcoxi C_{1-6} significa alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} es como se ha definido anteriormente y está unido a un átomo de oxígeno, es decir -O-alquilo C_{1-6} . De interés entre alcoxi C_{1-6} son metoxi, etoxi y propoxi.

10 El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo, en particular flúor o cloro.

15 El término "polihaloalquilo C_{1-6} " como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihaloalcoxi C_{1-6} , se define como alquilo C_{1-6} mono- o polihalo sustituido, en particular alquilo C_{1-6} sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más átomos halo, tales como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo. También se incluyen grupos perfluoroalquilo C_{1-6} , que son grupo alquilo C_{1-6} en los que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, por ejemplo pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo en la definición de polihaloalquilo C_{1-6} , los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

20 Como se ha usado anteriormente en el presente documento, el término (=O) u oxo forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre. Cuando un anillo o sistema anular está sustituido con un grupo oxo, el átomo de carbono al que oxo está unido es un carbono saturado.

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

35 Cada uno de los radicales Het mencionado en este y el siguiente párrafo puede estar opcionalmente sustituido con el número y el tipo de sustituyentes mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I). Algunos de los radicales Het mencionado en este y el siguiente párrafo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo. Dichos anillos hidroxilo sustituidos pueden aparecer como sus formas tautoméricas llevando grupo ceto. Por ejemplo, un resto 3-hidroxipiridazina puede aparecer en su forma tautomérica 2H-piridazin-3-ona. Cuando Het es piperazinilo, preferiblemente está sustituido en su posición 4 por un sustituyente unido al 4-nitrógeno con un átomo de carbono, por ejemplo 4-alquilo C_{1-6} , 4-polihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} .

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

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

55 Cabe apreciarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar en cualquier parte en dicho resto siempre que sea químicamente estable.

Los radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

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

65 Siempre que se use en lo sucesivo en el presente documento, la expresión "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o expresiones similares, pretende incluir los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, y formas estereoquímicamente isoméricas. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificado en el presente

documento, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las posibles formas estereoisoméricas de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isoméricas. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa en el presente documento, definen todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero teniendo estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I).

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

15 A menos que se mencione o se indique otra cosa, la configuración química de un compuesto incluye la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención tanto en forma pura como mixta entre sí, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

20 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios que se mencionan en el presente documento se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos el 80 % (es decir un 90 % mínimo de un isómero y un 10 % máximo de los demás isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico del 100 % (es decir 100 % de un isómero y ninguno del otro), más en particular, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico del 90 % hasta el 100 %, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico del 94 % hasta el 100 % y mucho más en particular que tienen un exceso estereoisomérico del 97 % hasta el 100 %. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse de un modo similar, pero entonces teniendo en consideración el exceso enantiomérico, y el exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

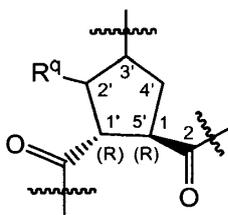
35 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios de esta invención pueden obtenerse por la aplicación procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse entre sí por la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Los ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canforsulfónico. Como alternativa, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando cromatografía estacionaria en fase quiral. dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetiza por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

45 Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado mediante métodos convencionales. Los métodos de separación física apropiada que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

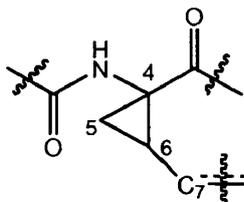
50 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, y los intermedios usados en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente. Un experto en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de dichos compuestos usando métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

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

60 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sales de adición de ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas de los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir ácido hidroxil-butanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares. Por el contrario, dichas formas de sales pueden convertirse por tratamiento con una base



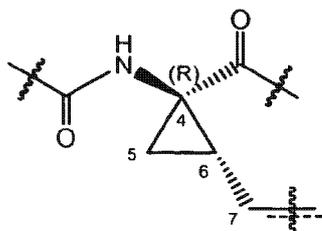
Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo como se representa en el fragmento estructural a continuación:



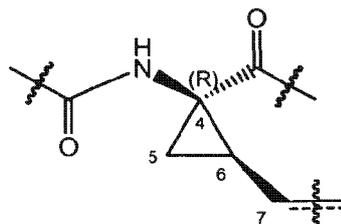
5

en la que C₇ representa el carbono en la posición 7 y carbonos en la posición 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo ciclopropano. La presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mezclas de diastereómeros, tales como los diastereómeros de compuestos de fórmula (I), en la que el carbono en la posición 7 está configurado cis con respecto al carbonilo o cis con respecto a la amida como se muestra a continuación.

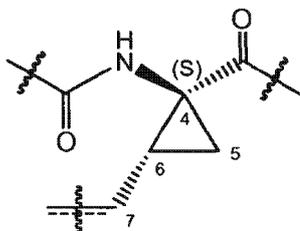
10



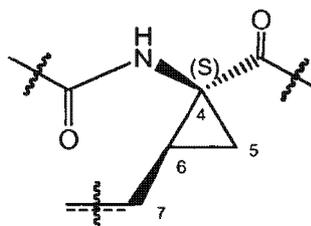
C7 cis a carbonilo



C7 cis a amida



C7 cis a carbonilo



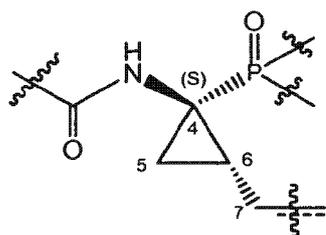
C7 cis a amida

15

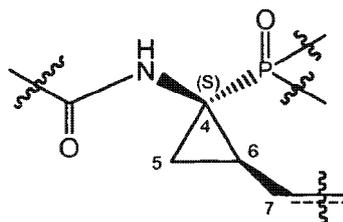
Una realización se refiere a compuestos de fórmula I en la que el carbono en la posición 7 se configura cis con respecto al carbonilo. Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que en la configuración en el carbono en la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) en la que el carbono en la posición 7 se configura cis con respecto al carbonilo y en el que la configuración en el carbono en la posición 4 es R.

20

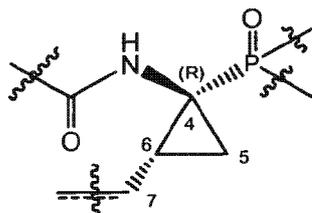
De acuerdo con una realización, el grupo ciclopropilo (C₄-C₅-C₆) está unido a un grupo A que es un grupo fosfonato - P(=O)(OR^{4a})(R^{4b}). De acuerdo con esta realización, el carbono en la posición 7 se configura en una relación cis con respecto al fosfonato o a la amida como se presenta en el fragmento estructural a continuación:



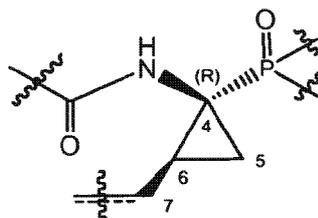
C7 cis a fosfonato



C7 cis a amida



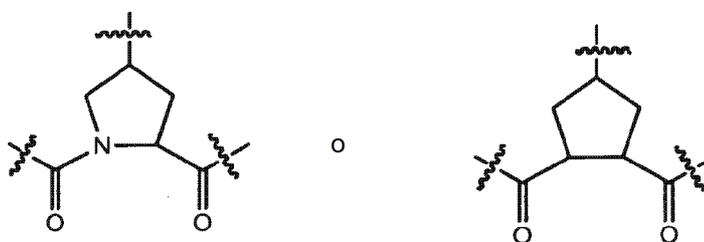
C7 cis a fosfonato



C7 cis a amida

5 Una realización se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el carbono en la posición 7 se configura cis con respecto al fosfonato. Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que la configuración en el carbono en la posición 4 es S. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el carbono en la posición 7 se configura cis con respecto al fosfonato y en la que la configuración en el carbono en la posición 4 es S.

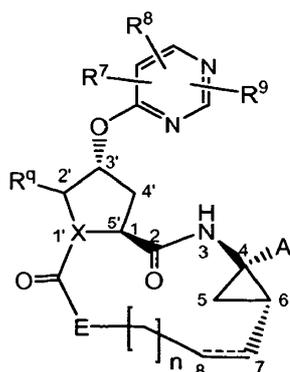
10 Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir un resto prolina es decir X es N, o un residuo ciclopentilo o ciclopentenilo, es decir X es CH o C respectivamente. De acuerdo con una realización de esta invención, los compuestos comprenden las estructuras parciales:



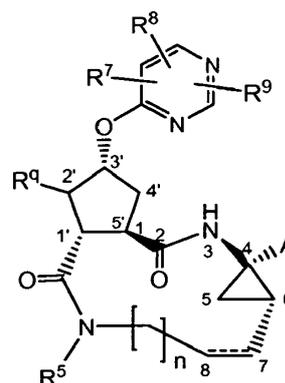
15 Las realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en la que R^q es metilo, E es NR⁵, X es CR₂ y R_z forma un doble enlace con el carbono que porta R^q.

20 Se prefieren los compuestos de fórmula (I), en la que el sustituyente en la posición 1 (o 5') y el sustituyente de pirimidina unido a éter en la posición 3' están en una configuración trans. De particular interés son los compuestos de fórmula (I), en la que en posición 1 tiene la configuración correspondiente a L-prolina y el sustituyente pirimidina unido a éter en la posición 3' está en una configuración trans con respecto a la posición 1.

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



(I-a)



(I-b)

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

- 5 (a) R^9 es hidrógeno;
 (b) X es nitrógeno;
 (c) E es NR^5 ;
 (d) un doble enlace está presente entre los átomos de carbono 7 y 8.

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

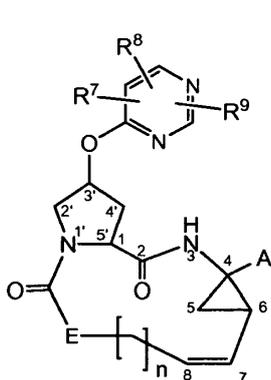
- (a) R^9 es hidrógeno;
 (b) X es nitrógeno;
 (c) E es $CR^{6a}R^{6b}$;
 15 (d) un doble enlace está presente entre los átomos de carbono 7 y 8.

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

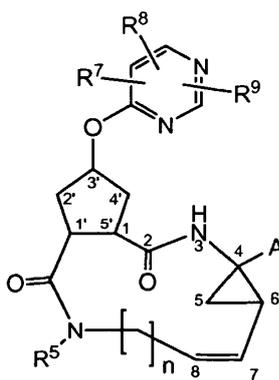
- 20 (a) R^9 es hidrógeno;
 (b) X es CH_2 ;
 (c) E es NR^5 , en la que R^5 es como se ha definido anteriormente, particularmente R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 (d) un doble enlace está presente entre los átomos de carbono 7 y 8.

Los subgrupos particulares de compuestos de fórmula (I) son aquellos representados por las fórmulas estructurales (I-c), (I-d) e (I-e) a continuación:

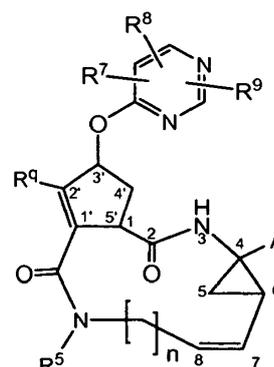
- 25



(I-c)



(I-d)



(I-e)

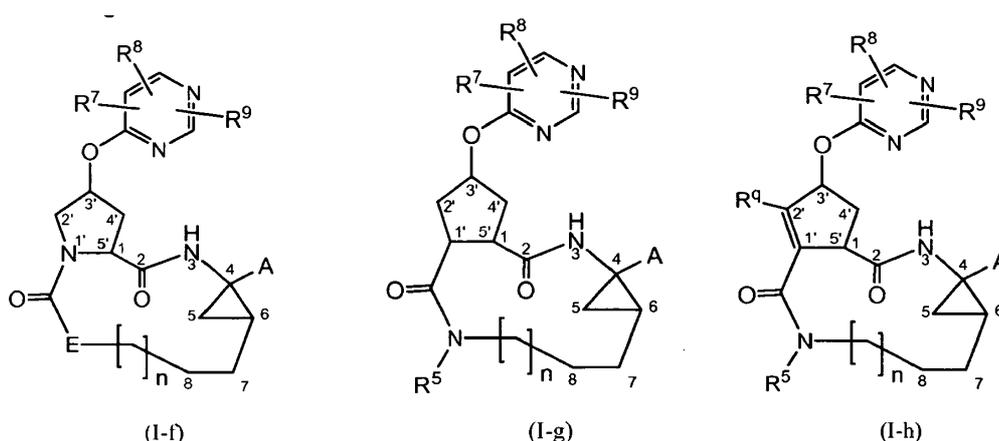
Entre los compuestos de fórmula (I-c), (I-d) y (I-e), aquellos que tienen la configuración estereoquímica mostrada en las fórmulas (I-a), y (I-b), respectivamente, son de particular interés.

- 30

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

- 35

Otros subgrupos particulares de compuestos de fórmula (I) son aquellos representados por las siguientes fórmulas estructurales:



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

En (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), cuando sea aplicable, A, E, X, n, R^q, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se especifican en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en el presente documento.

Debe apreciarse que los subgrupos que se han definido anteriormente de compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) o (I-e), así como cualquier otro subgrupo definido en el presente documento, pretenden también comprender cualquier *N*-óxido, sal de adición y formas estereoquímicamente isoméricas de dichos compuestos.

Cuando n es 2, el resto -CH₂- entre corchetes por "n" corresponde a etanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 3, el resto -CH₂- entre corchetes por "n" corresponde a propanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 4, el resto -CH₂- entre corchetes por "n" corresponde a butanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 5, el resto -CH₂- entre corchetes por "n" corresponde a pentanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 6, el resto -CH₂- entre corchetes por "n" corresponde a hexanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Los subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que n es 4 o 5.

Son realizaciones de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en la que A es -C(=O)OR¹ en particular, en la que R¹ es alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo o terc-butilo, y mucho más preferiblemente, en la que R¹ es hidrógeno.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en la que A es -C(=O)-NH-SO₂R², en particular en la que R² es cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o un grupo Het, por ejemplo tiazolilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, tales como uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo y halo, o en particular con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo, flúor y cloro. Por ejemplo, R² puede ser 1-metilciclopropilo.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en la que A es -C(=O)C(=O)NR^{3a}R^{3b}, en particular en la que R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con arilo y alqueno C₂₋₆. En una realización, uno de R^{3a} y R^{3b} es hidrógeno y el otro es 3-propenilo, ciclopropilmetilo o ciclopropilo. En una realización más, R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en la que A es -C(=O)-NH-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b}), en particular en la que R^{4a} es alquilo C₁₋₆, especialmente etilo o isopropilo y R^{4b} es OR^{4b'} y R^{4b'} es alquilo C₁₋₆, tales como etilo o isopropilo.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en la que A es -P(=O)(OR^{4a})(R^{4b}), en particular en la que R^{4a} es alquilo C₁₋₆, especialmente etilo o isopropilo y R^{4b} es OR^{4b'} y R^{4b'} es alquilo C₁₋₆, especialmente etilo o isopropilo.

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en la que
 (a) R⁵ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₇
 (b) R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

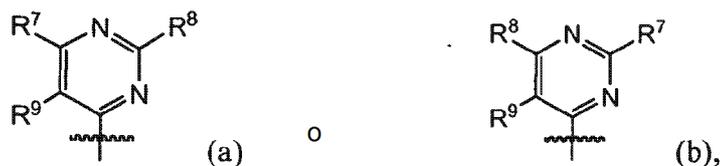
(c) R⁵ es hidrógeno.

Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

Aún una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula (I), (I-e) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en la que R^{6a} y R^{6b} independientemente son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo. Preferiblemente R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} es metilo, o más preferiblemente R^{6a} y R^{6b} son los dos hidrógeno.

Aún una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en la que cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, o con arilo; arilo; Het; alqueno C₂₋₆; alcoxi C₁₋₆; arilo; Het-O-; hidroxilo; ciano; halo; y -NR^aR^b; y R⁷ pueden ser hidrógeno; o en la que cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ o arilo; arilo; Het; alqueno C₂₋₆; alcoxi C₁₋₆; arilo; Het-O-; hidroxilo; ciano; halo; -NR^aR^b; y R⁷ puede ser hidrógeno; o en la que cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ o arilo; arilo; piridilo; alcoxi C₁₋₆; arilo; piridil-O-; o -NR^aR^b; en la que cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o el grupo -NR^aR^b es Het¹; y R⁷ puede ser hidrógeno; o en la que cada uno de R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆; arilo; y -NR^aR^b; en la que cada uno de R^a y R^b independientemente son hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o el grupo -NR^aR^b es morfolinilo; y R⁷ puede ser hidrógeno. Los subgrupos particulares de compuestos de esta realización son aquellos en los que R⁹ es hidrógeno.

Una realización particular de los compuestos de referencia de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, es en la que el resto pirimidinilo unido a éter tiene la siguiente estructura:



en la que R⁷, R⁸ y R⁹ son como se ha especificado anteriormente.

En esta realización, los siguientes subgrupos adicionales de compuestos (I), o cualquier subgrupo de los mismos, son de interés: es decir aquellos en los que se aplica una o más de las siguientes definiciones:

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, particularmente hidrógeno o metilo; o R⁹ es hidrógeno;

R⁷ y R⁸ independientemente son alquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, amino, mono o dialquilo C₁₋₆-amino, arilo, Het o Het¹; en particular en la que arilo, Het o Het¹ es piridilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, fenilo, piperidinilo o morfolinilo; en la que dicho piridilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, amino, y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; o con uno o dos, o con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, halo y alcoxi C₁₋₆, o seleccionado entre metoxi, cloro o flúor; y en la que dicho piperidinilo o morfolinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₆; y en la que R⁷ puede ser también hidrógeno.

Los grupos particulares en esta realización son aquellos en los que en los grupos (a) o (b) se aplica una o más de las siguientes definiciones:

R⁷ y R⁸ independientemente son halo (por ejemplo, cloro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi o isopropoxi), morfolinilo, piperidinilo, amino, mono o dialquilamino C₁₋₆; o R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi o isopropoxi), morfolinilo, mono o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino o i.propilamino); y los que R⁷ puede ser también hidrógeno; R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, particularmente hidrógeno o metilo; o R⁹ es hidrógeno.

Los subgrupos particulares en esta realización son aquellos en los que en los grupos (a) o (b) se aplica una o más de las siguientes definiciones:

R⁷ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; morfolinilo; piperidinilo; fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, o con alcoxi C₁₋₆; amino; mono o dialquilamino C₁₋₆; o R⁷ es hidrógeno; alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi o isopropoxi); morfolinilo; fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆; mono o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino o i.propilamino);

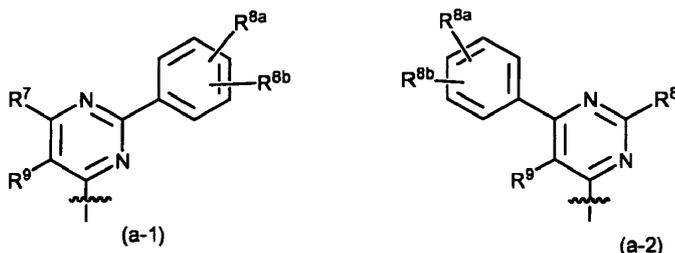
R⁸ es alquilo C₁₋₆, fenilo, morfolinilo, mono o dialquilamino C₁₋₆; o R⁸ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, t-butilo), fenilo, morfolinilo, mono o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino o i.propilamino).

Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos, en la que los sustituyentes R⁷ y R⁸ en los grupos (a) o (b) se seleccionan independientemente entre arilo, Het, -O-arilo, -O-Het,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o con Het. Arilo y Het en las definiciones anteriores, en particular, pueden estar opcionalmente sustituidos fenilo, piridilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido como se ha especificado anteriormente, en particular para R⁷ y R⁸ que son fenilo, piridilo, pirazolilo o tiazolilo, con metoxi, cloro o flúor.

5 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos, en la que los sustituyentes R⁷ y R⁸ son independientemente alquilo C₁₋₆, por ejemplo terc-butilo o alcoxi C₁₋₆, por ejemplo metoxi, o en la que R⁸ es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituidos.

10 Una realización de la invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, son aquellos en los que el radical pirimidinilo (a) o (b) es:

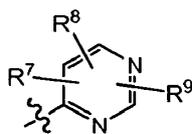


15 en las que R⁷ y R⁸ son independientemente fenilo o alcoxi C₁₋₆, por ejemplo metoxi; R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en particular R⁹ es hidrógeno o metilo; o R⁹ es hidrógeno; R^{8a} o R^{8b} es un sustituyente opcional de arilo, como se ha especificado anteriormente, en particular R^{8a} o R^{8b} es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, por ejemplo metoxi o halo, por ejemplo flúor o cloro. Cuando uno de R^{8a} o R^{8b} es distinto de hidrógeno, en particular puede estar sustituido en la posición para del anillo fenilo.

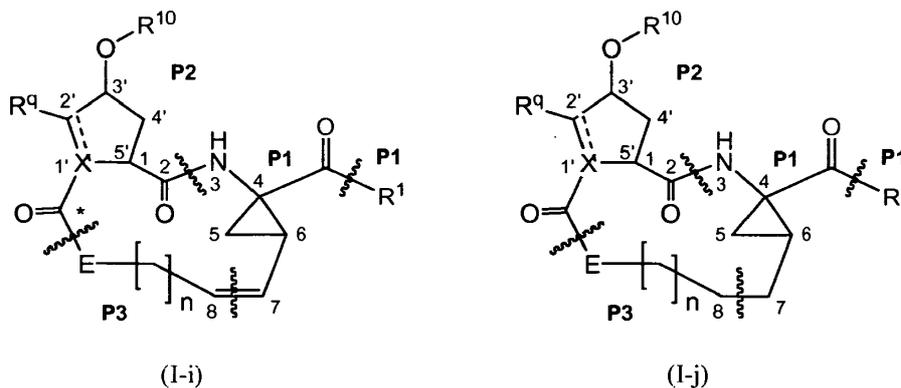
20 Los compuestos de fórmula (I) consisten en tres componentes básicos P1, P2, P3. El componente básico P1 contiene adicionalmente una cola de P1'. El grupo carbonilo marcado con un asterisco en el compuesto (I-c) a continuación puede ser parte del componente básico P2 o del componente básico P3. Por razones de química, el componente básico P2 de los compuestos de fórmula (I), en la que X es C, incorpora el grupo carbonilo unido a la posición 1'.

25 La unión de los componentes básicos P1 con P2, P2 con P3, y P1 con P1' (cuando R¹ es -NH-SO₂R²) implica formar un enlace amida. La unión de los componentes P1 y P3 implica la formación de un doble enlace. La unión de los componentes básicos P1, P2 y P3 para preparar los compuestos (I-i) o (I-j) puede hacerse en cualquier secuencia dada. Una de las etapas implica una ciclación por la que se forma el macrociclo.

En la siguiente descripción, la representación de compuestos y los esquemas de reacción, R¹⁰ representa el grupo pirimidinilo:



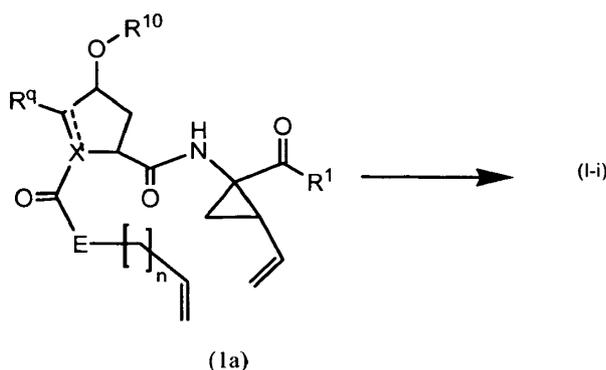
35 A continuación se representan los compuestos (I-i) que son compuestos de fórmula (I), en la que los átomos de carbono C7 y C8 están unidos por un doble enlace, y los compuestos (I-j) que son compuestos de fórmula (I), en la que los átomos de carbono C7 y C8 están unidos por un enlace sencillo. Los compuestos de fórmula (I-j) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I-i) correspondientes reduciendo el doble enlace en el macrociclo.



Los procedimientos de síntesis descritos en lo sucesivo en el presente documento pretenden ser aplicables para también los racematos, intermedios estereoquímicamente puros o productos finales, o cualquier mezcla estereoisomérica. Los racematos o mezclas estereoquímicas pueden separarse en formas estereoisoméricas en cualquier fase de los procedimientos de síntesis. En una realización, los intermedios y los productos finales tienen la estereoquímica que se ha especificado anteriormente en los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b).

En una realización, los compuestos (I-i) se preparan formando en primer lugar los enlaces de amida y posteriormente formando la unión de doble enlace entre P3 y P1 con ciclación concomitante al macrociclo.

En una realización, los compuestos (1) en los que el enlace entre C₇ y C₈ es un doble enlace, que son compuestos de fórmula (1-i), como se ha definido anteriormente, pueden prepararse como se describe en el siguiente esquema de reacción:



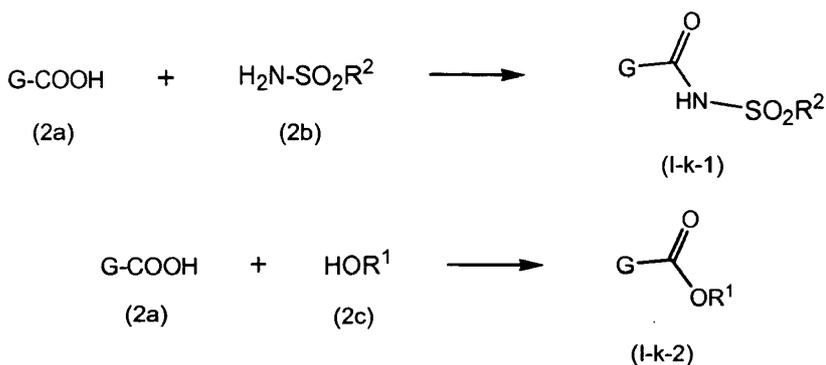
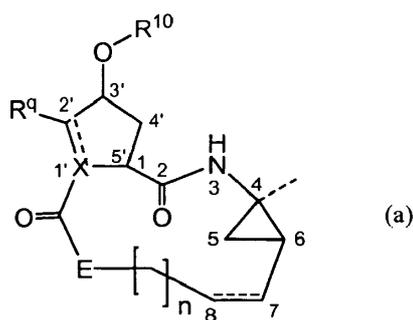
La formación del macrociclo puede realizarse a través de una reacción de metátesis de olefina en presencia de un catalizador de metal adecuado, tal como, por ejemplo, el catalizador basado en el Ru indicado por Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799; y Huang y col., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678; por ejemplo un catalizador Hoveyda-Grubbs.

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

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

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

El grupo A puede conectarse al componente básico P1 en cualquier fase de la síntesis, es decir antes o después de la ciclación, o antes o después de la ciclación y la reducción como se describe en el presente documento anteriormente. Los compuestos de fórmula (I), en la que A representa -CO-NHSO₂R², estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-k-1), pueden prepararse uniendo el grupo A a P1 formando un enlace amida entre ambos restos. De forma análoga, los compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa -C(=O)OR¹, es decir los compuestos (I-k-2), pueden prepararse uniendo el grupo R¹ a P1 formando un enlace éster. En una realización, los grupos -C(=O)OR¹ se introducen en la última etapa de la síntesis de los compuestos (I) como se describe en los siguientes esquemas de reacción en los que G representa un grupo:

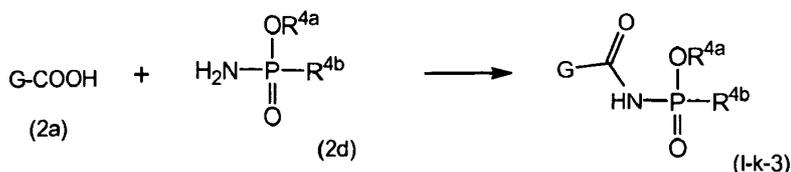


5

El intermedio (2a) pueden acoplarse con sulfonamida (2b) por una reacción de formación de amida, tal como cualquiera de los procedimientos para la formación de un enlace amida descritos en lo sucesivo en el presente documento. En particular, (2a) puede tratarse con un agente de acoplamiento, por ejemplo *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (disponible en el mercado como PyBOP®), en un disolvente tal como un éter, por ejemplo THF, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, y hacerse reaccionar con la sulfonamida adecuada (2b), preferiblemente después de hacer reaccionar (2a) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (2a) con (2b) preferiblemente se realizan en presencia de una base, por ejemplo una trialquilamina, tal como trietilamina o diisopropililamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El intermedio (2a) también puede convertirse en una forma activada, por ejemplo, una forma activada de fórmula general G-CO-Z, en la que Z representa halo, o el resto de un éster activo, por ejemplo Z es un grupo ariloxi, tal como fenoxi, *p*-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi y similares; o Z puede ser el resto de un anhídrido mixto. En una realización, G-CO-Z es un cloruro de ácido (G-CO-Cl) o un anhídrido de ácido mixto (G-CO-O-CO-R o G-CO-O-CO-OR, siendo R en el último por ejemplo alquilo C₁₋₄, tal como metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, *t*-butilo, *i*-butilo o bencilo). La forma activada G-CO-Z se hace reaccionar con la sulfonamida (2b).

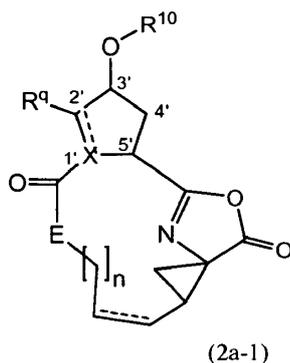
Los compuestos de fórmula (I), en la que A representa -C(=O)-NH-P(=O)(OR^{6a})(R^{6b}), estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-k-3), pueden prepararse formando un enlace amida entre el intermedio (2a) y fosforamidato (2d), siguiendo los procedimientos para la formación de un enlace amida descritos en lo sucesivo en el presente documento. En particular, (2a) puede tratarse con un agente de acoplamiento en un disolvente apropiado, preferiblemente en presencia de una base seguido de reacción con fosforamidato (2d), preferiblemente después de hacer reaccionar (2a) con el agente de acoplamiento. El intermedio (2a) también puede convertirse en una forma activada, por ejemplo una forma activada de fórmula general G-CO-Z, en la que Z representa halo, o el resto de un éster activo, por ejemplo Z es un grupo ariloxi, tal como fenoxi, *p*-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi y similares; o Z puede ser el resto de un anhídrido mixto. En una realización, G-CO-Z es un cloruro de ácido (G-CO-Cl) o un anhídrido de ácido mixto (G-CO-O-CO-R o G-CO-O-CO-OR, siendo R en el último por ejemplo alquilo C₁₋₄, tal como metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, *t*-butilo, *i*-butilo o bencilo). La forma activada G-CO-Z se hace reaccionar con el (2d) deseado. El agente de acoplamiento, el disolvente y la base puede ser como se describe en lo sucesivo en el presente documento en la descripción general de la preparación de enlaces amida.

35



La activación del ácido carboxílico en (2a) como se ha descrito en las reacciones anteriores puede conducir a una reacción de ciclación interna para dar un intermedio azalactona de fórmula

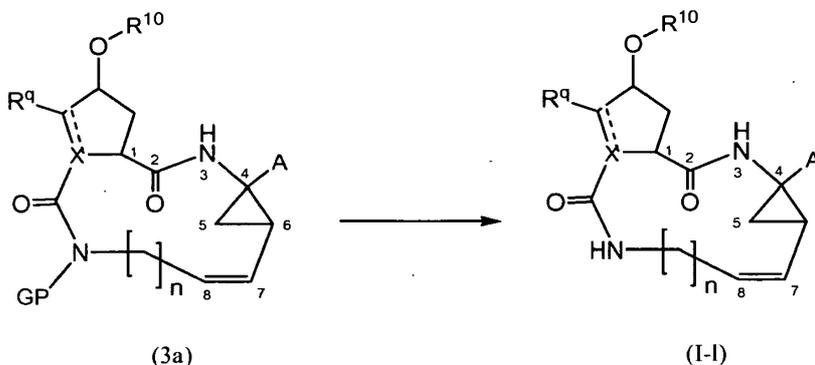
40



5 en la que X, E, R^q, R¹⁰ y n son como se ha especificado anteriormente, y en la que los centros estereogénicos pueden tener la configuración estereoquímica como se ha especificado anteriormente, por ejemplo como en (I-a) o (I-b). Los intermedios (2a-1) pueden aislarse de la mezcla de reacción, usando metodología convencional, y el intermedio aislado (2a-1) se hace reaccionar después con (2b) o (2d), o la mezcla de reacción que contiene (2a-1) puede hacerse reaccionar adicionalmente con (2b) o (2d) sin aislamiento de (2a-1). En una realización, en la que la reacción con el agente de acoplamiento se realiza en un disolvente inmiscible en agua, la mezcla de reacción que contiene (2a-1) puede lavarse con agua o con agua ligeramente básica para retirar todos los subproductos solubles en agua. La solución lavada obtenida de este modo después puede hacerse reaccionar con (2b) o (2d) sin etapas de purificación adicional. Por otro lado, el aislamiento de los intermedios (2a-1) pueden proporcionar ciertas ventajas en que el producto aislado, después de una purificación adicional óptima, puede hacerse reaccionar con (2b) o (2d), dando lugar a menos subproductos y un tratamiento más fácil de la reacción.

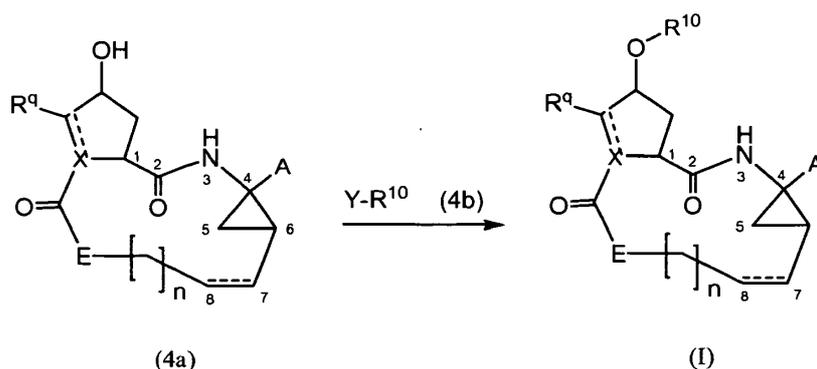
15 El intermedio (2a) puede acoplarse con el alcohol (2c) mediante una reacción que forma éster. Por ejemplo, (2a) y (2c) se hacen reaccionar junto con la retirada de agua físicamente, por ejemplo por retirada azeotrópica de agua, o químicamente usando un agente de deshidratación. El intermedio (2a) también puede convertirse en una forma activada G-CO-Z, tales como las formas activadas que se han mencionado anteriormente, y posteriormente se hace reaccionar con el alcohol (2c). Las reacciones de formación de éster se realizan preferiblemente en presencia de una base tal como un carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico o potásico, o una amina terciaria, tal como las aminas mencionadas en el presente documento en relación a las reacciones de formación de amida, en particular un trialkilamina, por ejemplo trietilamina. Los disolventes que pueden usarse en las reacciones de formación de éster comprenden éteres, tales como THF; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, CH₂Cl₂; hidrocarburos, tales como tolueno; disolventes apróticos polares, tales como DMF, DMSO, DMA; y disolventes similares.

30 Los compuestos de fórmula (I), en la que E es NH, estando dichos compuestos representados por (I-1), también pueden prepararse por la retirada de un grupo protector PG, a partir de un intermedio protegido por nitrógeno correspondiente (3a), como en el siguiente esquema de reacción. El grupo protector PG en particular es cualquiera de los grupos protectores de nitrógeno mencionados en lo sucesivo en el presente documento y puede eliminarse usando procedimientos también mencionados en lo sucesivo en el presente documento:



35 Los materiales de partida (3a) en la reacción anterior pueden prepararse siguiendo los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero usando intermedios en los que el grupo R⁵ es PG.

40 Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio (4a) con el intermedio (4b) como se describe en el siguiente esquema de reacción, en el que los diversos radicales tienen los significados que se han especificado anteriormente;



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

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

En una realización particular, el material de partida (4a) se hace reaccionar con (4b) en presencia de una base que es lo suficientemente fuerte para restar un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un álcali de hidruro de metal alcalino, tal como LiH o hidruro sódico, o alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido o etóxido sódico o potásico, *tert*-butóxido potásico, en un disolvente inerte a la reacción como un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo DMA, DMF y similares. El alcoholato resultante se hace reaccionar con el agente de arilación (4b), en el que Y es un grupo saliente adecuado como se ha mencionado anteriormente. La conversión de (4a) en (I) usando este tipo de reacción de O-arilación no cambia la configuración estereoquímica en el carbono que lleva el grupo hidroxilo.

Como alternativa, la reacción de (4a) con (4b) también puede realizarse a través de una reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, Synthesis, January, 1-28; Rano y col., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak y col., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter y col., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706). Esta reacción comprende el tratamiento del intermedio (4a) con (4b) en la que Y es hidroxilo, en presencia de trifenilfosfina y un agente de activación, tal como un azocarboxilato de dialquilo, por ejemplo azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares. La reacción de Mitsunobu cambia la configuración estereoquímica en el carbono que lleva el grupo hidroxilo.

Como alternativa, para preparar los compuestos de fórmula (I), en primer lugar se forma un enlace amida entre los componentes básicos P2 y P1 seguido del acoplamiento de componente básico P3 al resto de P1 en P1-P2, y una formación del enlace carbamato o éster posterior entre P3 y el resto de P2 en P2-P1-P3 con cierre del anillo concomitante.

Otra metodología sintética alternativa más es la formación de un enlace amida entre los componentes básicos P2 y P3 seguido del acoplamiento del componente básico P1 al resto de P3 en P3-P2, y una última formación del enlace amida entre P1 y P2 en P1-P3-P2 con cierre del anillo concomitante.

Los componentes básicos P1 y P3 pueden unirse a una secuencia de P1-P3. Si se desea, el doble enlace que une P1 y P3 puede reducirse. La secuencia P1-P3 formada de este modo, reducida o no, puede acoplarse al componente básico P2 y, por lo tanto, la secuencia de formación P1-P3-P2 se cierra posteriormente, formando un enlace amida.

Los componentes básicos P1 y P3 en cualquiera de los enfoques anteriores pueden unirse a través de una formación de doble enlace, por ejemplo por la reacción de metátesis de olefina descrita en lo sucesivo en el presente documento, o una reacción de tipo Wittig. Si se desea, el doble enlace formado de este modo puede reducirse, de forma similar como se ha descrito anteriormente para la conversión de (I-i) en (I-j). El doble enlace también puede reducirse en una fase posterior, es decir después de la adición de un tercer componente básico, o después de la formación del macrociclo. Los componentes básicos P2 y P1 se unen por formación del enlace amida y P3 y P2 se unen por la formación de carbamato o éster.

La cola P1' puede unirse al componente básico P1 en cualquier fase de la síntesis de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo antes o después de acoplar los componentes básicos P2 y P1; antes o después de acoplar el componente básico P3 a P1; o antes o después del cierre del anillo.

Los componentes básicos individuales pueden prepararse en primer lugar y posteriormente pueden acoplarse juntos o, como alternativa, los precursores de los componentes básicos pueden acoplarse juntos y modificarse en una fase posterior a la composición molecular deseada.

- 5 Las funcionalidades de cada uno de los componentes básicos pueden protegerse para evitar reacciones secundarias.

La formación de enlaces amida puede realizarse usando procedimientos convencionales, tales como los usados para el acoplamiento de aminoácidos en la síntesis peptídica. Esto último implica el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de un reactante con un grupo amino del otro reactante para formar un enlace amida de unión. La formación del enlace amida puede realizarse haciendo reaccionar los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento o convirtiendo la funcionalidad carboxilo en una forma activa, tal como un éster activo, un anhídrido mixto o un cloruro o bromuro de ácido carboxílico. Pueden encontrarse descripciones generales de dichas reacciones de acoplamiento y los reactivos usados en la presente en los libros de texto generales sobre química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2ª rev. ed., Springer-Verlag, Berlín, Alemania (1993).

Los ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación del enlace amida incluyen el método de azida, método de anhídrido del ácido carbónico-carboxílico mixto (cloroformiato de isobutilo), el método de carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o carbodiimida soluble en agua, tal como *N*-etil-*N*-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), el método del éster activo (por ejemplo, *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentacloro-fenilo, pentafluorofenilo, imido *N*-hidroxisuccínico y ésteres similares), el método K de reactivo de Woodward, el método de 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N'*-carbonil-diimidazol), los métodos de reactivos de fósforo u oxidación-reducción. Algunos de estos métodos pueden mejorarse añadiendo catalizadores adecuados, por ejemplo, en el método de carbodiimida añadiendo 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno), o 4-DMAP. Los agentes de acoplamiento adicionales son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino) fosfonio, por sí mismo o en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetra-metiluronio, o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento pueden realizarse en solución (fase líquida) o en fase sólida.

30 Una formación del enlace amida preferida se realiza empleando *N*-etiloxicarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o *N*-isobutiloxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). A diferencia del procedimiento de anhídrido clásico, EEDQ e IIDQ no requieren base ni la baja temperatura de las reacciones. Típicamente, el procedimiento implica hacer reaccionar en cantidades equimolares de los componentes carboxilo y amina en un disolvente orgánico (puede usarse una amplia diversidad de disolventes). Después, se añadió EEDQ o IIDQ en exceso y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente.

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

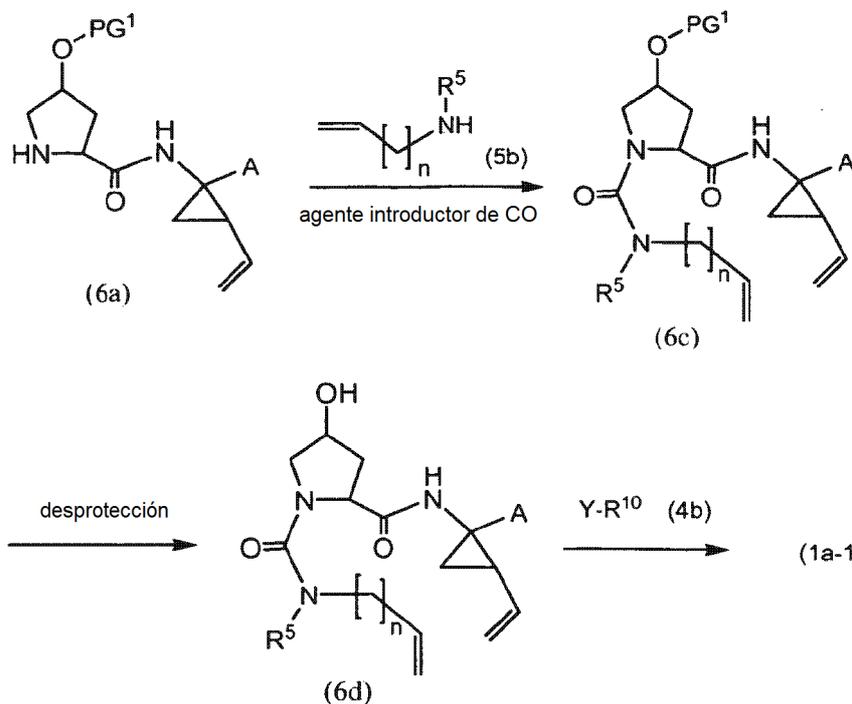
En muchos casos, las reacciones de acoplamiento se hacen en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, diisopropil-etilamina (DIPEA), *N*-metil-morfolina, *N*-metilpirrolidina, 4-DMAP o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La temperatura de reacción puede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

Los grupos funcionales en los componentes básicos que se unen entre sí pueden protegerse para evitar la formación de enlaces no deseados. Los grupos protectores apropiados que pueden usarse se enumeran, por ejemplo, en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1987).

Los grupos carboxilo pueden protegerse como un éster que puede escindirse para dar el ácido carboxílico. Los grupos protectores que pueden usarse incluyen 1) ésteres alquílicos, tales como metilo, trimetilsililo y *tert*-butilo; 2) arilalquil ésteres, tales como bencilo y bencilo sustituido; o 3) ésteres, que pueden escindirse por una base suave o un medio reductor ligero, tal como tricloroetilo y fenacil ésteres.

Los grupos amino pueden protegerse mediante una diversidad de grupos protectores N, tales como:

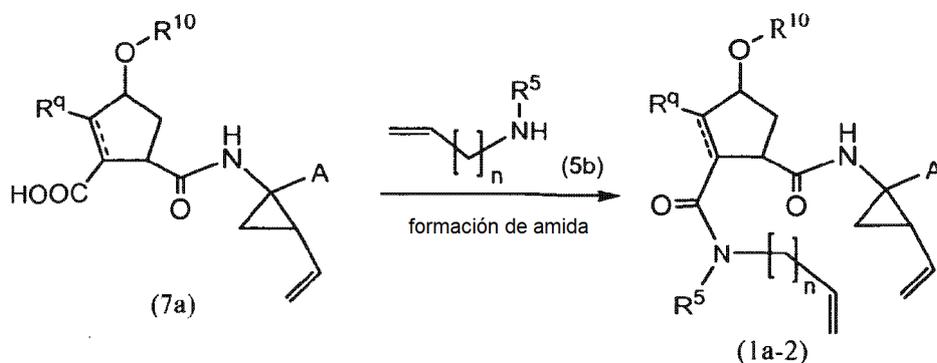
- 1) grupos acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y *p*-toluenosulfonilo;
- 2) grupos carbamato aromáticos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z) y benciloxicarbonilos, y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc);
- 60 3) grupos carbamato alifáticos, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxi-carbonilo y aliloxicarbonilo;
- 4) grupos alquil carbamato cíclicos, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo;
- 5) grupos alquilo, tales como trifenilmetilo, bencilo o bencilo sustituido, tal como 4-metoxibencilo;
- 6) trialkilsililo, tal como trimetilsililo o *t*-Bu dimetilsililo; y
- 65 7) grupos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoílo. Son grupos protectores amino interesantes Boc y Fmoc.



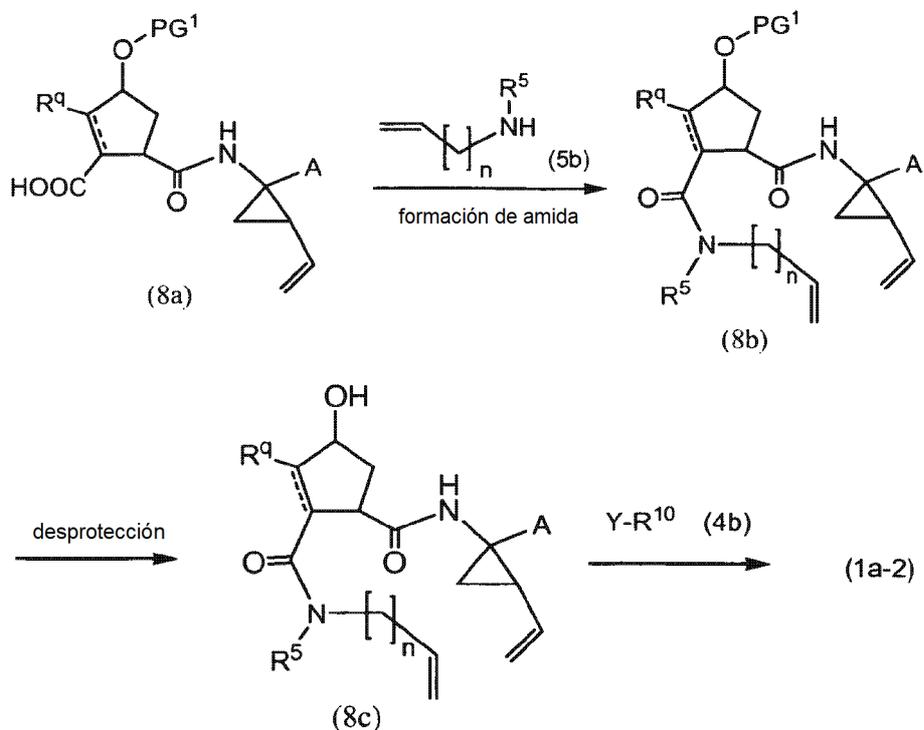
5 PG¹ es un grupo O-protector, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados en el presente documento y, en particular, es un grupo benzoilo o benzoilo sustituido, tal como 4-nitrobenzoilo. En este último caso, este grupo puede eliminarse por reacción con un hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), en particular cuando PG¹ es 4-nitrobenzoilo, con LiOH, en un medio acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico soluble en agua, tal como un alcohol (metanol, etanol) y THF.

10 Los intermedios (6a) se hacen reaccionar con (5b) en presencia de un agente introductor de carbonilo, similar a como se ha descrito anteriormente, y esta reacción produce los intermedios (6c). Estos se desprotegen, en particular usando las condiciones de reacción que se han mencionado anteriormente. El alcohol resultante (6d) se hace reaccionar con los intermedios (4b) como se ha descrito anteriormente para la reacción de (4a) con (4b) y esta reacción da como resultado los intermedios (1a-1).

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

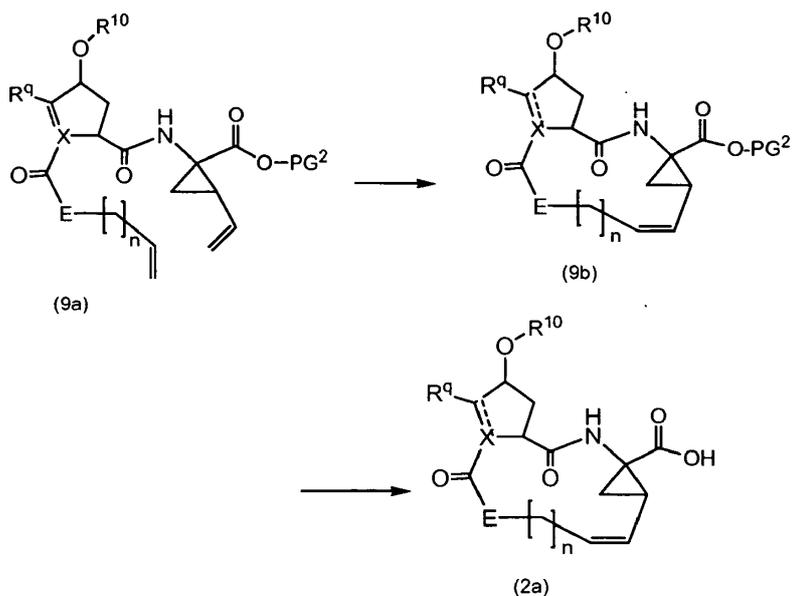


Los intermedios (1a-2), como alternativa, pueden prepararse como se indica a continuación:



5 PG¹ es un grupo O-protector como se ha descrito anteriormente. Pueden usarse las mismas condiciones de reacción que se han descrito anteriormente: formación de amida como se ha descrito anteriormente, eliminación de PG¹ como en la descripción de los grupos protectores e introducción de R¹⁰ como en las reacciones de (4a) con los reactivos (4b).

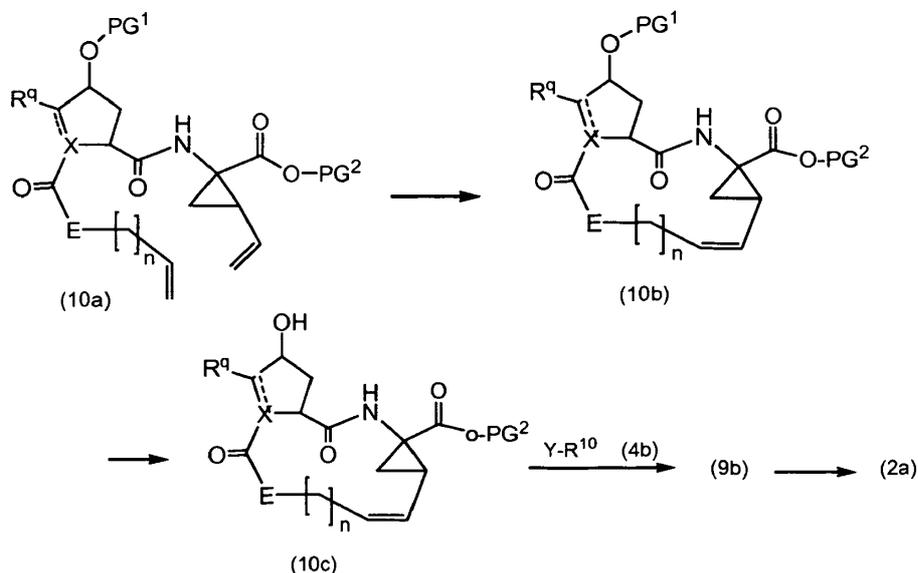
10 Los intermedios de fórmula (2a) pueden prepararse ciclando en primer lugar la amida abierta (9a) para dar un éster macrocíclico (9b), que, a su vez, se convierte en (2a) como se indica a continuación:



15 PG² es un grupo protector carboxilo, por ejemplo uno de los grupos protectores carboxilo que se han mencionado anteriormente, en particular un alquilo C₁₋₄ o éster bencílico, por ejemplo un metil, etil o t-butil éster. La reacción de (9a) a (9b) es una reacción de metátesis y se realiza como se ha descrito anteriormente. El grupo PG² se retira siguiendo los procedimientos que se han descrito también anteriormente. Cuando PG² es un alquilo C₁₋₄ éster, se retira por hidrólisis alcalina, por ejemplo con NaOH o preferiblemente LiOH, en un disolvente acuoso, por ejemplo

una mezcla alcohol C₁₋₄/agua. Un grupo bencilo puede eliminarse por hidrogenación catalítica.

En una síntesis alternativa, los intermedios (2a) pueden prepararse como se indica a continuación:



5

El grupo PG¹ se selecciona de tal forma que puede escindirse selectivamente hacia PG². PG² puede ser, por ejemplo, metil o etil ésteres, que pueden eliminarse por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso, PG¹ por ejemplo es t-butilo o bencilo. PG² puede ser ésteres t-butílicos que pueden eliminarse en condiciones débilmente ácidas o PG¹ puede ser éteres bencilicos con un ácido fuerte o por hidrogenación catalítica, en los últimos dos casos PG¹, por ejemplo, es un éster benzoico tal como un éster 4-nitrobenzoico.

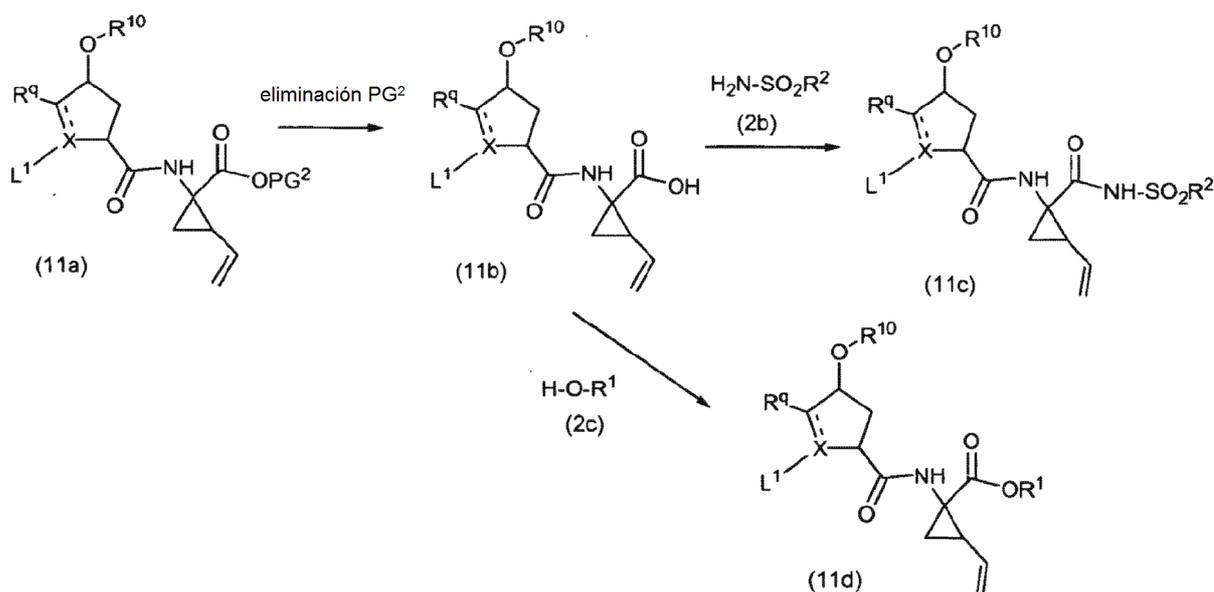
10

En primer lugar, los intermedios (10a) se ciclan para dar los ésteres macrocíclicos (10b), estos se desprotegen por la eliminación del grupo PG¹ para dar (10c), que se hacen reaccionar con los intermedios (4b) seguido de la eliminación del grupo protector carboxilo PG². La ciclación, la desprotección de PG¹ y PG² y el acoplamiento con (4b) son como se ha descrito anteriormente.

15

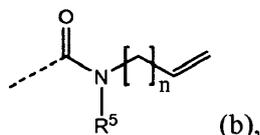
Los grupos A pueden introducirse en cualquier fase de la síntesis, como la última etapa que se ha descrito anteriormente, o anterior, antes de la formación del macrociclo. En el siguiente esquema, se introducen los grupos A que son -CO-NH-SO₂R² o -CO-OR⁵ (que son como se ha especificado anteriormente):

20



25

En el esquema anterior, PG² es como se ha definido anteriormente y L¹ es un grupo P3

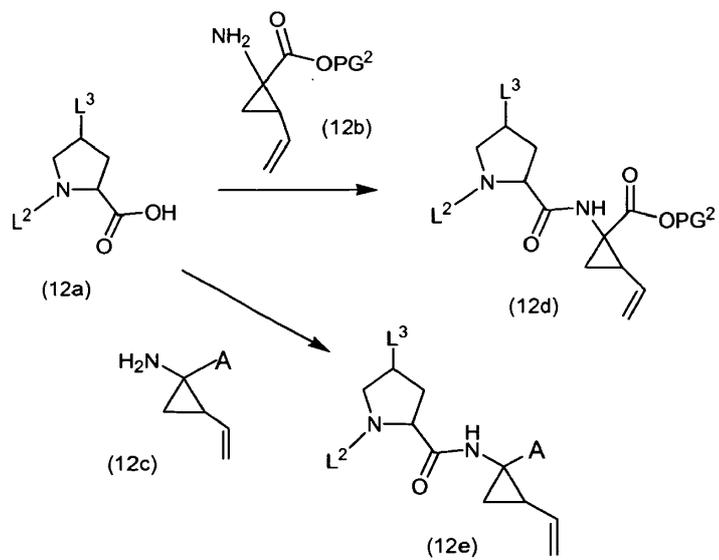


5 en la que n y R⁵ son como se han definido anteriormente y donde X es N, L¹ también puede ser un grupo protector nitrógeno (PG, como se ha definido anteriormente) y donde X es C, L¹ también puede ser un grupo -COOPG^{2a}, en la que el grupo PG^{2a} es un grupo protector carboxilo similar a PG², pero donde PG^{2a} puede escindirselectivamente hacia PG². En una realización PG^{2a} es t-butilo y PG² es metilo o etilo.

10 Los intermedios (11c) y (11d), en los que L¹ representa un grupo (b), corresponden a los intermedios (1a) y pueden procesarse adicionalmente como se ha especificado anteriormente.

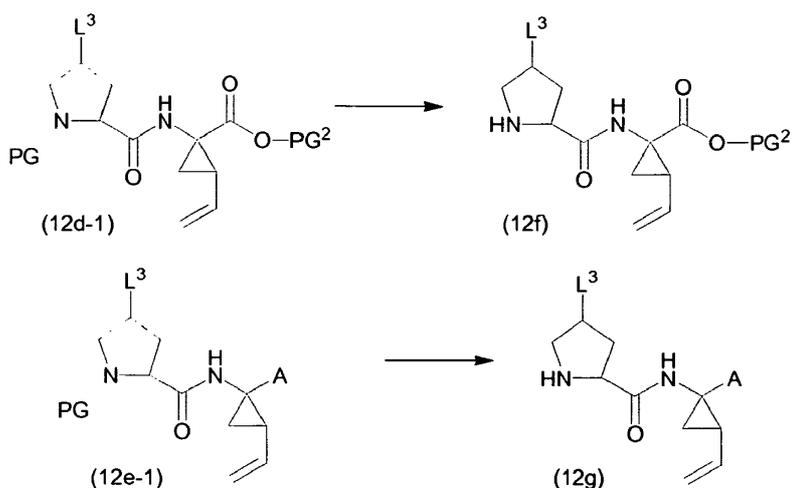
Acoplamiento de los componentes básicos P1 y P2

15 Los componentes básicos P1 y P2 se unen usando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos que se han descrito anteriormente. El componente básico P1 puede tener un grupo protector carboxilo PG² (como en (12b)) o puede estar ya unido al grupo P1' (como en (12c)). L² es un grupo N-protector (PG), o un grupo (b), como se ha especificado anteriormente. L³ es hidroxilo, -OPG¹ o un grupo -OR¹⁰ como se ha especificado anteriormente. Cuando en cualquiera de los siguientes esquemas de reacción L³ es hidroxilo, antes de cada etapa de reacción, puede protegerse como un grupo -OPG¹ y, si se desea, desprotegerse posteriormente de nuevo a una función hidroxilo libre. De forma análoga como se ha descrito anteriormente, la función hidroxilo puede convertirse en un grupo -OR¹⁰.



25 En el procedimiento del esquema anterior, un aminoácido ciclopropilo (12b) o (12c) se acopla a la función ácida del componente básico P2 (12a) con la formación de una unión amida siguiendo los procedimientos que se han descrito anteriormente. Se obtienen los intermedios (12d) o (12e). Cuando en los últimos L² es un grupo (b), los productos resultantes son secuencias P3-P2-P1 que incluyen algunos de los intermedios (1c) o (11d) en el esquema de reacción anterior. La retirada del grupo protector ácido en (12d), usando las condiciones apropiadas para grupo protector usado, seguido de acoplamiento con una amina H₂N-SO₂R² (2b), con HOR¹ (2c), o un fosoramidato (4d), como se ha descrito anteriormente, produce de nuevo los intermedios (12e), en los que -A son grupos amida o éster. Cuando L² es un grupo N-protector, puede eliminarse produciendo los intermedios (5a) o (6a). En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC y PG² es metilo o etilo. Cuando adicionalmente L³ es hidroxilo, el material de partida (12a) es Boc-L-hidroxiprolina. En una realización particular, PG es BOC, PG² es metilo o etilo, y L³ es -OR¹⁰.

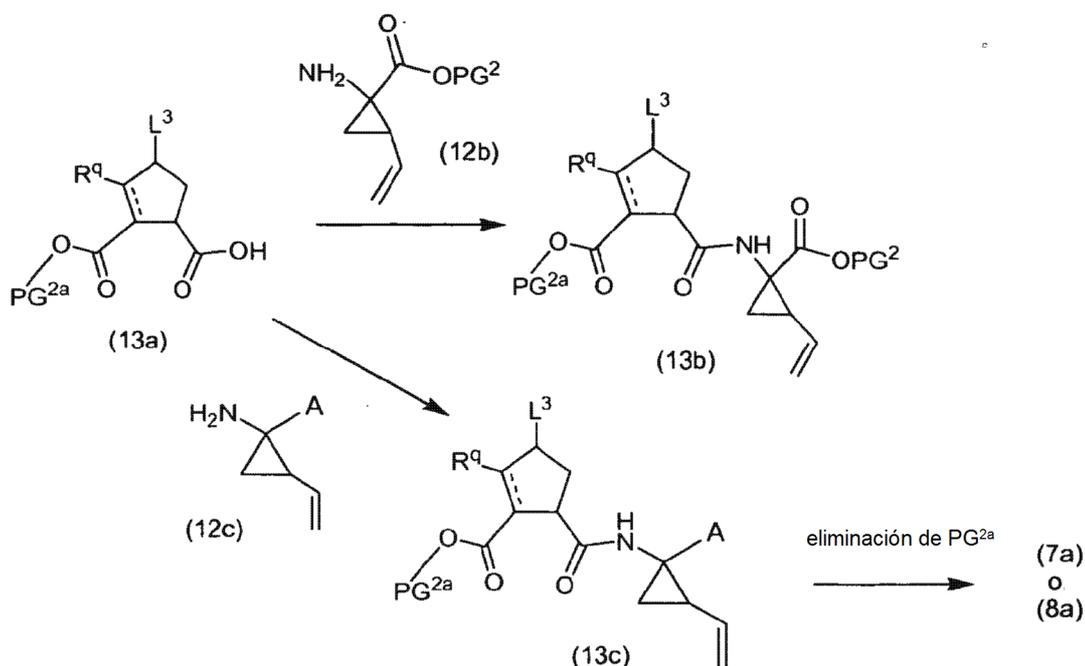
40 En una realización, L² es un grupo (b) y estas reacciones implican el acoplamiento P1 a P2-P3, que da como resultado los intermedios (1a-1) o (1a) que se han mencionado anteriormente. En otra realización, L² es un grupo N-protector PG, que es como se ha especificado anteriormente, y la reacción de acoplamiento da como resultado los intermedios (12d-1) o (12e-1), de los cuales puede eliminarse el grupo PG, usando las condiciones de reacción que se han mencionado anteriormente, obteniendo los intermedios (12-f) o respectivamente (12 g), que incluyen los intermedios (5a) y (6a) como se ha especificado anteriormente:



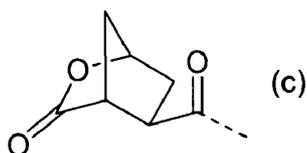
5 En una realización, el grupo L³ en los esquemas anteriores representa un grupo -O-PG¹ que puede introducirse en un material de partida (12a) en el que L³ es hidroxilo. En este caso, PG¹ se selecciona de tal manera que pueda escindirse selectivamente hacia el grupo L² que es PG.

10 De manera similar, los componentes básicos P2 en los que X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, pueden unirse a los componentes básicos P1 como se representa en el siguiente esquema, en el que A, R^q, L³ son como se ha especificado anteriormente, y PG² y PG^{2a} son grupos protectores carboxilo. PG^{2a} típicamente se selecciona de tal manera que pueda escindirse selectivamente hacia el grupo PG². La retirada del grupo PG^{2a} en (13c) produce los intermedios (7a) o (8a), que pueden hacerse reaccionar con (5b) como se ha descrito anteriormente.

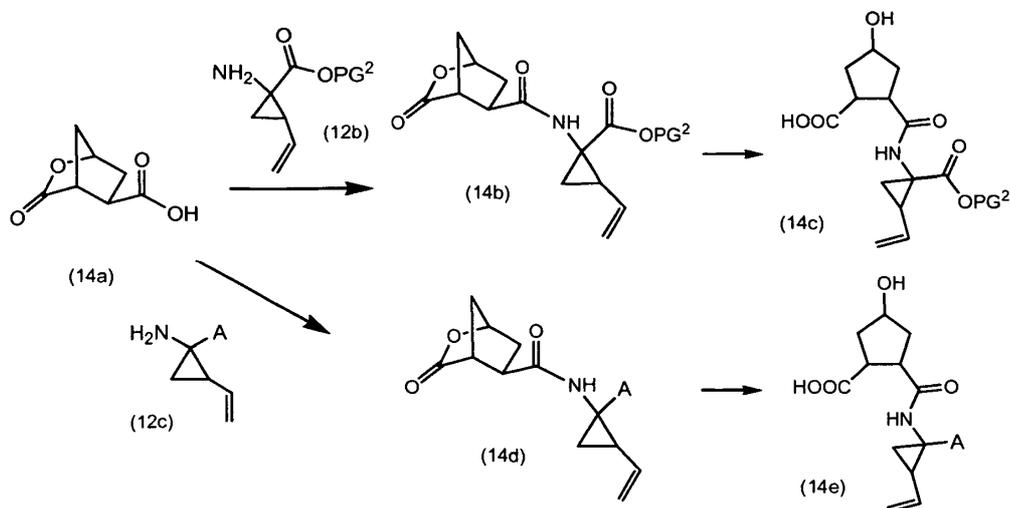
15



20 En una realización particular, cuando X es C, R^q es H, y cuando X y el carbono que lleva R^q se unen por un enlace sencillo (siendo P2 un resto ciclopentano), PG^{2a} y L³ tomados juntos forman un enlace y el componente básico P2 se representa por la fórmula:



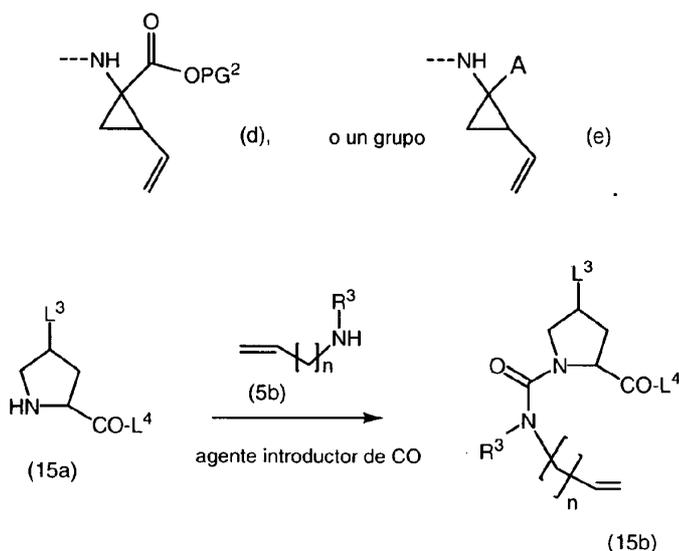
5 El ácido bicíclico (14a) se hace reaccionar con (12b) o (12c) de forma similar a como se ha descrito anteriormente para (14b) y (14c) respectivamente, en el que la lactona se abre dando los intermedios (14c) y (14e). Las lactonas pueden abrirse usando procedimientos de hidrólisis del éster, por ejemplo usando las condiciones de reacción que se han descrito anteriormente para la eliminación alcalina de un grupo PG¹ en (9b), en particular usando condiciones básicas, tales como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo NaOH, KOH, en particular LiOH.



10 Los intermedios (14c) y (14e) pueden procesarse adicionalmente como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

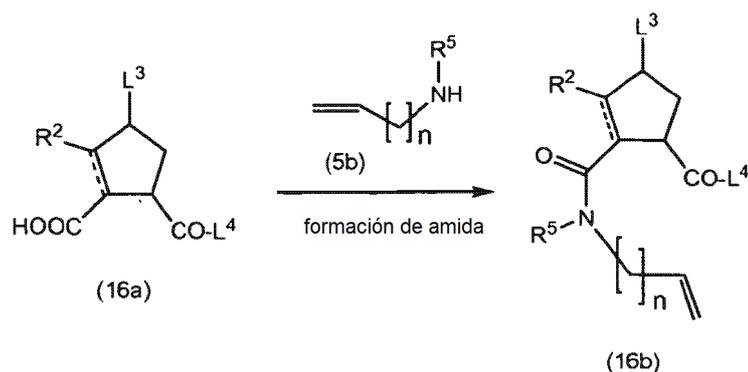
Acoplamiento de los componentes básicos P3 y P2

15 Para los componentes básicos P2 que tienen un resto pirrolidina, los componentes básicos P3 y P2 o P3 y P2-P1 se unen usando una reacción de formación de carbamato siguiendo los procedimientos que se han descrito anteriormente para el acoplamiento de (5a) con (5b). Se representa un procedimiento general para el acoplamiento de los componentes P2 que tienen un resto pirrolidina en el siguiente esquema de reacción, en el que L³ es como se ha especificado anteriormente y L⁴ es un grupo -O-PG², un grupo

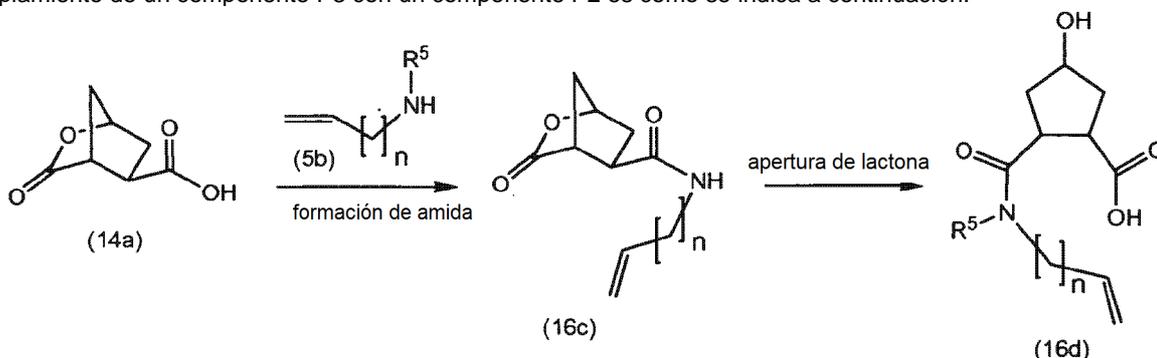


20 En una realización L⁴ en (15a) es un grupo -OPG², el grupo PG² puede eliminarse y el ácido resultante se acopla con los ciclopropil aminoácidos (12a) o (12b), produciendo los intermedios (12d) o (12e) en los que L² es un radical (d) o (e).

25 Un procedimiento general para acoplar los componentes P3 con un componente P2 con un componente P2-P1 en el que el P2 es un ciclopentano o ciclopenteno se muestra en el siguiente esquema. L³ y L⁴ son como se ha especificado anteriormente.



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



5

La lactona bicíclica (14a) se hace reaccionar con (5b) en una reacción de formación de amida para dar la amida (16c) en la que el puente de lactona se abre a (16d). Las condiciones de reacción para las reacciones de formación de amida y apertura de la lactona son como se ha descrito anteriormente o en lo sucesivo en el presente documento. El intermedio (16d), a su vez, puede acoplarse a un grupo P1 como se ha descrito anteriormente.

10

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

15

Los componentes básicos P1, P1', P2 y P3 usados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse partiendo de intermedios conocidos en la técnica. Se describen varias de dichas síntesis en lo sucesivo en más detalle.

20

Los componentes básicos individuales pueden prepararse en primer lugar y acoplarse posteriormente juntos o, como alternativa, los precursores de los componentes básicos pueden acoplarse juntos y modificarse en una fase posterior a la composición molecular deseada.

Las funcionalidades en cada uno de los componentes básicos pueden protegerse para evitar reacciones secundarias.

25

Síntesis de los componentes básicos P2

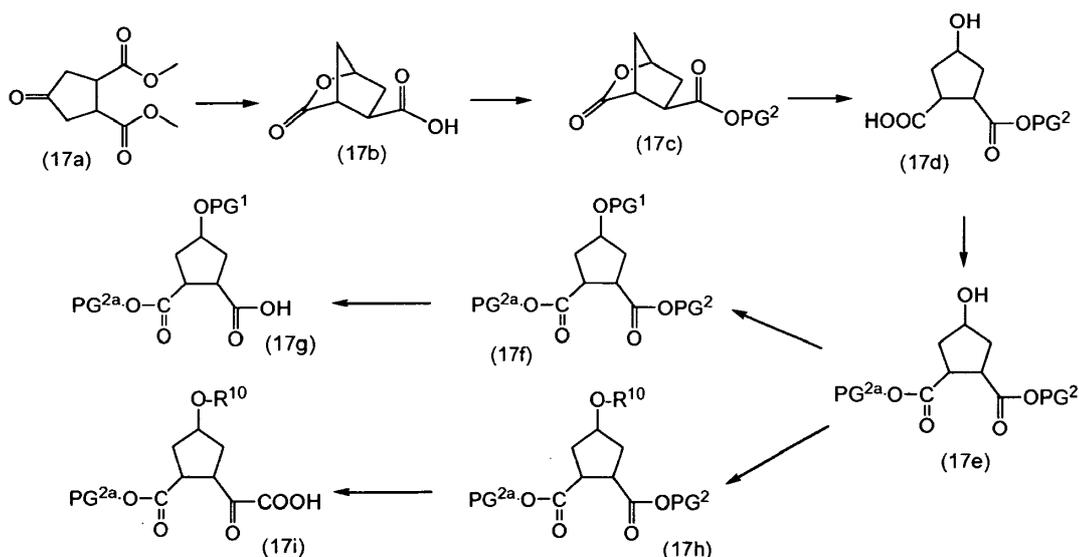
Los componentes básicos P2 contienen un resto pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno sustituido con un grupo $-OR^{10}$.

30

Los componentes básicos P2 que contienen un resto pirrolidina pueden obtenerse a partir de hidroxiprolina disponible en el mercado.

35

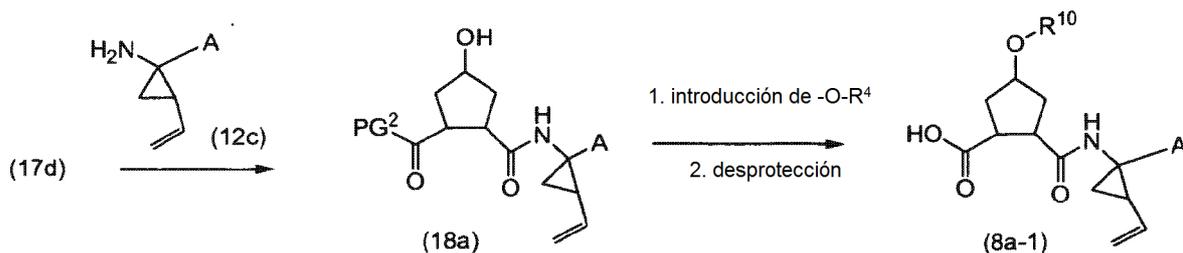
La preparación de componentes básicos P2 que contienen un anillo ciclopentano puede prepararse como se muestra en el esquema a continuación.



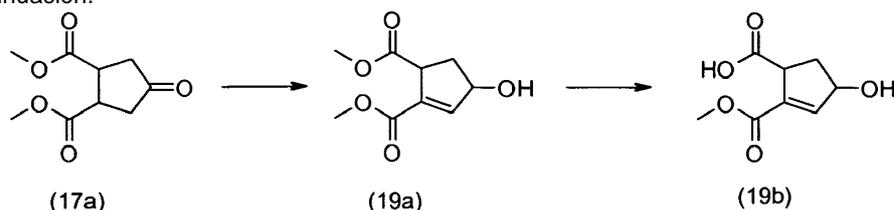
El ácido bicíclico (17b) puede prepararse, por ejemplo, a partir de 3,4-bis(metoxicarbonil)-ciclopentanona (17a), como se describe por Rosenquist y col. en Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Una primera etapa en este procedimiento implica la reducción del grupo ceto con un agente reductor como borohidruro sódico en un disolvente tal como metanol, seguido de hidrólisis de los ésteres y finalmente el cierre del anillo para dar la lactona bicíclica (17b) usando procedimientos de formación de lactona, en particular usando anhídrido acético en presencia de una base débil, tal como piridina. La funcionalidad de ácido carboxílico en (17b) puede después protegerse introduciendo un grupo protector carboxilo apropiado, tal como un grupo PG², que es como se ha especificado anteriormente, proporcionando así el éster bicíclico (17c). El grupo PG² en particular es inestable a ácido, tal como un grupo t-butilo, y se introduce, por ejemplo, por tratamiento con isobuteno en presencia de un ácido de Lewis o con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como una amina terciaria como dimetilaminopiridina o trietilamina en un disolvente como diclorometano. La apertura de lactona de (17c) usando las condiciones de reacción que se han descrito anteriormente, en particular con hidróxido de litio, produce el ácido (17d), que puede usarse adicionalmente en reacciones de acoplamiento con componentes básicos P1. El ácido libre en (17d) puede también protegerse, preferiblemente con un grupo protector de ácido PG^{2a} que puede escindirselectivamente hacia PG², y la función hidroxilo puede convertirse en un grupo -OPG¹ o en un grupo -O-R¹⁰. Los productos obtenidos tras la eliminación del grupo PG² son los intermedios (17g) y (17i) que corresponden a los intermedios (13a) o (16a) que se han especificado anteriormente.

Los intermedios con estereoquímica específica pueden prepararse resolviendo los intermedios en la secuencia de reacción anterior. Por ejemplo, (17b) puede resolverse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo por acción en forma de sal con una base ópticamente activa o por cromatografía quiral, y los estereoisómeros resultantes pueden procesarse adicionalmente como se ha descrito anteriormente. Los grupos OH y COOH en (17d) están en la posición *cis*. Los análogos *trans* pueden prepararse invirtiendo la estereoquímica en el carbono que lleva la función OH usando reactivos específicos en las reacciones que introducen OPG¹ u O-R¹⁰ que invierten la estereoquímica, tal como, por ejemplo aplicando una reacción de Mitsunobu.

En una realización, los intermedios (17d) se acoplan a los componentes P1 (12b) o (12c), cuyas reacciones de acoplamiento corresponden al acoplamiento de (13a) o (16a) con los mismos componentes P1, usando las mismas condiciones. La introducción posterior de un sustituyente de -O-R¹⁰ como se ha descrito anteriormente seguido de la eliminación del grupo protector de ácido PG² produce los intermedios (8a-1), que son una subclase de los intermedios (7a), o parte de los intermedios (16a). Los productos de reacción de la eliminación de PG² pueden acoplarse adicionalmente a un componente básico P3. En una realización, PG² en (17d) es t-butilo que puede eliminarse en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

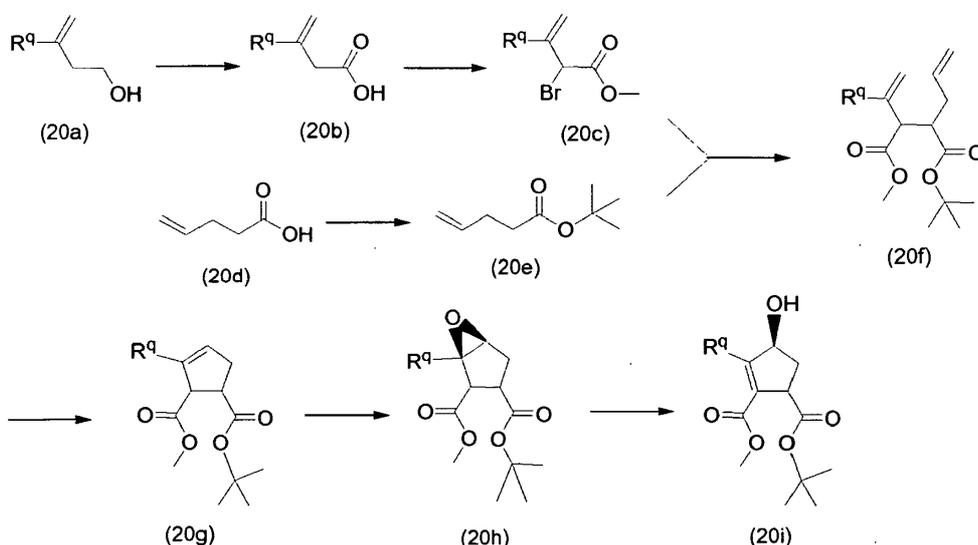


Un componente básico P2 insaturado, es decir un anillo ciclopenteno, puede prepararse como se ilustra en el esquema a continuación.



5 Una reacción de bromación-eliminación de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona (17a) como se describe por Dolby y col. en J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285 seguido de reducción de la funcionalidad ceto con un agente reductor como borohidruro sódico proporciona el ciclopentanol (19a). La hidrólisis selectiva del éster usando, por ejemplo, hidróxido de litio en un disolvente como una mezcla de dioxano y agua, proporciona el monoéster ciclopentanol hidroxilado sustituido (19b).

10 Un componente básico P2 insaturado en el que R^q puede ser distinto de hidrógeno, puede prepararse como se muestra en el esquema a continuación.



15 La oxidación del 3-metil-3-buten-1-ol disponible en el mercado (20a), en particular mediante un agente de oxidación como clorocromato de piridinio, produce (20b), que se convierte en el éster metílico correspondiente, por ejemplo por tratamiento con cloruro de acetilo en metanol seguido de una reacción de bromación con bromo que produce el α -bromo éster (20c). Después, el último puede condensarse con el alquénil éster (20e), obtenido a partir de (20d) por una reacción que forma éster. El éster en (20e) es preferiblemente un éster *t*-butílico que puede prepararse a partir del ácido disponible en el mercado correspondiente (20d), por ejemplo por tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base como dimetilaminopiridina. El intermedio (20e) se trata con una base tal como diisopropil amida de litio en un disolvente como tetrahidrofurano, y se hace reaccionar con (20c) para dar el alquénil diéster (20f). La ciclación de (20f) por una reacción de metátesis de olefina, realizada como se ha descrito anteriormente, proporciona el derivado ciclopenteno (20g). La epoxidación estereoselectiva de (20g) puede realizarse usando el método de epoxidación asimétrica de Jacobsen para obtener el epóxido (20h). Finalmente, una reacción de apertura de epóxido en condiciones básicas, por ejemplo mediante la adición de una base, en particular DBN (1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-eno), produce el alcohol (20i). Opcionalmente, el doble enlace en el intermedio (20i) puede reducirse, por ejemplo por hidrogenación catalítica usando un catalizador como paladio sobre carbono, produciendo el compuesto ciclopentano correspondiente. El éster *t*-butílico puede eliminarse para dar el ácido correspondiente, que posteriormente se acopla a un componente básico P1.

20

25

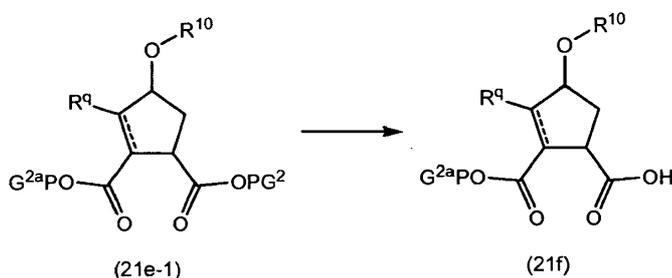
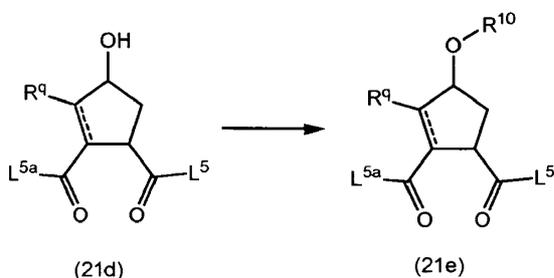
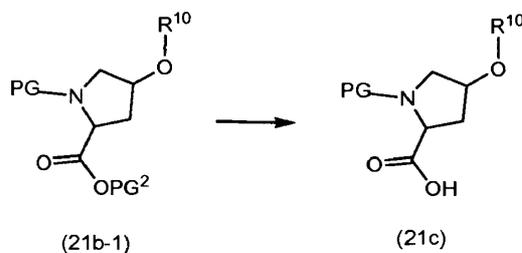
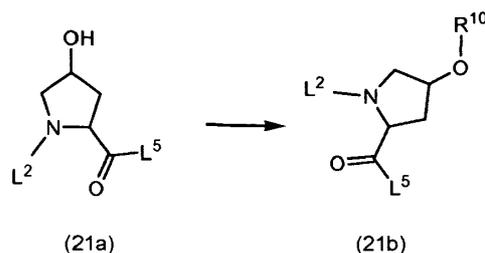
30

35 El grupo $-O-R^{10}$ puede introducirse en los anillos pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno en cualquier fase conveniente de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Un procedimiento es introducir en primer lugar el grupo $-O-R^{10}$ en dichos anillos y, posteriormente, añadir los otros componentes básicos deseados, es decir P1 (opcionalmente con la cola P1') y P3, seguido de la formación del macrociclo. Otro procedimiento es acoplar los componentes básicos P2, que no llevan el sustituyente $-O-R^{10}$, con cada uno de P1 y P3, y añadir el grupo $-O-R^{10}$ antes o después de la formación del macrociclo. En el último procedimiento, los restos P2 tienen un grupo hidroxilado, que puede desprotegerse por un grupo protector hidroxilado PG^1 .

40

Los grupos R^{10} pueden introducirse en los componentes básicos P2 haciendo reaccionar los intermedios hidroxil sustituidos (21a) o (21b) con los intermedios (4b) similar a como se ha descrito anteriormente para la síntesis de (I) partiendo de (4a). Estas reacciones se representan en los esquemas a continuación, en los que L^2 es como se ha especificado anteriormente y L^5 y L^{5a} independientemente entre sí, representan hidroxil, un grupo protector carboxilo $-OPG^2$ o $-OPG^{2a}$, o L^5 también puede representar un grupo P1, tal como un grupo (d) o (e) como se ha especificado anteriormente, o L^{5a} también puede representar un grupo P3, tal como un grupo (b) como se ha especificado anteriormente. Los grupos PG^2 y PG^{2a} son como se ha especificado anteriormente. Cuando los grupos L^5 y L^{5a} son PG^2 o PG^{2a} , se seleccionan de tal manera que cada grupo pueda escindirse selectivamente hacia el otro. Por ejemplo, uno de L^5 y L^{5a} puede ser un grupo metilo o etilo y el otro un grupo bencilo o t-butilo.

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

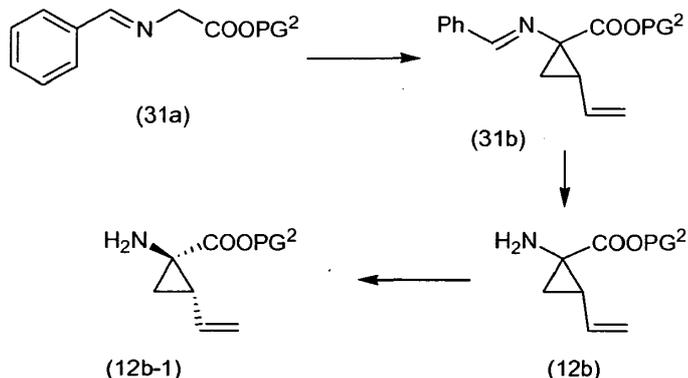


En otra realización el grupo L^2 es BOC, L^5 es hidroxil y el material de partida (21a) es BOC-hidroxi prolina disponible en el mercado, o cualquier otra forma estereoisomérica del mismo, por ejemplo BOC-L-hidroxi prolina, en particular el isómero trans de la última. Cuando L^5 en (21b) es un grupo protector carboxilo, puede eliminarse siguiendo los procedimientos que se han descrito anteriormente para (21c). En otra realización más, PG en (21b-1) es Boc y PG^2 es un alquil éster inferior, en particular un éster metílico o etílico. La hidrólisis del último éster con respecto al ácido puede realizarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo hidrólisis ácida con ácido clorhídrico en metanol o con un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH, en particular con LiOH. En otra realización, los análogos ciclopentano o ciclopenteno hidroxil sustituidos (21d) se convierten en (21e), que, cuando L^5 y L^{5a} son $-OPG^2$ o $-OPG^{2a}$, pueden convertirse en los ácidos correspondientes (21f) mediante la retirada del grupo PG^2 . La retirada de PG^{2a} en (21e-1) conduce a intermedios similares.

Síntesis de componentes básicos P1

El aminoácido ciclopropano usado en la preparación del fragmento P1 está disponible en el mercado o puede prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica.

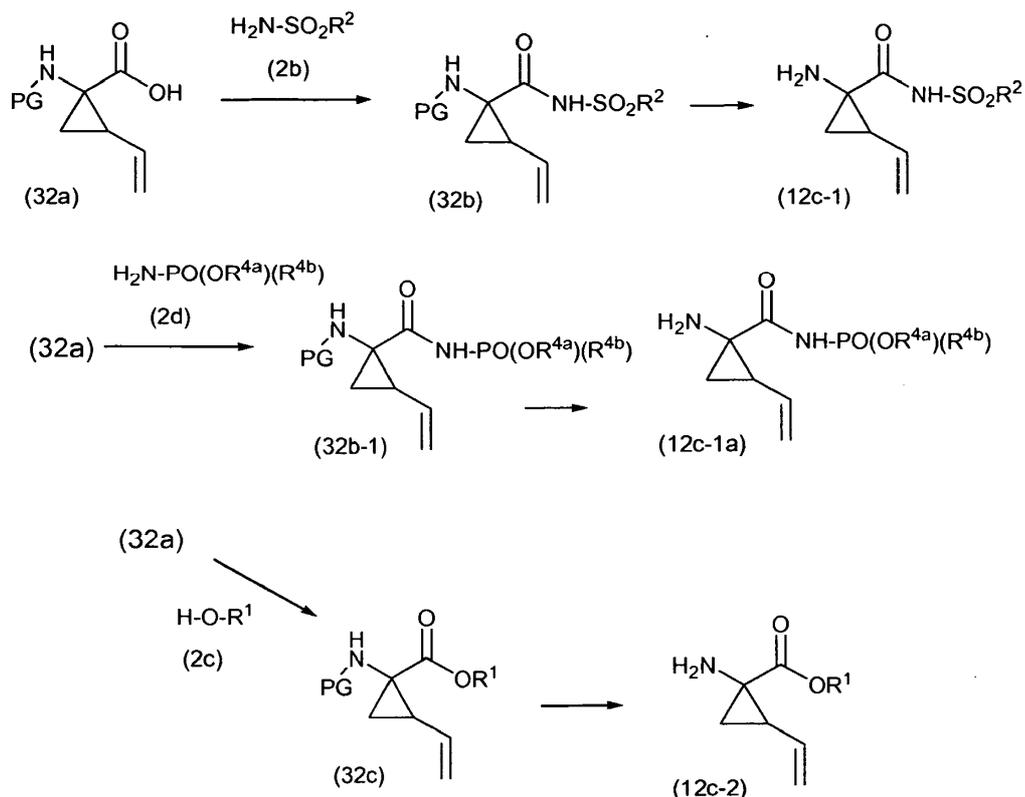
5 En particular, el amino-vinil-ciclopropil etil éster (12b) puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 00/09543 o como se ilustra en el siguiente esquema, en el que PG² es un grupo protector carboxilo como se ha especificado anteriormente:



10 El tratamiento de la imina disponible en el mercado o fácilmente obtenible (31 a) con 1,4-dihalo-buteno en presencia de una base produce (31b), que después de la hidrólisis produce aminoácido ciclopropilo (12b), que tiene el sustituyente alilo *syn* para el grupo carboxilo. La resolución de la mezcla enantiomérica (12b) da como resultado (12b-1). La resolución se realiza usando procedimientos conocidos en la técnica tales como separación enzimática; cristalización con un ácido quiral; o derivación química; o por cromatografía quiral en columna. Los intermedios (12b) o (12b-1) pueden acoplarse a los derivados P2 apropiados como se ha descrito anteriormente.

20 Pueden prepararse los componentes básicos P1 para la preparación de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que A es -COOR¹, -CO-NH-SO₂R² o -CO-NH-PO(OR^{4a})(OR^{4b}) haciendo reaccionar los aminoácidos (32a) con el alcohol o amina apropiados respectivamente en condiciones convencionales para la formación del éster o la amida. Se preparan los ciclopropil aminoácidos (32a) introduciendo un grupo N-protector PG, y la retirada de PG², y los aminoácidos PG protegidos resultantes (32a) se convierten en las amidas (12c-1) o los ésteres (12c-2), que son subgrupos de los intermedios (12c), como se representa en el siguiente esquema de reacción, en el que PG es como se ha especificado anteriormente.

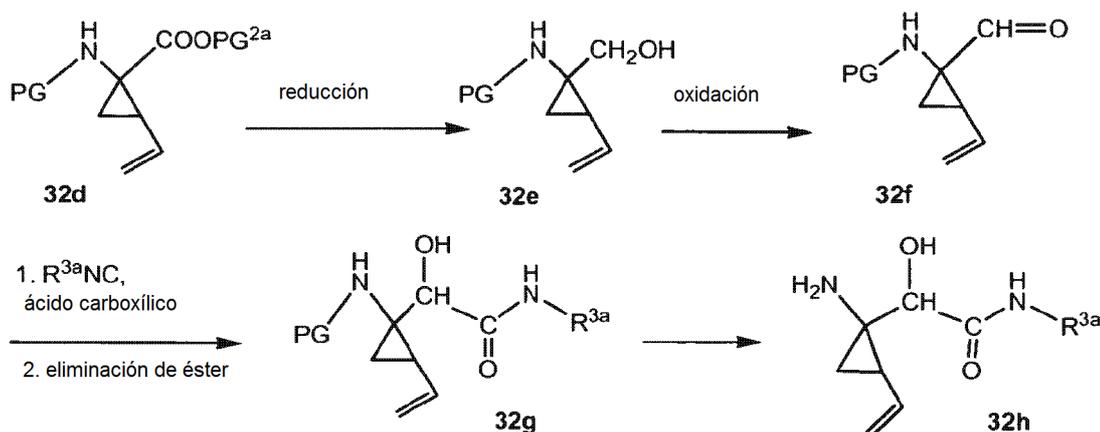
25



La reacción de (32a) con sulfonamidaamina (2b) o con fosoramidato (2d) es un procedimiento de formación de amida. La reacción similar con (2c) es una reacción que forma éster. Ambos tipos de la reacción pueden realizarse siguiendo los procedimientos que se han descrito anteriormente. Esta reacción produce los intermedios (32b), (32b-1), o (32c), de los cuales el grupo protector amino se retira por métodos convencionales tales como los que se han descrito anteriormente. A su vez, esto da como resultado el intermedio deseado (12c-1), (12c-1a) o (12c-2). Pueden prepararse materiales de partida (32a) a partir de los intermedios que se han mencionado anteriormente (12b) introduciendo en primer lugar un grupo N-protector PG y la posterior retirada del grupo PG².

En una realización, la reacción de (32a) con (2b) o con (2d) se hace por tratamiento del aminoácido con un agente de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) o similares, en un disolvente como THF seguido de reacción con (2b) o con (2d) en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Como alternativa, el aminoácido puede tratarse con (2b) o (2d) en presencia de una base como diisopropilamina seguido de tratamiento con un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfonio (disponible en el mercado como PyBOP®) para realizar la introducción del grupo sulfonamida.

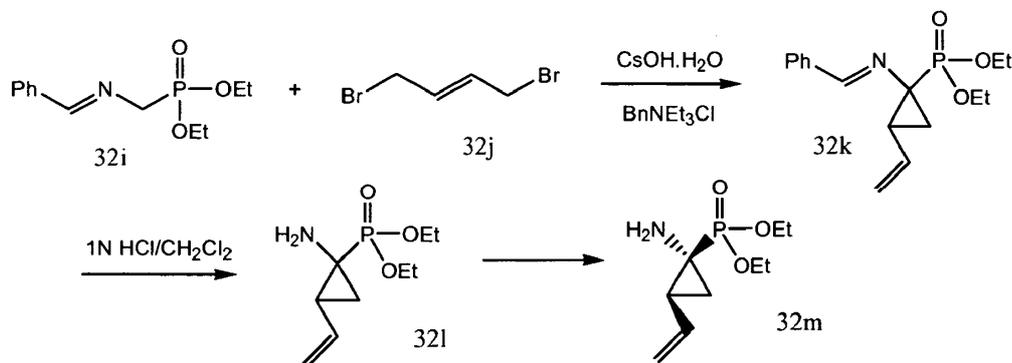
Los componentes básicos P1 para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que A es $-C(=O)C(=O)NR^{3a}R^{3b}$ se preparan de forma conveniente como se representa en el siguiente esquema.



El PG^{2a} en el material de partida (32d) es un grupo alquilo, en particular alquilo C₁₋₆ tal como metilo o etilo. (32d) puede obtenerse por una reacción de formación de éster de (32a) con un alcohol apropiado, o introduciendo un grupo protector nitrógeno PG en (12b), como se ha descrito anteriormente. La reducción del grupo éster en el derivado de aminoácido (32d) para dar el intermedio hidroximetileno correspondiente (32e), realizada por ejemplo por tratamiento con borohidruro de litio seguido de oxidación del grupo hidroximetileno resultante usando un oxidante leve, tal como, por ejemplo peryodinato de Dess-Martin, proporciona el aldehído (32f). La reacción del último aldehído (32f) con un derivado isonitrilo adecuado y en presencia de un ácido carboxílico, tal como ácido trifluoroacético (TFA) en presencia de una base, por ejemplo piridina, en una reacción de Passerini (como se describe, por ejemplo, en Org. Lett., Vol. 2, N° 18, 2000), da el éster del ácido carboxílico de la α -hidroxi amida resultante, por ejemplo en el caso de TFA, el trifluoroacetato. El éster carboxílico en la α -hidroxi amida obtenida de este modo puede entonces retirarse usando procedimientos convencionales, por ejemplo usando condiciones básicas, tales como LiOH, produciendo así α -hidroxi amida (32 g). La retirada del grupo PG da como resultado los intermedios (32h), que pueden acoplarse a un grupo P2. La función hidroxil en (32 g) puede oxidarse para dar la α -ceto amida correspondiente, pero para evitar las reacciones secundarias se usan la α -hidroxi amida o su precursor éster carboxílico en reacciones adicionales (tal como la eliminación del grupo N-protector, acoplamiento con un resto P2, etc.). Oxidación del grupo α -hidroxil del resto P1 después se realiza en cualquier fase conveniente de la síntesis, por ejemplo, después de este acoplamiento con un resto P2 o en las últimas fases de la síntesis, por ejemplo la última etapa, usando un oxidante suave, tal como, por ejemplo peryodinato de Dess-Martin, dando así compuestos de fórmula I, o intermedios, en la que A es $-C(=O)C(=O)NR^{3a}R^{3b}$.

El procedimiento anterior, es decir la reducción del éster, la oxidación para dar el aldehído, la reacción con un isonitrilo también puede realizarse en las últimas fases del procedimiento de síntesis, por ejemplo después de la creación del macrociclo.

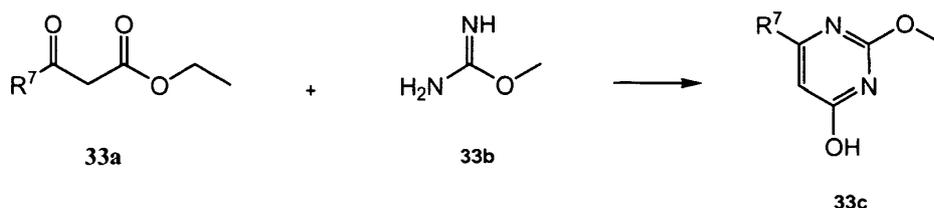
Los componentes básicos P1 útiles para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que A es $-C(=O)NH-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, o $-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$ un fosfonato pueden prepararse siguiendo los procedimientos descritos en el documento WO 2006/020276. En particular, los compuestos de fórmula (I), en la que A es $-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, pueden prepararse como se indica a continuación:



El material de partida 32i se hace reaccionar con una base, en particular con CsOH, preferiblemente en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de trietilbencilamonio, y se añade 32j formando un anillo ciclopropilo con una cadena lateral de vinilo, es decir fosfonato de ciclopropilo 32k. El grupo protector fenil-CH= se retira en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl en diclorometano) produciendo 32l. Lo último puede resolverse en sus estereoisómeros usando una metodología conocida en la técnica, por ejemplo por la formación de una sal con un ácido ópticamente activo, por ejemplo con ácido dibenzoil-L-tartárico, que después de la retirada del derivado de ácido tartárico produce 32m. Los análogos distintos del fosfonatos de etilo pueden prepararse a partir de materiales de partida 32i que tienen grupos éster distintos de etilo. Los materiales de partida 32i son materiales conocidos o pueden prepararse fácilmente usando métodos conocidos en la técnica.

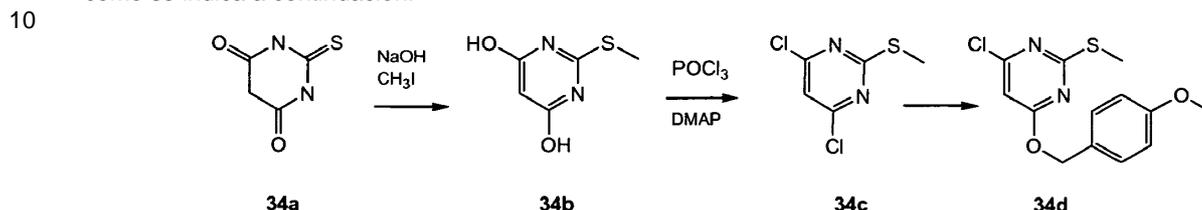
Los intermedios (12c-1) o (12c-2), a su vez, pueden acoplarse a los derivados de prolina, ciclopentano o ciclopenteno apropiados como se ha descrito anteriormente.

El grupo pirimidina (es decir el radical R¹⁰) puede introducirse al preparar componentes básicos P2, como se ha descrito anteriormente, o como en una fase posterior de la síntesis, incluso como en una última etapa. Los materiales de partida para la introducción del grupo R¹⁰ (por ejemplo, R¹⁰-OH y análogos) pueden prepararse como se muestra en los siguientes esquemas de reacción.



Un β-ceto éster adecuadamente sustituido (33a), que lleva un grupo R⁷ en la posición β, se hace reaccionar con 2-metilourea (33b) en presencia de una base, tal como metóxido sódico en un disolvente como metanol, produciendo el pirimidinol disustituido (33c).

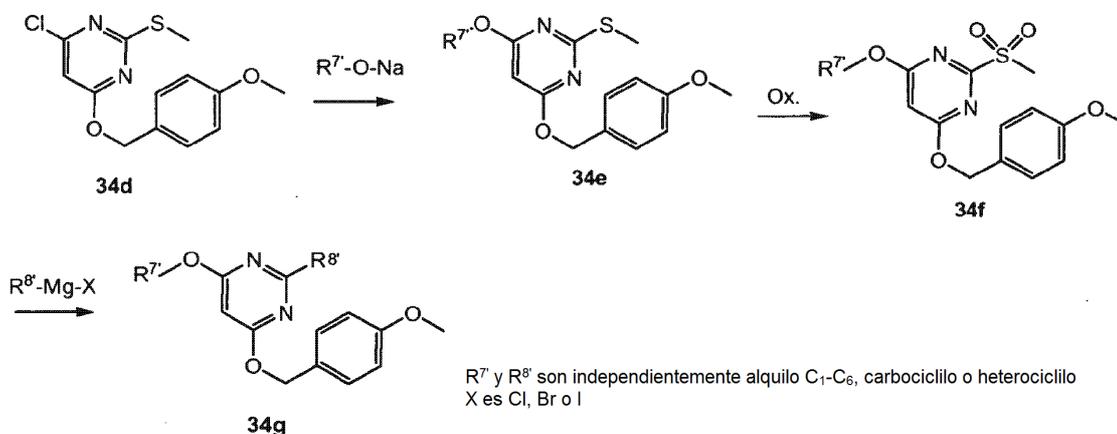
Una ruta alternativa a diversas pirimidinas sustituidas utiliza un intermedio común, que posteriormente puede transformarse en derivados de pirimidina con diversos patrones de sustitución. Una ruta a este intermedio (34d) es como se indica a continuación.



La alquilación selectiva del átomo de azufre del ácido tiobarbitúrico (34a) por tratamiento con yoduro de metilo, o cualquier otro agente de alquilación similar, en presencia de una base tal como hidróxido sódico o similares, proporciona el derivado tio éter (34b). La sustitución del grupo hidroxilo por cloro con un agente de halogenación, por ejemplo por tratamiento con tricloruro de fósforo en presencia de una base, tal como dimetil aminopiridina o similares, produce (34c) seguido de reacción con un derivado adecuado de alcohol bencílico, por ejemplo p-metoxibencil alcohol, en presencia de una base tal como NaH proporciona el pirimidinol metoxibencilo protegido (34d).

En un aspecto adicional, esta invención se refiere al intermedio (34d), un nuevo compuesto que sirve como un intermedio conveniente para preparar los compuestos de fórmula (I). El intermedio (34d) ofrece gran flexibilidad para la síntesis adicional ya que puede hacerse reaccionar selectivamente en diferentes posiciones del anillo pirimidina en cualquier orden deseado, en esta fase o en una fase posterior, por ejemplo al final de la síntesis. Por ejemplo, la función tioéter puede oxidarse para dar la sulfona correspondiente seguido de una reacción de sustitución nucleófila con diferentes nucleófilos, tal como reactivos de Grignard, alcoholatos o aminas, para dar las pirimidinas que llevan un sustituyente unido a C, O o N respectivamente, en la posición 2. Como alternativa, el sustituyente cloro puede reemplazarse por un alcoholato deseado, tal como metóxido o similar, o pueden usarse condiciones de acoplamiento de Stille o Suzuki para introducir un sustituyente unido a C, por ejemplo, un grupo arilo o heteroarilo.

El siguiente esquema ilustra un método para introducir sustituyentes unidos a O y C en las posiciones 4 y 2 respectivamente del pirimidinol (3d).

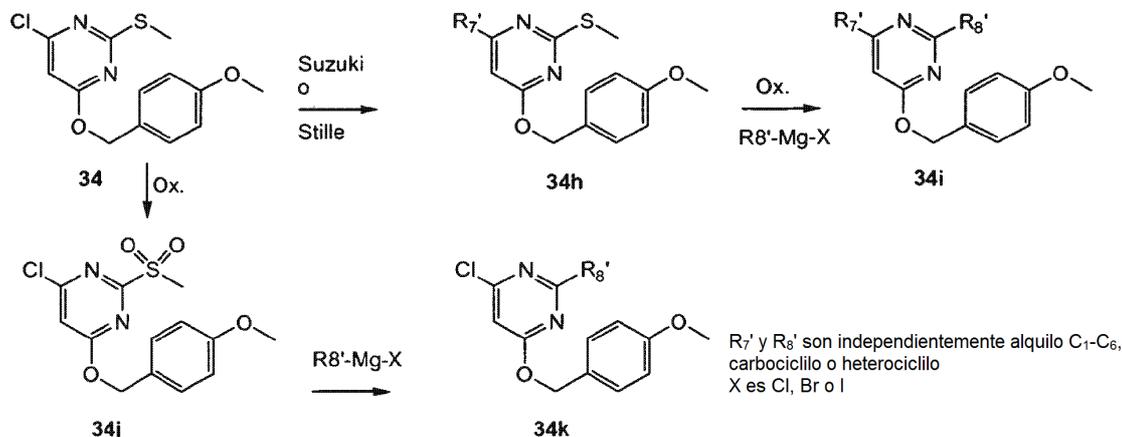


La sustitución del sustituyente cloro en (34d) por un agente de alcoxilación, tal como un óxido de metal alcalino, produce el derivado éter (34e). La oxidación del azufre usando un oxidante adecuado, por ejemplo m-clorofenilo mCPBA, para dar (34f), seguido de la sustitución del grupo sulfona en (34f) usando un reactivo de Grignard

adecuado proporciona el pirimidinol alquilado (34 g).

Puede introducirse un sustituyente unido a C en la posición 4 del derivado pirimidinol intermedio 3d, por ejemplo por medio de acoplamiento de Suzuki o Stille como se ilustra en el siguiente esquema.

5



Someter el compuesto de cloro (34d) a condiciones de acoplamiento de Suzuki o Stille proporciona el compuesto alquilado (34h) que posteriormente puede oxidarse para dar la sulfona y después se hace reaccionar con un nucleófilo deseado, por ejemplo, un reactivo de Grignard como se ha descrito anteriormente, para dar el pirimidinol dialquilado (34i). Como alternativa, la etapa oxidación-sustitución del intermedio (34d) puede realizarse abriendo en primer lugar (34j) y el sustituyente cloro sustituido con un nucleófilo adecuado directamente después produciendo (34k) o en una fase posterior de la síntesis, por ejemplo como la última etapa, cuando el derivado pirimidina se acopla al resto P2.

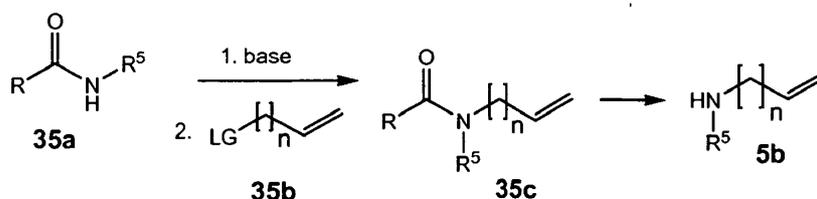
10

15

Síntesis de los componentes básicos P3

Los componentes básicos P3 están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con las metodologías conocidas por los expertos en la técnica. Una de estas metodologías se muestra en el esquema a continuación y usa aminas monoaciladas, tales como trifluoroacetamida o una amina Boc-prottegida.

20



En el esquema anterior, R junto con el grupo CO forma un grupo N-protector, en particular R es *t*-butoxi, trifluorometilo; R^5 y n son como se han definido anteriormente y LG es un grupo saliente, en particular halógeno, por ejemplo cloro o bromo.

25

Las aminas monoaciladas (33a) se tratan con una base fuerte tal como hidruro sódico y posteriormente se hacen reaccionar con un reactivo LG-alquenilo C_{5-8} (33b), en particular haloalquenilo C_{5-8} , para formar las aminas protegidas correspondientes (33c). La desprotección de (33c) proporciona (5b), que son componentes básicos P3. La desprotección dependerá del grupo funcional R, por lo tanto, si R es *t*-butoxi, la desprotección de la amina Boc-prottegida correspondiente puede realizarse con un tratamiento ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético. Como alternativa, cuando R es, por ejemplo, trifluorometilo, la retirada del grupo R se realiza con una base, por ejemplo hidróxido sódico.

30

35

El siguiente esquema ilustra otro método más para preparar un componente básico P3, concretamente una síntesis de Gabriel de alquenilaminas C_{5-8} primarias, que puede realizarse por el tratamiento de una ftalimida (34a) con una base, tal como NaOH o KOH, y con (33b), que es como se ha especificado anteriormente, seguido de la hidrólisis de la N-alquenil imida intermedia para generar una alquenilamina C_{5-8} primaria (5b-1).

vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se desean en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para la administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de las preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria orales más ventajosas, en cuyo caso, como es evidente, se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el vehículo comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparados en forma sólida destinados a su conversión, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente que mejora la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.

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

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Las infecciones virales y sus enfermedades asociadas que se pueden tratar usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones causadas por el VHC y otros flavivirus patógenos tales como la fiebre amarilla, fiebre del dengue (tipos 1-4), la encefalitis de St. Louis, la encefalitis japonesa, la encefalitis del valle Murray, el virus del Nilo Occidental y el virus Kunjin. Las enfermedades asociadas con el VHC incluyen fibrosis progresiva del hígado, inflamación y necrosis que conduce a la cirrosis, enfermedad hepática terminal y HCC; y para el resto de flavivirus patógenos, las enfermedades incluyen la fiebre amarilla, la fiebre del dengue, la fiebre hemorrágica y la encefalitis. Además, hay una serie de compuestos de la presente invención que son activos contra las cepas mutadas del VHC. Es más, muchos de los compuestos de la presente invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una semivida aceptable, AUC (área bajo la curva) y valores pico, careciendo de fenómenos desfavorables tales como un comienzo insuficientemente rápido y la retención en los tejidos.

La actividad antiviral *in vitro* contra el VHC de los compuestos de fórmula (I) se puede ensayar en un sistema de replicón del VHC celular basado en Lohmann *et al.* (1999) *Science* 285: 110-113, con las modificaciones adicionales descritas por Krieger *et al.* (2001) *Journal of Virology* 75: 4614-4624 (incorporado en el presente documento por referencia), que se ilustra adicionalmente en el apartado de ejemplos. Este modelo, aunque no es un modelo de infección completa para el VHC, es ampliamente aceptado como el modelo de replicación autónoma del ARN del VHC más robusto y eficaz que se encuentra actualmente disponible. Los compuestos que presentan actividad contra el VHC, en este modelo celular, se consideran candidatos para su posterior desarrollo en el tratamiento de infecciones por VHC en los mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir entre los compuestos que interfieren específicamente con las funciones del VHC y los que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicón del VHC, causando, por consiguiente, una reducción en el ARN del VHC o en la concentración de la enzima indicadora ligada. Los ensayos son conocidos en el campo para la evaluación de la citotoxicidad celular basándose, por ejemplo, en la actividad de las enzimas mitocondriales con el uso de colorantes fluorogénicos rédox

tales como la resazurina. Además, existen reconocimientos de recuento de células para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen indicador ligado, tales como la luciferasa de luciérnaga. Los tipos de células apropiados pueden ser dotados de transfección estable con un gen indicador de la luciferasa, cuya expresión depende de un promotor del gen constitutivamente activo, y dichas células se pueden usar como reconocimiento de recuento para eliminar los inhibidores no selectivos.

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente a sus propiedades contra el VHC, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoquímicamente isoméricas, son útiles en el tratamiento de individuos infectados con un virus, particularmente un virus que es el VHC, y para la profilaxis de infecciones virales, en determinadas infecciones por VHC. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular, flavivirus tales como el VHC.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden usar como un medicamento. Dicho uso como un medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados por virus o a sujetos susceptibles a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular, la infección por VHC.

La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos o cualquier subgrupo de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección viral, particularmente infección por VHC.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I), según lo especificado en el presente documento, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), según lo especificado en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente infectado por un virus, o que se encuentra en riesgo de infección por un virus, en particular, por el VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad antiviralmente eficaz de dicho compuesto.

En general, se contempla que una cantidad diaria antiviral eficaz sería de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, o de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, o de 0,5 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 1 a 1.000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

La dosis y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) usado en particular, de la afección que se esté tratando en particular, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, del peso, del sexo, del grado del trastorno y del estado físico general del paciente en cuestión, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en el presente documento son tan solo directrices.

La invención también se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I), incluyendo una forma estereoisomérica del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro compuesto antiviral, en particular, otro compuesto contra el VHC. El término "combinación" se puede referir a un producto que contenga (a) un compuesto de fórmula (I), según lo especificado anteriormente; y (b) opcionalmente otro compuesto contra el VHC, como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de las infecciones por VHC.

Los compuestos contra el VHC que se pueden usar en dichas combinaciones incluyen agentes seleccionados entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del VHC y un agente inmunomodulador, y combinaciones de los mismos. Los inhibidores de la polimerasa del VHC incluyen, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 y R-1479. Los inhibidores de LAS proteasas del VHC (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores de NS3-NS4A) incluyen los compuestos del documento WO 02/18369 (véase, por ejemplo, la página 273, líneas 9-22 y la página 274, la línea 4 a la página 276, línea 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034 y SCH-6. Otros agentes que se pueden usar son los descritos en los documentos WO 98/17679, WO 00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO 2005/073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.

Los inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC, incluyendo la helicasa NS3; inhibidores de la metaloproteasa; inhibidores de oligonucleótidos antisentido tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; ARNip tales como SIRPLEX-140-N y similares; ARN corto de horquilla codificado por un vector (ARNhp); ADNzimas; ribozimas específicas del VHC tales como heptazima, RPI.13919 y similares; inhibidores de la entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de la glucosidasa α tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002; y BIVN 401.

Los agentes inmunomoduladores incluyen, compuestos de isoformas de interferón naturales y recombinantes, incluyendo α -interferón, β -interferón, γ -interferón, ω -interferón y similares, tales como Intron A[®], Roferon-A[®], Canferon-A300[®], Advaferon[®], Infergen[®], Humoferon[®], Sumiferon MP[®], Alfaferone[®], IFN-beta[®], Feron[®] y similares; compuestos de interferón derivatizados de polietilenglicol (pegilados), tales como PEG interferón- α -2a (Pegasys[®]),
 5 PEG interferón- α -2b (PEG-Intron[®]), IFN- α -con1 pegilado y similares; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como interferón fusionado a albúmina albuferón α y similares; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, tales como resiquimod y similares; interleucinas; compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de los linfocitos T auxiliares de tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas de los receptores de tipo TOLL tales como CpG-10101 (actilon), isatoribina y similares; timosina
 10 α -1; ANA-245; ANA-246; diclorhidrato de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos tales como civacir, XTL-6865 y similares; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MF59, y similares.

Otros agentes antivirales incluyen ribavirina, amantadina, viraquina, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; taribavirina; inhibidores de la entrada en el ribosoma interno; inhibidores virales de amplio espectro tales como inhibidores de IMPDH y ácido micofenólico y derivados de los mismos, e incluyendo, pero sin limitación, VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148 y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Los agentes particulares para su uso en dichas combinaciones incluyen interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado o ribavirina, así como agentes terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítomos del VHC, ARN interferente pequeño (ARNip), ribozimas, ADNzimas, ARN antisentido, antagonistas de moléculas pequeñas, por ejemplo, proteasa NS3, helicasa NS3 y polimerasa NS5B.

En otro aspecto, se proporcionan combinaciones de un compuesto de fórmula (I) según lo especificado en el presente documento y un compuesto contra el VIH. Este último preferentemente se trata de aquellos inhibidores del VIH que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo de los fármacos y/o la farmacocinética que mejoran la biodisponibilidad. Un ejemplo de dicho inhibidor tal VIH es ritonavir. Como tal, la presente invención proporciona además una combinación que comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto ritonavir, sus sales farmacéuticamente aceptables y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 94/14436. El documento US 6.037.157 y las referencias citadas en el mismo: US 5.484.801, US 08/402.690, WO95/07696 y WO95/09614, desvelan formas de dosificación preferidas del ritonavir. Una realización se refiere a una combinación que comprende (a) un inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende opcionalmente un compuesto contra el VHC adicional seleccionado de los compuestos mencionados anteriormente.

La invención también se refiere a un proceso de preparación de una combinación según lo descrito en el presente documento, que comprende la etapa de combinar un compuesto de fórmula (I), según lo especificado anteriormente, y otro agente, tal como un agente antiviral, incluyendo un agente contra el VHC o contra el VIH, en particular, los mencionados anteriormente.

Dichas combinaciones pueden encontrar uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por VHC, u otros flavivirus o pestivirus patógenos, en un mamífero infectado con la misma, comprendiendo dicha combinación, en particular, un compuesto de fórmula (I), según lo especificado anteriormente e interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado o ribavirina. O la invención proporciona un método de tratamiento de un mamífero, en particular, de un ser humano, infectado con el VHC, u otros flavivirus o pestivirus patógenos, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de una combinación según lo especificado en el presente documento. En particular, dicho tratamiento comprende la administración sistémica de dicha combinación, siendo una cantidad eficaz dicha cantidad que es eficaz en el tratamiento de las afecciones clínicas asociadas con la infección por VHC.

En una realización, las combinaciones anteriormente mencionadas se formulan en forma de una composición farmacéutica que incluye los principios activos descritos anteriormente y un vehículo, como se ha describe anteriormente. Cada uno de los principios activos se puede formular por separado, y las formulaciones se pueden administrar conjuntamente, o se puede proporcionar una formulación que contenga ambos, y si se desea, más principios activos. En el primer caso, las combinaciones también se pueden formular como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del VHC. Dicha composición puede adoptar cualquiera de las formas descritas anteriormente. En una realización, ambos ingredientes se formulan en una forma de dosificación tal como una combinación de dosis fija. En una realización particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), incluyendo una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) un vehículo.

Los componentes individuales de las combinaciones de la presente invención se pueden administrar por separado en diferentes momentos en el transcurso del tratamiento o simultáneamente en formas de combinación dividida o individual. La presente invención pretende abarcar todas estas pautas de tratamiento simultáneo o alternante, y el término "administrar" se ha de interpretar en consecuencia. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran simultáneamente.

En una realización, las combinaciones de la presente invención contienen una cantidad de ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es suficiente para mejorar clínicamente la biodisponibilidad del inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) con relación con la biodisponibilidad cuando dicho inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) se administra solo. O las combinaciones de la presente invención contienen una cantidad de ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es suficiente para aumentar al menos una de las variables farmacocinéticas del inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) seleccionadas entre $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{ss} , AUC a las 12 horas o AUC a las 24 horas, con relación a dicha al menos una variable farmacocinética cuando el inhibidor de la proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) se administra solo.

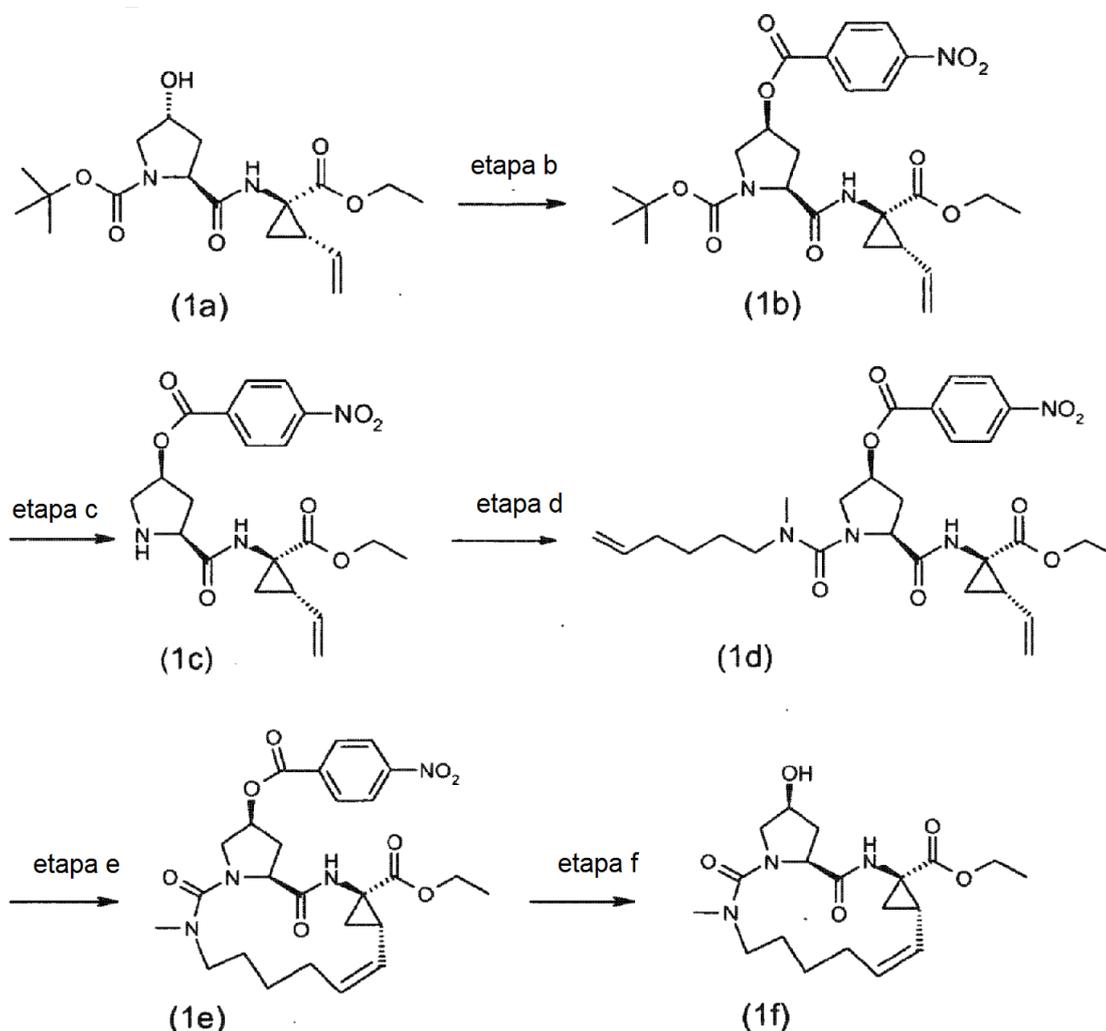
Las combinaciones de la presente invención se pueden administrar a seres humanos en intervalos de dosificación específicos para cada componente comprendido en dichas combinaciones, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) según lo especificado anteriormente y el ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable, pueden tener niveles de dosificación en el intervalo de 0,02 a 5,0 g/día.

La proporción en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto al ritonavir puede estar en el intervalo de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:15, o de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:10, o de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 1:5 a 1:1 a aproximadamente 5:1, o de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 2:1 a 1:1. El compuesto de fórmula (I) y el ritonavir se pueden administrar conjuntamente una o dos veces al día, preferentemente por vía oral, siendo la cantidad del compuesto de fórmula (I) por dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.500 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 mg, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg; y siendo la cantidad de ritonavir por dosis de 1 a aproximadamente 2.500 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg, o de 40 a aproximadamente 100 mg de ritonavir.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y no limitarla a los mismos. Algunos ejemplos muestran la preparación de componentes básicos, que pueden acoplarse a cualquier otro componente básico apropiado descrito en el presente documento y no sólo a los componentes básicos de los productos finales ilustrados de fórmula I.

Ejemplo 1



5 Etapa a: Éster terc-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (1a)

Se disolvieron 4-hidroxi prolina Boc-prottegida (4 g, 17,3 mmol), HATU (6,9 g, 18,2 mmol) y éster etílico del ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico preparado como se describe en el documento WO03/099274 (3,5 g, 18,3 mmol) en dimetilformamida (DMF) (60 ml) y se enfriaron a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió diisopropiletilamina (DIPEA) (6 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió diclorometano (DCM) (~80 ml) y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso, ácido cítrico, agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La purificación por cromatografía ultrarrápida (éter → metanol al 7 % en éter) dio el compuesto del título puro (6,13 g, 96 %).

15 Etapa b: Éster terc-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-nitro-benzoiloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (1b)

El compuesto de la etapa a (6,13 g, 16,6 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (4,17 g, 25 mmol) y PPh₃ (6,55 g, 25 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (130 ml). La solución se enfrió a ~0 °C y se añadió lentamente azidocarboxilato de diisopropilo (5,1 g, 25 mmol). Después, la refrigeración se eliminó y la mezcla se dejó durante una noche en condiciones ambientes. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso (60 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. La purificación por cromatografía ultrarrápida (pentano-éter, 2:1 → pentano-éter, 1:2 → metanol al 2 % en éter) dio el compuesto del título puro (6,2 g, 72 %).

25

Etapa c: 5-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-nitro-benzoico (1c)

5 El compuesto de la etapa b (6,2 g, 12 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico enfriado con hielo al 33 % en diclorometano. Después, el baño de hielo se eliminó y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante ~1,5 h. El disolvente se evaporó, se añadió carbonato sódico 0,25 M y la mezcla se extrajo con diclorometano. La evaporación dio el compuesto del título (4,8 g, 95 %) en forma de un polvo de color amarillento.

Etapa d: 5-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-1-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-nitro-benzoico (1d)

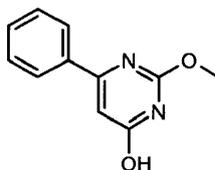
10 La amina 1c (4,5 g, 10,8 mmol) se disolvió en THF (160 ml). Se añadió una cucharada de hidrogenocarbonato sódico seguido de fosgeno (11,3 ml, 20 % en tolueno). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h. La mezcla se filtró y se disolvió de nuevo en diclorometano (160 ml). Se añadió hidrogenocarbonato sódico (~una cucharada) seguido del clorhidrato de amina (2,9 g, 21,6 mmol). Después, la reacción se dejó en temperatura ambiente durante una noche. La purificación por cromatografía ultrarrápida (éter → metanol al 3 % en éter) dio el compuesto del título puro (5,48 g, 91 %).

Etapa e: Éster etílico del ácido 13-metil-17-(4-nitro-benzoiloxi)-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo-[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (1e)

20 El dieno 1d (850 mg, 1,53 mmol) se disolvió en 1,5 l desgasificado, se secó 1,2-dicloroetano y se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante una noche. Se añadió eliminador (MP-TMT, P/N 800470 de Argonaut technologies, ~media cucharadita) y la mezcla se agitó durante 2 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se cristalizó en diclorometano/n-hexano para producir el compuesto del título (600 mg, 74 %).

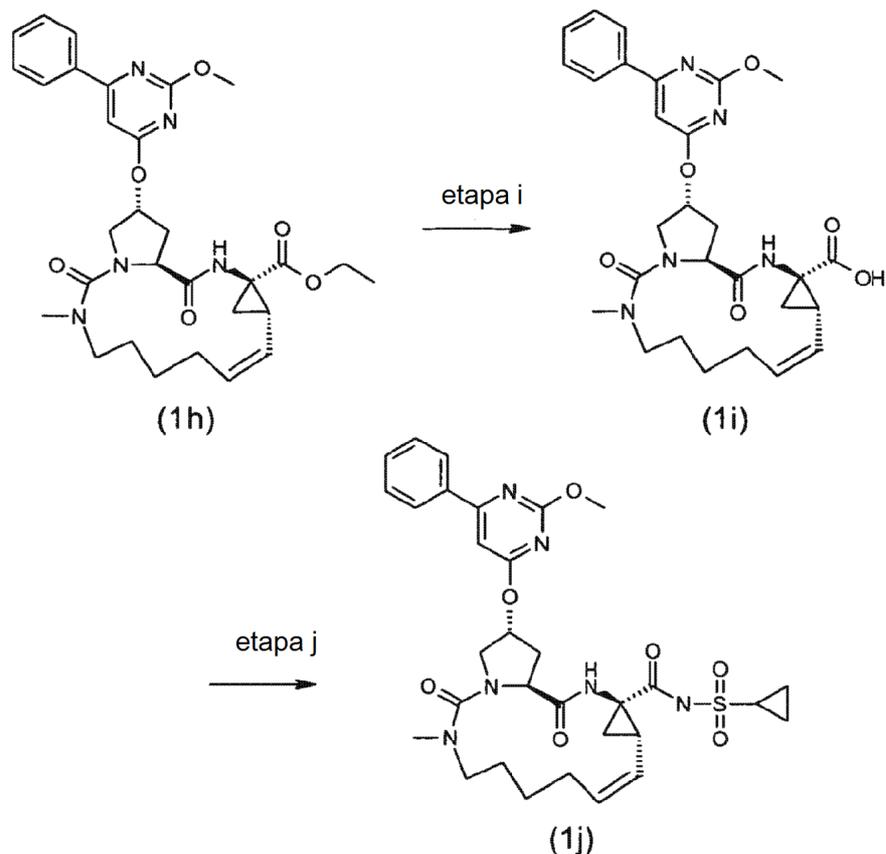
Etapa f: Éster etílico del ácido 17-hidroxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]-octadec-7-eno-4-carboxílico (1f)

30 El compuesto 1e (200 mg, 0,38 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF/agua, 1:2:1, (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente hidróxido de litio (1,9 ml, 1 M). La mezcla se agitó durante 4 h a 0° C, después se neutralizó con ácido acético acuoso (20 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con bicarbonato, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía (metanol al 2 % en diclorometano → 4 %) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color grisáceo (80 %).

Etapa g: 2-Metoxi-6-fenilpirimidin-4-ol (1g)

(1g)

40 Se disolvió sodio (4,14 g, 180 mmol) en metanol seco (120 ml) y la solución se enfrió a 0-5 °C. Se añadieron sulfato de O-metilisourea (10,3 g, 60 mmol) y benzoilacetato de etilo (11,5 g, 60 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante doce horas. La mezcla se evaporó, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo y tres veces con DCM. La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo se suspendió en éter dietílico, el sólido se retiró por filtración, se lavó y se secó, que dio el compuesto del título, (1,0 g) MS+1 = 203.



Etapa h: Éster etílico del ácido 17-(2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octa dec-7-eno-4-carboxílico (1h)

5 El compuesto 1f (250 mg, 0,659 mmol) y el compuesto 1 g (160 mg, 0,791 mmol) y PPh₃ (432 mg, 1,648 mmol) se suspendieron en THF (30 ml) y DMF (2 ml) a 0 °C. Se añadió DIAD (0,32 ml, 1,648 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter y se retiró por filtración un poco de PPh₃O. La
 10 mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (95/5 de DCM/MeOH) que dio el compuesto del título (193 mg, 52 %), MS (M+H)⁺564.

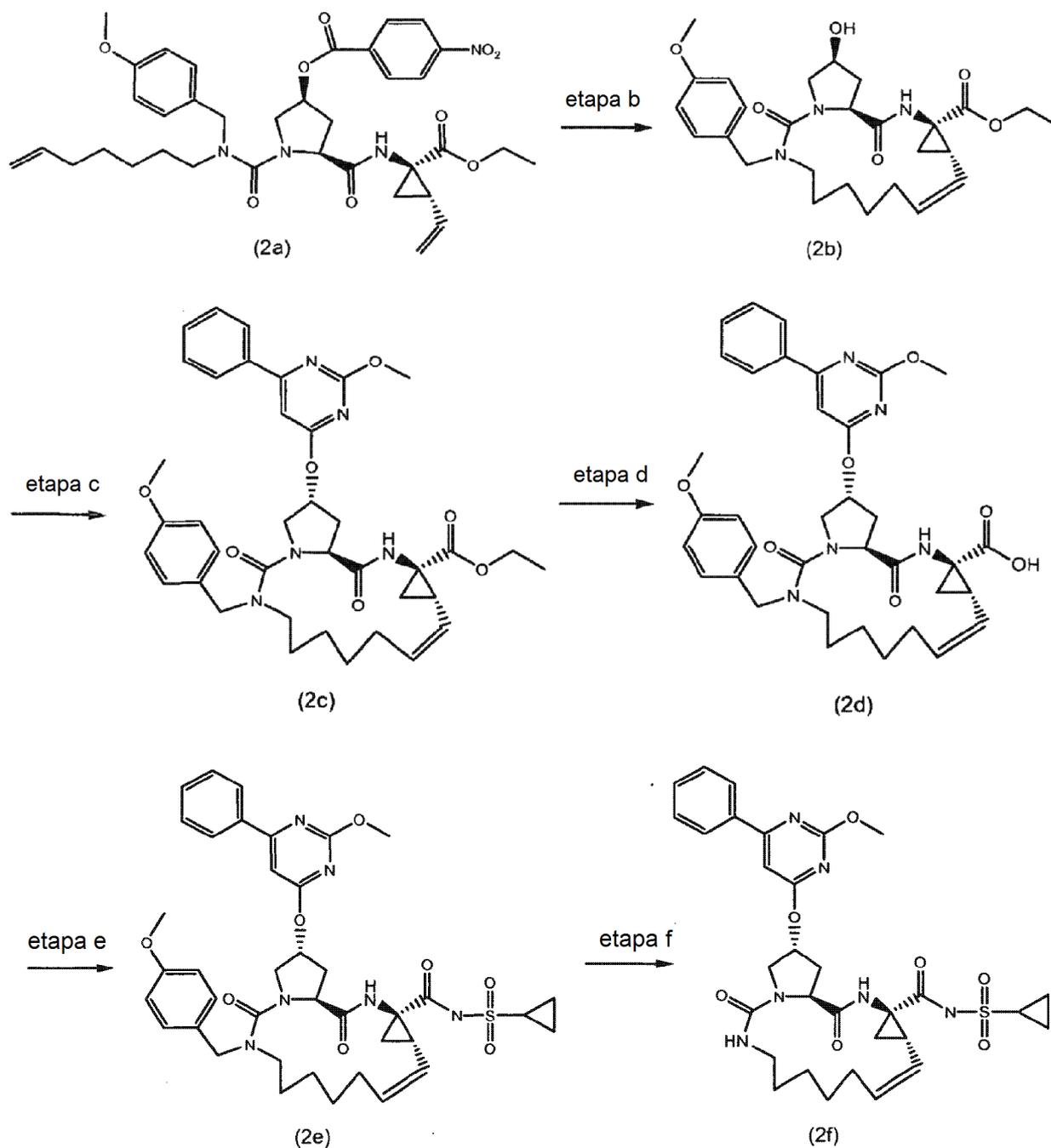
Etapa i: Ácido 17-(2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15 -triaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octa dec-7-eno-4-carboxílico (1i)

15 El compuesto 1h (95 mg, 0,169 mmol) se disolvió en una mezcla 2:1:1 de THF:MeOH:H₂O (24 ml). Se añadió LiOH (1 M, 1,7 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido cítrico al 5 % seguido de DCM y después de la extracción, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (98/2 → 4/6 de DCM/MeOH) que dio el compuesto del título
 20 (78 mg, 86 %), MS (M+H)⁺536.

Etapa j: [17-(2-Metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (1j)

25 El compuesto 1i (78 mg, 0,146 mmol) y EDAC (34 mg, 0,175 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (el análisis por LC-MS indicó la presencia del intermedio). Se añadieron ciclopropanosulfónico amida (20 mg, 0,161 mmol) y DBU (46 µl, 0,307 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3,5 h. Se añadió ácido cítrico (5 %) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa que dio el compuesto del título puro
 30 (50 mg, 54 %), (M+H)⁺ 639.

Ejemplo 2



5

Etapa a : 5-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopronilcarbamoil)-1-[hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-carbamoyl]-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-nitro-benzoico (2a)

10 A una solución del compuesto 1c (4,5 g, 10,8 mmol) en THF (160 ml) se le añadió NaHCO_3 (1 cucharada) y fosgeno en tolueno (1,93 M, 11,5 ml, 22 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente, después se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (160 ml), y se añadieron NaHCO_3 (1 cucharada) y hept-5-enil-(p-metoxibencil)-amina (4,3 g, 18,5 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (25:75 \rightarrow 40:60 de EtOAc:tolueno) dio el compuesto del título (6,59 g, 90 %) en forma de un jarabe de color pardo claro.

15

Etapa b: Éster etílico del ácido 18-hidroxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo-[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (2b)

5 El compuesto 2a (1 g, 1,48 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2 l). La mezcla se desgasificó durante 15 min usando una corriente de argón. Se añadió un catalizador Hoveyda-Grubbs (II) (50 mg, 5 % en mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó y el éster en bruto se disolvió en THF (100 ml), metanol (50 ml) y agua (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió hidróxido de litio acuoso (20 ml, 1 M) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. Después, el volumen se dobló mediante la adición de agua y la mezcla se acidificó con ácido acético. La extracción (diclorometano) seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 1 → 5 % en éter) dio el compuesto del título puro (450 mg, 61 %).
10 MS (M+H)⁺ 500.

Etapa c: Éster etílico del ácido 14-(4-metoxi-bencil)-18-(2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (2c)

15 El alcohol 2b (500 mg, 1 mmol), pirimidinol (1 g) (243 mg, 1,2 mmol), PPh₃ (656 mg, 2,5 mmol) y DIAD (0,49 ml, 2,5 mmol) se disolvieron en THF (40 ml) y DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El disolvente se evaporó, se añadió éter y el PPh₃O se retiró por filtración. La purificación por cromatografía en columna, 9:1 de tolueno/EtOAc, dio del compuesto del título (680, 99 %) MS (M+H)⁺684.

Etapa d: Ácido 14-(4-metoxibencil)-18-(2-metoxi-6-fenilpirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (2d)

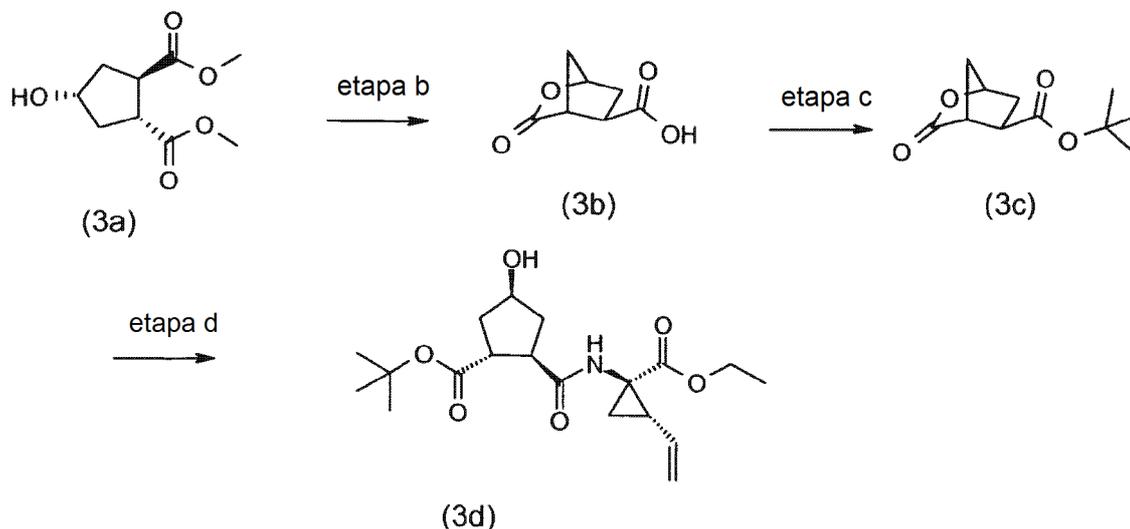
25 El compuesto 2c (0,680 mg, 0,996 mmol) se disolvió en una mezcla 2:1:1 de THF:MeOH:H₂O (144 ml). Se añadió LiOH (1 M, 10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió ácido cítrico al 5 % seguido de DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna, 9:1 de DCM:MeOH que dio el compuesto del título (380 mg, 58 %), MS (M+H)⁺656.

Etapa e: [14-(4-metoxibencil)-18-(2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carbonil] amida del ácido ciclopropanosulfónico (2e)

35 El compuesto 2d (200 mg, 0,305 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió EDAC (70 mg, 0,366 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadieron ciclopropanosulfónico amida (41 mg, 0,336 mmol) y DBU (96 µl, 0,641 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 72 h. Se añadió ácido cítrico al 5 % y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa f: [18-(2-metoxi-6-fenilpirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (2f)

40 El compuesto 2e se disolvió en una mezcla 1:2 de TFA:DCM (12 ml) y se agitó a TA durante 1 h. Se añadió NaHCO₃ y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa que dio el compuesto del título puro (32 mg, 16 % en dos etapas). MS (M+H)⁺639.

45 Ejemplo 3

Etapa a: Éster dimetílico del ácido 4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (3a)

5 Se añadió borohidruro sódico (1,11 g, 0,029 mol) a una solución agitada de éster dimetílico del ácido (1R, 2S)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (4,88 g, 0,0244 mol) en metanol (300 ml) a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con 90 ml de salmuera, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de tolueno/acetato de etilo) que dio el compuesto del título (3,73 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 Etapa b: Ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (3b)

15 Se añadió hidróxido sódico (1 M, 74 ml, 0,074 mol) a una solución agitada del compuesto 3a (3,73 g, 0,018 mol) en metanol (105 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3 M, se evaporó y se co-evaporó con tolueno varias veces. Se añadieron piridina (75 ml) y Ac₂O (53 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se co-evaporó con tolueno y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo + ácido acético al 1 %) que dio el compuesto del título (2,51 g, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo.

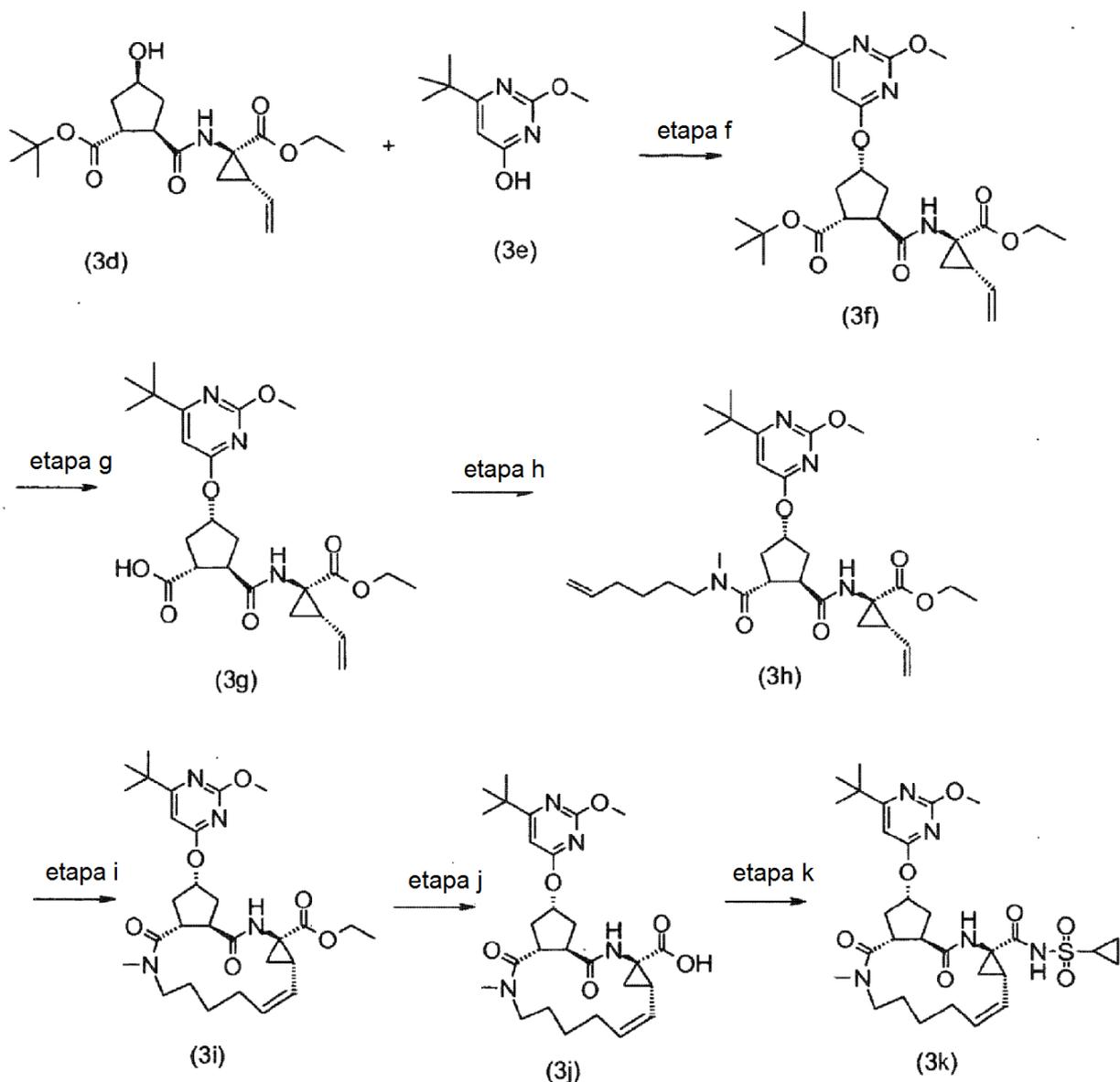
20 Etapa c: Éster terc-butílico del ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (3c)

25 El compuesto 3b (13,9 g, 89 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml) y después se enfrió a aproximadamente -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se burbujeó isobutileno en la solución hasta que el volumen total aumentó a aproximadamente 250 ml lo que dio una "solución turbia". Se añadió BF₃ x Et₂O (5,6 ml, 44,5 mmol, 0,5 equiv.) y la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, se obtuvo una solución transparente. La reacción se controló por TLC (3:2 de EtOAc-Tolueno acidificado con unas gotas de ácido acético y 4:1 de hexano-EtOAc, tinción con una solución básica de permanganato). A los 70 min únicamente quedaban trazas del compuesto 13 y a la mezcla de reacción se le añadió NaHCO₃ ac. saturado (200 ml), que después se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 150 ml), después se secó con sulfito sódico, se filtró y se concentró en un aceite que contenía pequeñas gotas. Después de la adición de hexano al residuo, el producto se formó. La adición de más hexano y el calentamiento a reflujo dieron una solución transparente en la que el producto cristalizó. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con hexano (ta), después se secaron al aire durante 72 h lo que dio el compuesto del título en forma de agujas incoloras (12,45 g, 58,7 mmol, 66 % de la primera cosecha).

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

Etapa d: Éster terc-butílico del ácido (1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxílico (3d)

40 El compuesto 3c (56 mg, 0,264 mmol) se disolvió en 1:1 de dioxano/agua (5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió hidróxido de litio 1 M (0,52 ml, 0,520 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos, después de lo cual la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, se evaporó y se co-evaporó con tolueno. El residuo cristalino se disolvió en DMF (5 ml) y se añadieron clorhidrato de éster etílico del ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclo-propano carboxílico (60 mg, 0,313 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (138 µl, 0,792 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió HATU (120 mg, 0,316 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 0 °C y después durante 2 h más a temperatura ambiente. Después, la mezcla se evaporó, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de tolueno/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (86 mg, 89 %) en forma de un aceite incoloro. El aceite proporcionado se cristalizó en acetato de etilo-hexano.



Etapa e: 6-terc-butil-2-metoxi-pirimidin-4-ol (3e)

5 A metóxido sódico (5,67 g, 0,105 mol) en MeOH (60 ml) (0 °C) se le añadieron clorhidrato de O-metilisourea (6,1 g, 0,055 mol) y pivaloilacetato de etilo (8,6 g, 0,05 mol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 20 minutos y después se agitó a TA durante 30 minutos más. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en 25 ml de H₂O. Se añadió HCl para alcanzar un pH de 6. El producto se retiró por filtración que dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (4,4 g, 88 %), MS (M+H)⁺183.

10 Etapa f: Éster terc-butílico del ácido 4-(6-terc-butil-2-metoxipirimidin-4-iloxi)-2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoyl)-ciclopentanocarboxílico (3f)

15 El compuesto 3d (0,55 g, 1,5 mmol), 6-terc-butil-2-metoxi-pirimidin-4-ol (0,33 g, 1,8 mmol) y PPh₃ (0,99 g, 3,75 mmol) se suspendieron en THF (40 ml) a 0 °C. Se añadió DIAD (0,74 ml, 3,75 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (95/5 de DCM/MeOH) que dio el compuesto del título (677 mg, 85 %), MS (M+H)⁺ 532.

20 Etapa g: Ácido 4-(6-terc-butil-2-metoxipirimidin-4-iloxi)-2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoyl)-ciclopentanocarboxílico (3g)

El compuesto 3f se disolvió en DCM (20 ml). Se añadieron trietil silano (0,6 ml, 3,75 mmol) y TFA (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. El disolvente se co-evaporó con tolueno y el residuo en bruto se purificó por

cromatografía en columna (DCM → DCM/MeOH (90/10)) que dio el compuesto del título, (583 mg, 96 %), MS (M+H)⁺476.

5 Etapa h: Éster etílico del ácido 1-([4-(6-terc-butil-2-metoxipirimidin-4-iloxi)-2-(hex-5-enil-metilcarbamoil)-ciclopentanocarbonil]-amino)-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (3h)

10 El compuesto 3 g (583 mg, 1,227 mmol) se disolvió en 15 ml de DMF seca. Se añadieron DIEA (0,96 ml, 5,522 mmol), *N*-metilhexenoamina x HCl (270 mg, 1,779 mmol) y HATU (676 mg, 1,779 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La DMF se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.), H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (heptano/EtOAc) dio el compuesto del título puro (550 mg, 78 %), MS (M+H)⁺573.

15 Etapa i: Éster etílico del ácido 17-(6-terc-butil-2-metoxipirimidin-4-iloxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (3i)

20 El compuesto 3h (500 mg, 0,87 mmol) y el catalizador Hoveyda-Grubbs, 2^a generación (50 mg) se disolvieron en DCE degasificado y seco (500 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de N₂. El material se mezcló con sílice, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna, 30:70 → 50:50 de EtOAc/Heptano que dio el compuesto del título (350 mg, 74 %), MS (M+H)⁺543.

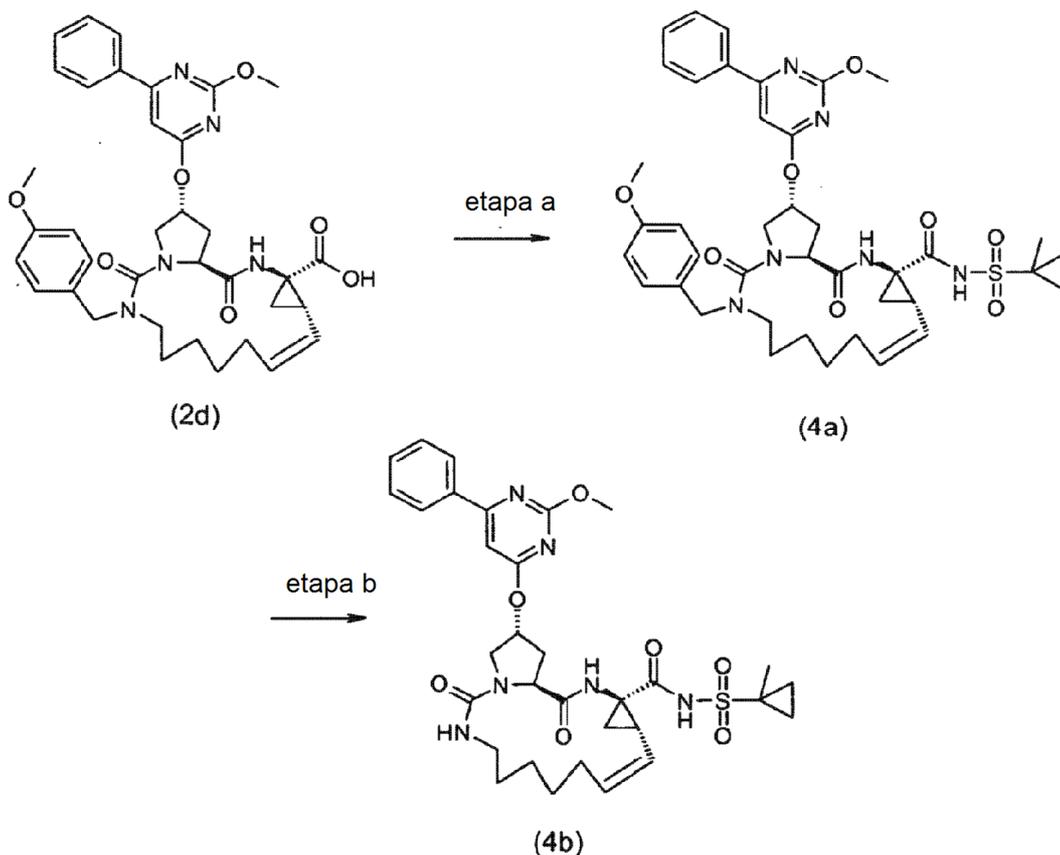
25 Etapa j: Ácido 17-(6-terc-butil-2-metoxipirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (3i)

30 El compuesto 3i (350 mg, 0,645 mmol) se disolvió en una mezcla 2:1:1 de THF:MeOH:H₂O (100 ml). Se añadió LiOH (1 M, 6,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se acidificó añadiendo ácido cítrico y después se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo proporcionado se purificó por cromatografía en columna (98/2 → 94/6 de DCM/MeOH) que dio el compuesto del título (320 mg, 97 %), MS (M+H)⁺515.

35 Etapa k: [17-(6-terc-butil-2-metoxipirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonilamida del ácido ciclopropanosulfónico (3k)

El compuesto 3j (120 mg, 0,233 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió EDAC (54 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h. Se añadieron amida del ácido ciclo-propanosulfónico (31 mg, 0,256 mmol) y DBU (73 µl, 0,489 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió ácido cítrico al 5 % y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título puro (65 mg, 45 %), MS (M+H)⁺ 618.

Ejemplo 4



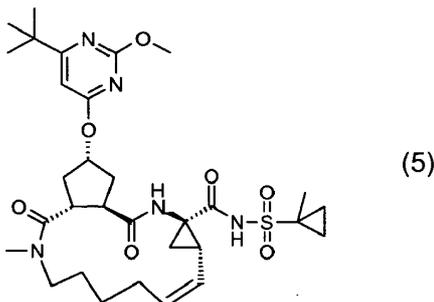
5 Etapa a: [14-(4-Metoxi-bencil)-18-(2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (4a)

El compuesto 2d (130 mg, 0,198 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió EDAC (46 mg, 0,238 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h. Se añadieron metil ciclopropanosulfónico amida (30 mg, 0,3218 mmol) y DBU (63 μ l, 0,416 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadió ácido cítrico al 5 % y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa b: [18-(2-metoxi-6-fenilpirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (4b)

El compuesto 4a se disolvió en una mezcla 1:2 de TFA:DCM (12 ml) y se agitó a TA durante 1 h. Se añadió NaHCO_3 y la capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El residuo proporcionado se purificó por HPLC preparativa que dio el compuesto del título puro (36 mg, 16 % en dos etapas), MS (M+H)⁺639.

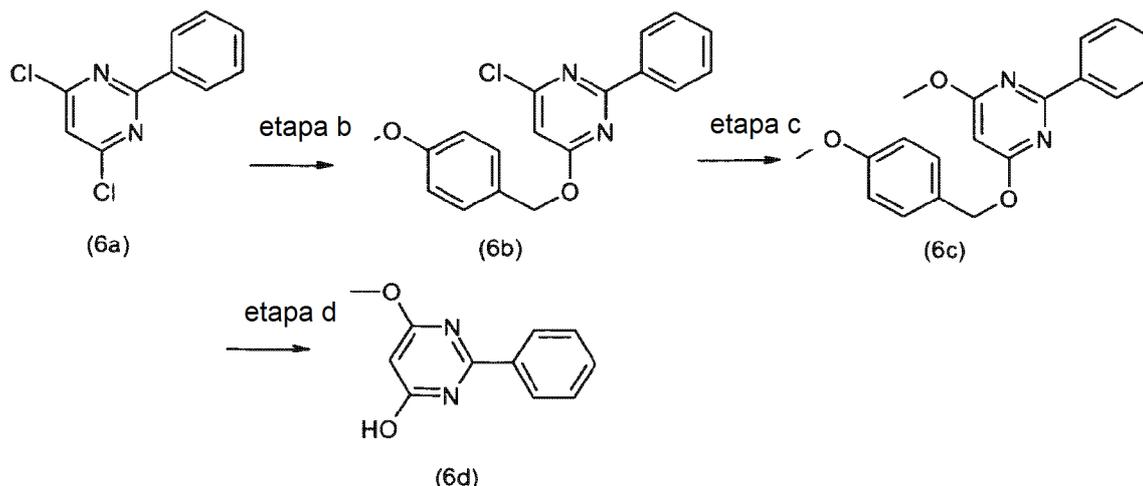
Ejemplo 5



[17-(6-terc-Butil-2-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (5)

5 El compuesto 3j (120 mg, 0,233 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió EDAC (54 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h. Se añadieron metil amidaciclopropanosulfónico amida (35 mg, 0,256 mmol) y DBU (73 μ l, 0,489 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió ácido cítrico al 5 % y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa que dio el compuesto del título puro (10,2 mg, 21 %), MS (M+H)⁺632.

10 Ejemplo 6



15 Etapa a: 4,6-Dicloro-2-fenilpirimidina (6a)

5 A una mezcla de 2-fenilpirimidina-4,6-diol (7 g, 0,037 mol) en POCl₃ (26 ml, 0,279 mol), se le añadió lentamente *N,N*-dietil amina (11,8 ml, 0,074 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Se evaporó parte del POCl₃, y el residuo se vertió en hielo seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (5,16 g, 62 %), MS (M+H)⁺226.

20 Etapa b: 4-Cloro-6-(4-metoxibenciloxi)-2-fenilpirimidina (6b)

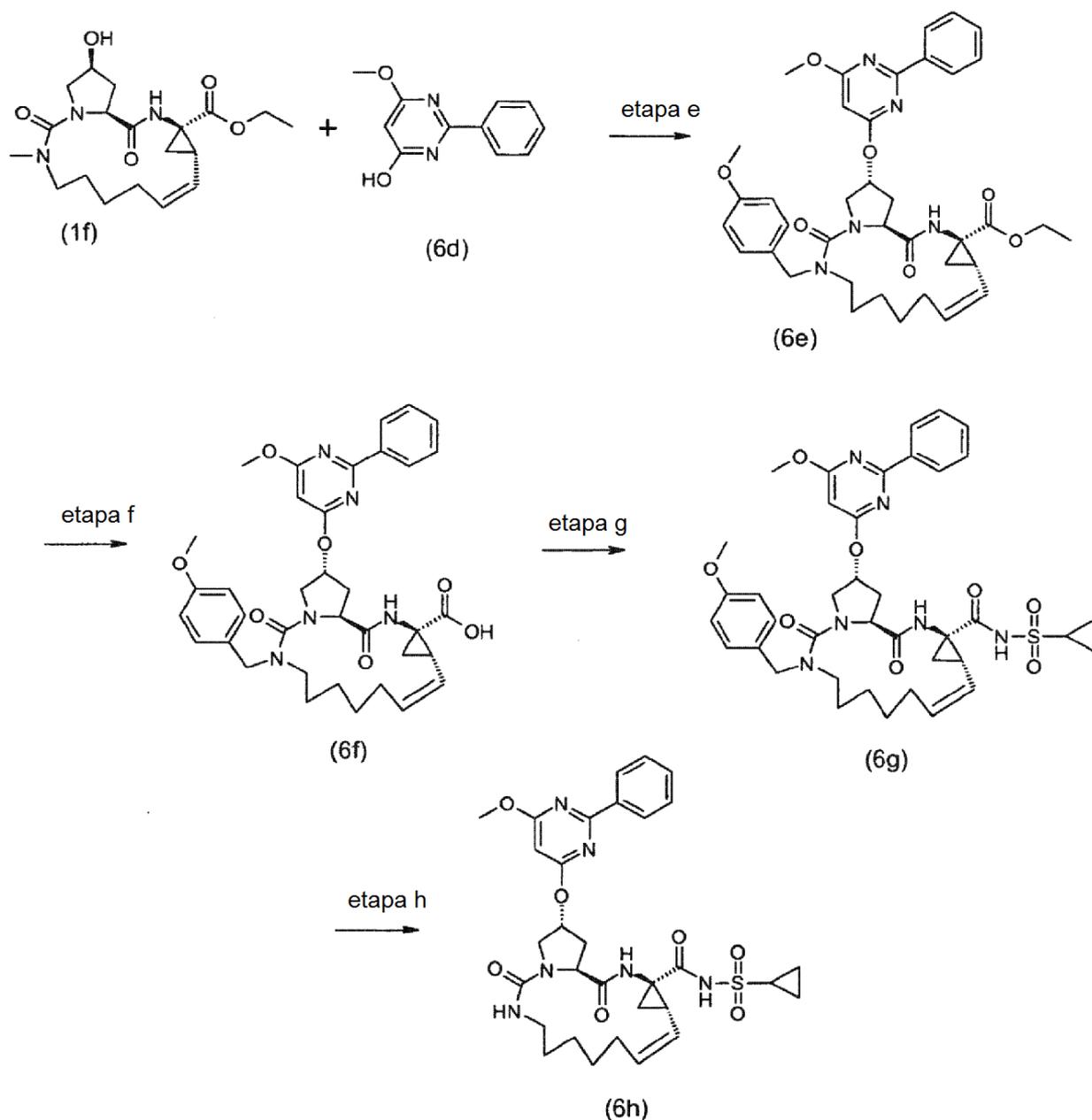
25 Se añadió en porciones NaH (60 %) (469 mg, 11,73 mmol) a una solución agitada de 4,6-dicloro-2-fenilpirimidina (2,2 g, 9,78 mmol) y 4-metoxi bencil alcohol (1,62 mg, 11,73 mmol) en THF seco (55 ml) a 0 °C. Después de 1,5 h, se añadió NaHCO₃ (ac.). Parte del disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título, (3,19 g, 100 %), MS (M+H)⁺327.

30 Etapa c: 4-Metoxi-6-(4-metoxi-benciloxi)-2-fenilpirimidina (6c)

30 Se disolvió NaOCH₃ (2,64 g, 0,049 mol) en MeOH (180 ml). Se añadió 4-cloro-6-(4-metoxibenciloxi)-2-fenilpirimidina (3,19 g, 9,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 7 h. El disolvente se evaporó y el compuesto se purificó por cromatografía en columna (Heptano → Heptano/EtOAc, 9/1) para dar el compuesto del título, (2 g, 64 %), MS (M+H)⁺323.

35 Etapa d: 6-Metoxi-2-fenilpirimidin-4-ol (6d)

Se disolvió 4-metoxi-6-(4-metoxibenciloxi)-2-fenilpirimidina en una mezcla de TFA:DCM (1:2, 30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron NaHCO₃ y DCM y la capa orgánica se retiró por separación, se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (1,04 g, 83 %), MS (M+H)⁺203.



Etapa e: Éster etílico del ácido 14-(4-metoxi-bencil)-18-(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (6e)

5 El compuesto 1f (500 mg, 1 mmol), 6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-ol (243 mg, 1,2 mmol), PPh₃ (656 mg, 2,5 mmol) y DIAD (0,49 ml, 2,5 mmol) se disolvieron en THF (40 ml) y DMF (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. El disolvente se evaporó, se añadió éter y el PPh₃O se retiró por filtración. La purificación por cromatografía en columna, 9:1 de tolueno/EtOAc, dio el compuesto del título (410 mg, 60 %), MS (M+H)⁺684.

10 Etapa f: Ácido 14-(4-metoxibencil)-18-(6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (6f)

15 El compuesto 6e (410 mg, 0,60 mmol) se disolvió en una mezcla 2:1:1 de THF:MeOH:H₂O (144 ml). Se añadió LiOH (1 M, 6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió ácido cítrico al 5 % seguido de DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó que dio el compuesto del título (305 mg, 78 %), MS (M+H)⁺656.

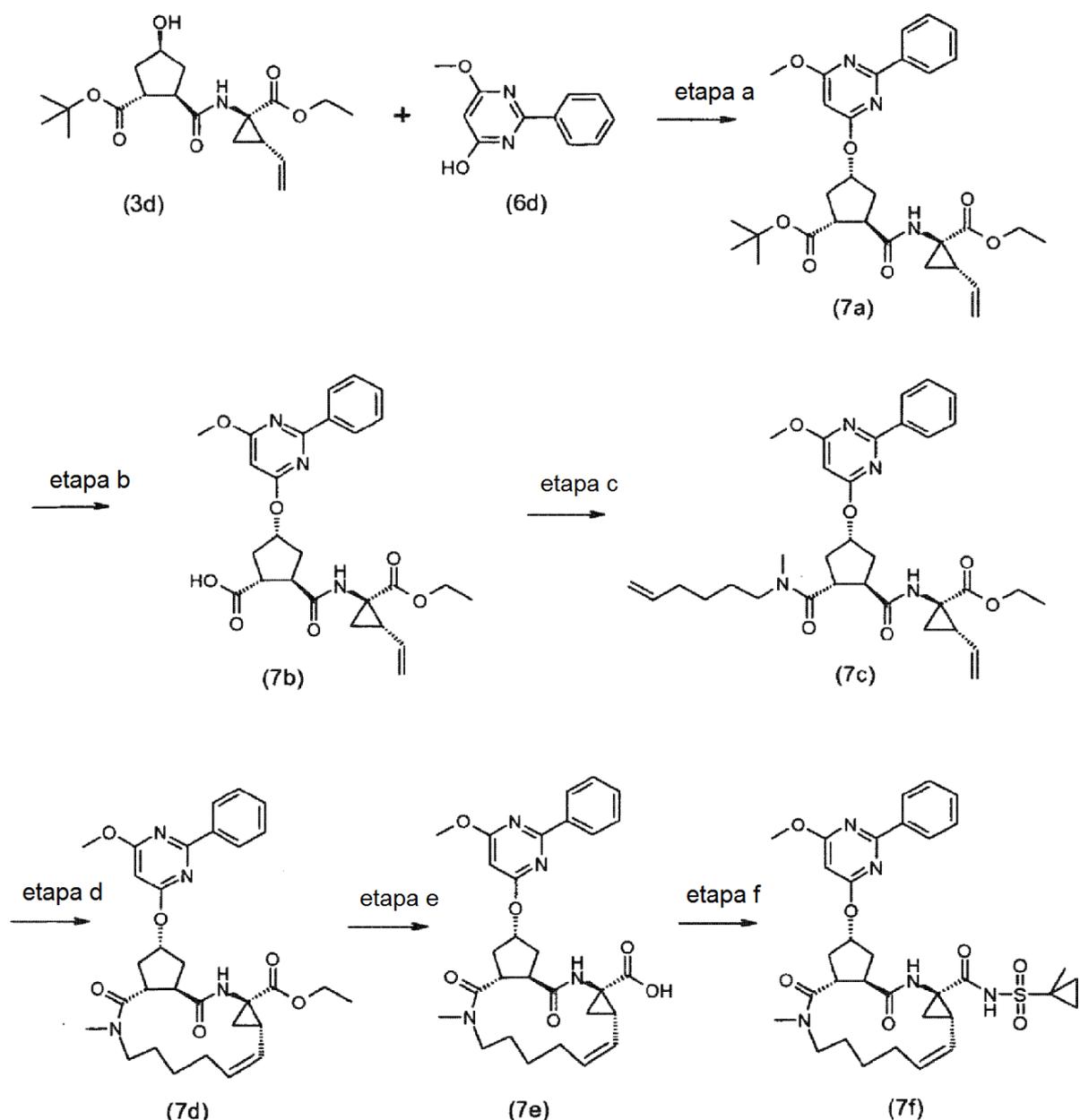
Etapa g: [14-(4-metoxi-bencil)-18-(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carbonil] amida del ácido ciclopropanosulfónico (6 g)

5 El compuesto 6f (250 mg, 0,38 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió EDAC (88 mg, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron ciclopropanolsulfónico amida (51 mg, 0,42 mmol) y DBU (120 μ l, 0,80 mmol) y se agitaron a TA durante 2 h. Se añadió ácido cítrico seguido de separación de la capa orgánica, que se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa h: [18-(6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4.6*]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (6h)

15 El compuesto 6 g se disolvió en una mezcla 1:2 de TFA:DCM (24 ml) y se agitó a TA durante 1 h. Se añadió NaHCO_3 y la capa orgánica se retiró por separación, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa que dio el compuesto del título puro (19 mg, 8 % en dos etapas), MS (M+H)⁺639.

Ejemplo 7



Etapa a: Éster terc-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico (7a)

5 El compuesto 6d (730 mg, 3,5 mmol), el compuesto 3d (1,1 g, 3 mmol) y PPh₃ (1,97 g, 7,5 mmol) se suspendieron en THF (80 ml) y el matraz se puso en un baño de hielo. Se añadió DIAD (1,5 ml, 7,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en éter. El PPh₃O se retiró por filtración y la purificación adicional por cromatografía en columna (Heptano/EtOAc, 4/1) dio el compuesto del título (1,47 g, 89 %), MS (M+H)⁺ 552.

10 Etapa b: Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico (7b)

15 El compuesto 7a (1,48 g, 2,68 mmol) se disolvió en 35 ml de DCM. Se añadieron trietilsilano (1,07 ml, 6,7 mmol) y 35 ml de TFA y la mezcla se agitó a TA durante 45 minutos. El disolvente se evaporó y se co evaporó con tolueno que dio el producto del título (1,32 g, 99 %), MS (M+H)⁺496.

Etapa c: Éster etílico del ácido 1-([2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-4-(6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-iloxi)ciclopentanocarboxil]-amino)-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (7c)

20 El compuesto 7b (1,32 g, 2,67 mmol) se disolvió en 30 ml de DMF seca. Se añadieron DIEA (2,1 ml, 12,0 mmol), *N*-metilhexenoamina HCl (440 mg, 3,9 mmol) y HATU (1,48 g, 3,9 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La DMF se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. (ac.), H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó seguido de cromatografía en columna (Heptano/EtOAc), dando el compuesto del título. (1,1 g, 70 %), MS (M+H)⁺591.

25 Etapa d: Éster etílico del ácido 17-(6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (7d)

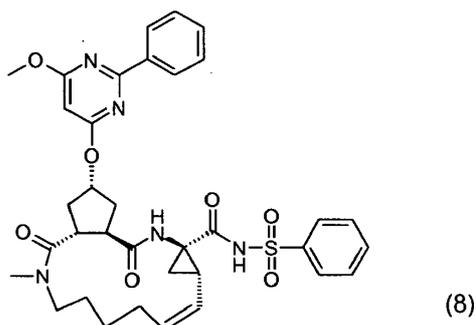
30 El compuesto 7c (1 g, 1,69 mmol) y el catalizador Hoveyda-Grubbs, 2^a generación (100 mg) se disolvieron en DCE desgasificado y seco (1000 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante una noche en una atmósfera de N₂. El material se mezcló con sílice y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía en columna, 30:70 → 50:50 de EtOAc/Heptano dio el compuesto del título (362 mg, 38 %), MS (M+H)⁺563.

35 Etapa e: Ácido 17-(6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (7e)

40 El compuesto 7d (362 mg, 0,644 mmol) se disolvió en una mezcla 2:1:1 de THF:MeOH:H₂O (100 ml). Se añadió LiOH (1 M, 6,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de ácido cítrico al 5 % después de lo cual se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó que dio el compuesto del título (344 mg, 100 %), MS (M+H)⁺ 535.

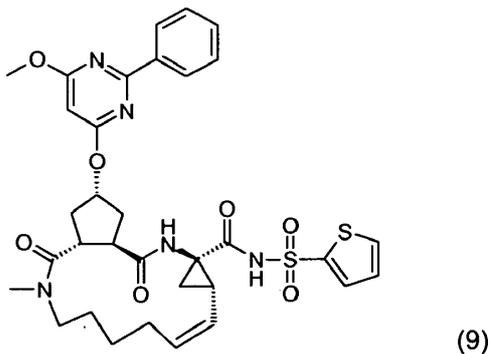
Etapa f: [17-(6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-iloxil)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxil]-amida del ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (7f)

45 El compuesto 7e (100 mg, 0,187 mmol) se disolvió en DCM (5 ml), y se añadió EDAC (43 mg, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron metilciclopropanosulfónico amida (28 mg, 0,206 mmol) y DBU (59 µl, 0,393 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió ácido cítrico y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación del residuo por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título puro (110 mg, 90 %), MS (M+H)⁺ 652.

50 Ejemplo 8

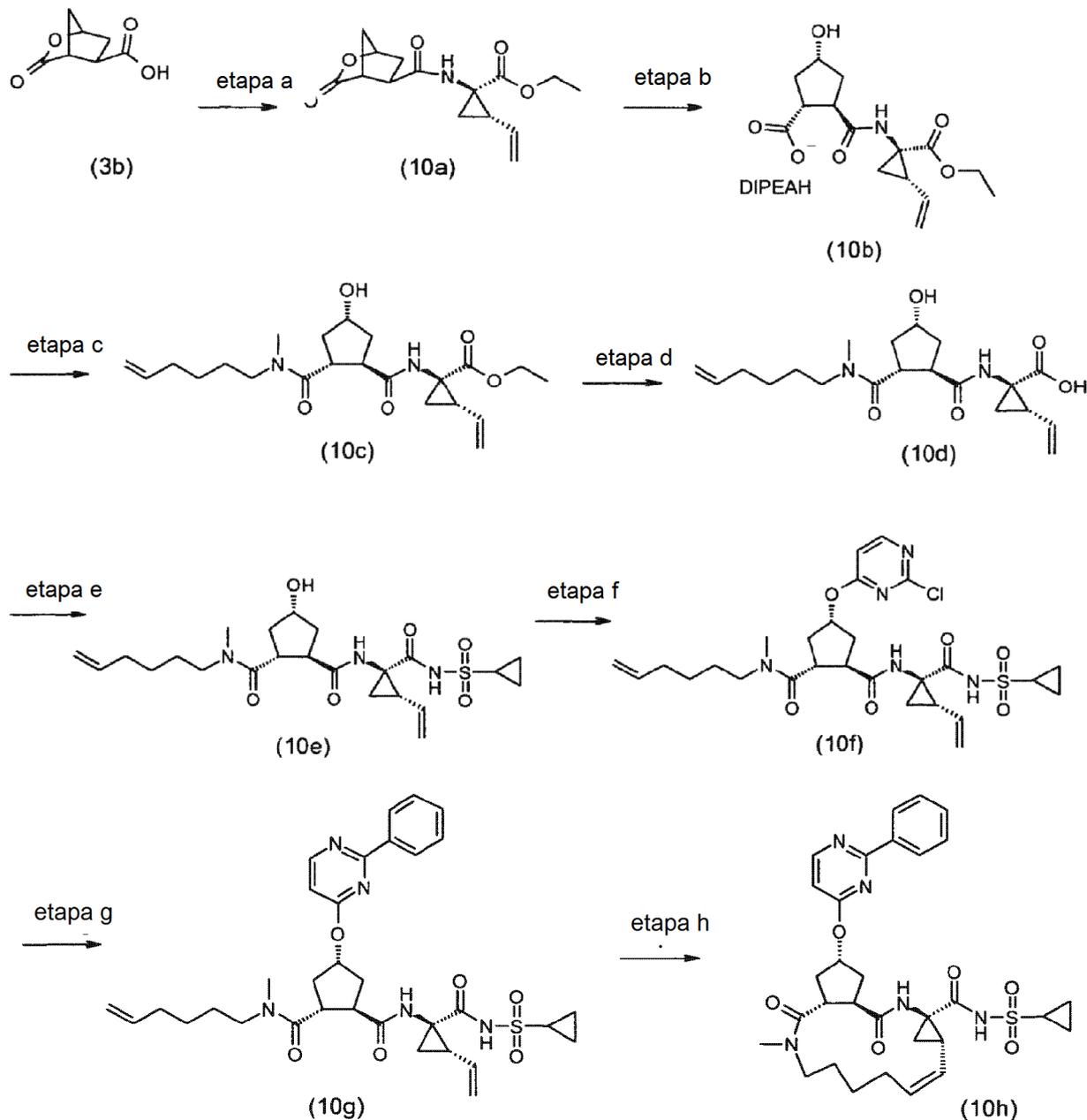
N-[17-(6-Metoxi-2-fenilpirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-bencenosulfonamida (8)

5 El compuesto 7e (60 mg, 0,112 mmol) se disolvió en DCM (5 ml). Se añadió EDAC (26 mg, 0,135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron bencenosulfonamida (19 mg, 0,123 mmol) y DBU (35 μ l, 0,235 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió ácido cítrico (5 %), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa que dio el compuesto del título puro. (36 mg, 48 %), MS (M+H)⁺ 674.

10 Ejemplo 915 [17-(6-Metoxi-2-fenilpirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico (9)

20 El compuesto 7e (27 mg, 0,05 mmol) se disolvió en DCM (3 ml). Se añadió EDAC (12 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron tiofen-2-sulfónico amida (9 mg, 0,055 mmol) y DBU (16 μ l, 0,105 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió ácido cítrico (5 %), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa que dio el compuesto del título puro. (30 mg, 88 %), MS (M+H)⁺ 680.

Ejemplo 10



5 Etapa a: Éster etílico del ácido 1-[(3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-amino]-2-vinil-ciclopropano carboxílico (10a)

10 A una solución del compuesto 3b (857 mg, 5,5 mmol), en DMF (14 ml) y DCM (25 ml) a temperatura ambiente, se le añadió el clorhidrato de éster etílico del ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico, preparado como se describe en el documento WO03/099274, (1,15 g, 6,0 mmol), HATU (2,29 g, 6,0 mmol) y DIPEA (3,82 ml, 22 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC/MS mostró la conversión completa y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en DCM (100 ml) y HCl 0,1 M (ac.) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el compuesto diana (1,6 g, 99 %). LC/MS >95 %, m/z (ESI⁺)= 294(MH⁺)

20 Etapa b: Sal diisopropiletilamina del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxílico (10b)

A una solución del compuesto 10a (800 mg, 2,73 mmol) en agua (15 ml) en un recipiente de reacción para microondas de 20 ml se le añadió DIPEA (1,2 ml, 6,8 mmol) y un agitador magnético. El recipiente de reacción se

cerró herméticamente y la suspensión inmisible se agitó vigorosamente antes de la inserción en la cavidad del microondas. Después de 1 min de preagitación, la reacción se irradió durante 40 min hasta una temperatura de ajuste de 100 °C. Después de enfriar a 40 °C, la solución transparente se concentró al vacío, y el aceite de color pardo residual se co-evaporó 3 veces con MeCN para retirar cualquier agua residual. El compuesto del título en bruto, en forma de una sal DIPEA, se llevó inmediatamente a la siguiente etapa. LC/MS >95 %, m/z (ESI⁺)= 312(MH⁺).

Etapa c: Éster etílico del ácido 1-([2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarbonil]-amino)-2-vinil-ciclopropano carboxílico (10c)

El compuesto en bruto 10b (5,5 mol) se disolvió en DCM (50 ml) y DMF (14 ml) seguido de la adición de HATU (2,09 g, 5,5 mmol), N-metil-N-hex-5-enilamina (678 mg, 6,0 mmol) y DIPEA (3,08 ml, 17,5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC/MS mostró una conversión completa de los materiales de partida, y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 0,1 M (ac.), K₂CO₃ (ac.) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. La retirada del disolvente al vacío dio un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Sílice, EtOAc:MeOH) para proporcionar el compuesto del título (1,65 g, 74 %). TLC (Sílice): 5:95 de MeOH:EtOAc, F_r = 0,5; LC/MS >95 %, m/z (ESI⁺)= 407(MH⁺).

Etapa d: Ácido 1-([2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarbonil]-amino)-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (10d)

El compuesto 10c (493 mg, 1,21 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se transfirió a un recipiente de reacción para microondas de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética y se añadió LiOH acuoso (2 M, 10,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la suspensión inmisible se agitó vigorosamente antes de la inserción en la cavidad del microondas. La reacción se irradió durante 30 min a 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y la solución transparente se acidificó a pH 2 con HCl acuoso (1 M, 24 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (410 mg, 90 %). LC/MS >95 %, m/z (ESI⁺)= 379(MH⁺).

Etapa e: N-(1-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-2-(hex-5-enil-metil-amino-carbonil)-4-hidroxi-ciclopentano-carboxamida (10e)

El ácido en bruto 10d (410 mg, 1,09 mmol) se disolvió en DMF (1,5 ml) y DCM (4,5 ml) seguido de la adición de EDAC (417 mg, 2,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en incubación con agitación a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió DMAP (133 mg, 1,09 mmol) seguido de 20 min más de incubación a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió una solución de pre-mezcla de amida del ácido ciclopropanosulfónico (527 mg, 4,36 mmol) y DBU (663 mg, 4,36 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió DCM (2 ml) seguido de calentamiento en el microondas a 100 °C durante 30 min. La solución de color rojo resultante se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (ac.) (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. El disolvente se evaporó al vacío para producir la sulfonamida en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (Sílice, EtOAc:MeOH, 97,5:2,5) que dio el compuesto del título (403 mg, 77 %); LC/MS >95 %, m/z (ESI⁺) = 482(MH⁺).

Etapa f: N-(1-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-2-(hex-5-enil-metil-amino-carbonil)-4-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-ciclopentano-carboxamida (10f)

El compuesto 10e (43 mg, 89,3 μmol) se disolvió en DMF (2 ml) y la solución se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (11 mg, 0,27 mmol). Después de 0,5 h, se añadió 2,4-dicloro-pirimidina. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se interrumpió mediante la adición de ácido cítrico. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto diana en bruto (43 mg, 81 %); LC/MS m/z (ESI⁺) = 595 (MH⁺).

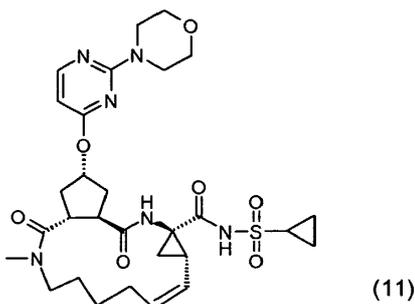
Etapa g: N-(1-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-2-(hex-5-enil-metil-amino-carbonil)-4-(2-fenilpirimidin-4-iloxi)-ciclopentano-carboxamida (10 g)

El compuesto 10f (43 mg, 72,4 μmol), ácido fenilborónico (13 mg, 109 μmol) y (PPh₃)₂PdCl₂ (5 mg, 7,2 μmol) se mezclaron en un vial de reacción para microondas y se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido cítrico (20 ml) y se extrajo 2 veces con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa que dio el compuesto del título (5,9 mg, 13 %), (ESI⁺) = 636(MH⁺).

Etapa h: [13-Metil-2,14-dioxo-17-(2-fenilpirimidin-4-iloxi)-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (10h)

5 Se pesó catalizador Hoveyda Grubbs (2ª generación) (1,5 mg, 2,3 μmol) en un vial de reacción para microondas seco seguido de tapado del vial. En el vial se añadió mediante una jeringa una solución desgasificada del compuesto 10 g y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N₂. La reacción se calentó por microondas a 150 °C durante 10 min. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa que dio el compuesto del título (0,9 mg, 16 %), (ESI⁺)= 608(MH⁺).

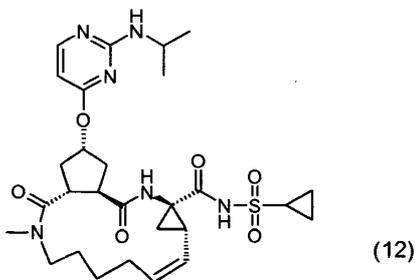
10 Ejemplo 11



15 [13-metil-17-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (11)

20 El compuesto 10f (31 mg, 0,052 mmol) y morfolina (0,1 ml) en THF se dejó a temperatura ambiente durante 20 h, los productos volátiles se retiraron por separación y el residuo se disolvió en DCE (15 ml) al que se le añadió catalizador Hoveyda-Grubbs II (7 mg). La mezcla se calentó en un horno microondas a 150 °C durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno, después se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con DCM-MeOH al 2 % seguido de HPLC-MS-UV prep. para dar el compuesto del título puro, (4,7 mg), (M+H)⁺ 616,2.

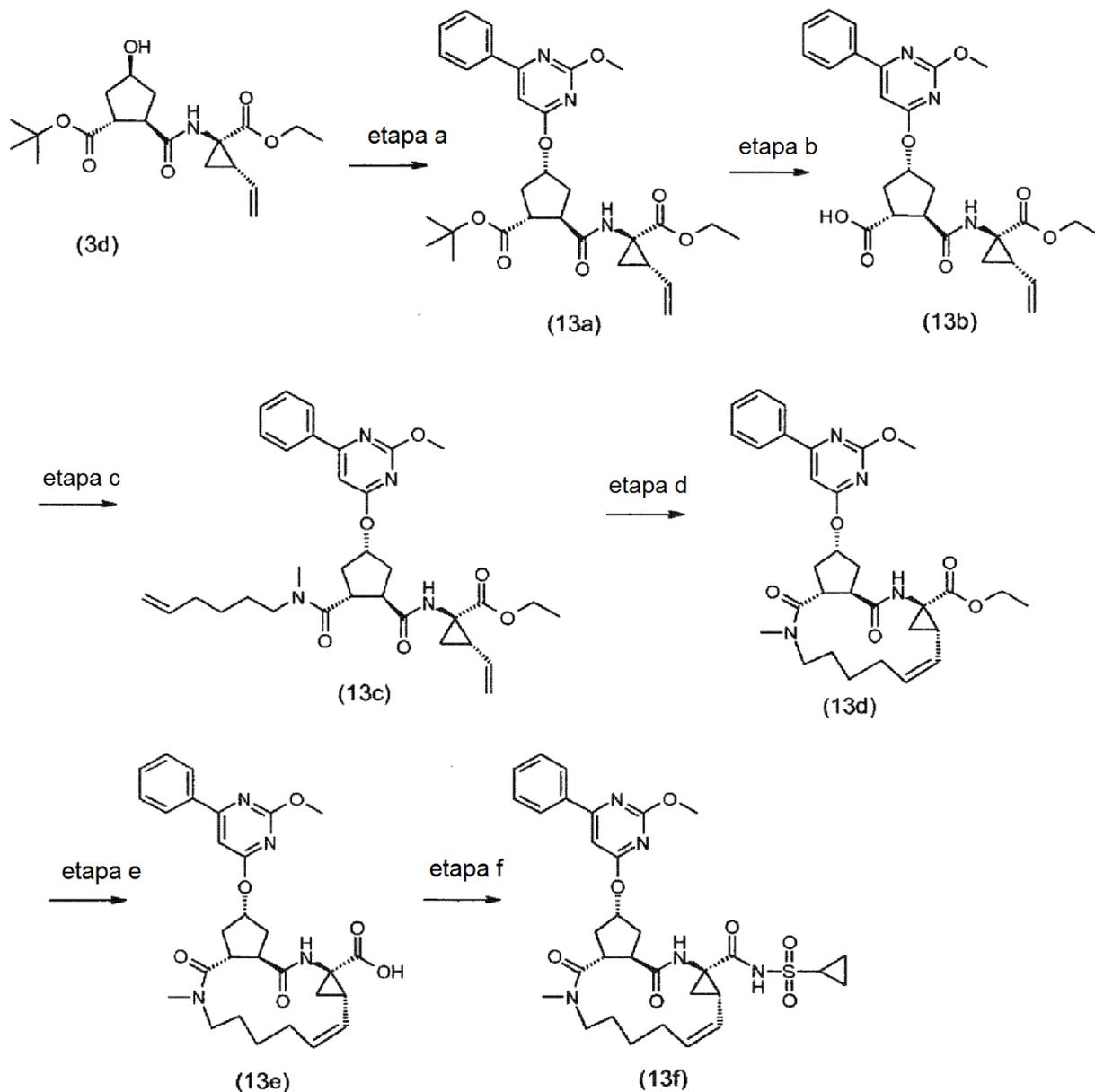
25 Ejemplo 12



30 [17-(2-Isopropilaminopirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (12)

35 El compuesto 10f (30 mg, 0,05 mmol) e isopropilamina (exceso) en THF (10 ml) se calentó en un horno microondas a 110 °C durante 30 min y después se dejó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se disolvió de nuevo en DCE (15 ml) y se desgasificó con nitrógeno. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs II (7 mg) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 150 °C durante 10 min. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por HPLC-MS-UV prep. que dio el compuesto del título puro (3,1 mg), (M+H)⁺ = 589,2.

Ejemplo 13



5 Etapa a: Éster terc-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico (13a)

A una suspensión enfriada del alcohol 3d (0,74 g, 2 mmol), 2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-ol (0,49 g, 2,4 mmol) y trifetilfosfina (1,31 g, 5 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió DIAD (1,0 g, 5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó y el compuesto del título se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluida con hexano acetato de etilo, (1,0 g, 90 %), (M+H)⁺ 552.

15 Etapa b: Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico (13b)

A una solución del compuesto 13a (1,0 g, 1,81 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron trietilsilano (0,53 g, 4,53 mmol) y TFA (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se evaporó a presión reducida y se co-evaporó dos veces con tolueno que dio el compuesto del título (1,2 g), (M+H)⁺ 496.

20

Etapa c: Éster etílico del ácido 1-([2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-4-(2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-ciclopentanocarbonil]-amino)-2-vinil-ciclopronanecarboxílico (13c)

5 A una solución enfriada en hielo del ácido en bruto 13b (1,2 g, 1,81 mmol), clorhidrato de N-metilhexenoamina (0,404 g, 2,7 mmol) y DIEA (1,2 g, 9,1 mmol) se le añadió HATU (1,02 g, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante veinte minutos en un baño de hielo y dos horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo, (0,8 g, 74 %), (M+H)⁺ 591.

Etapa d: Éster etílico del ácido 17-(2-metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (13d)

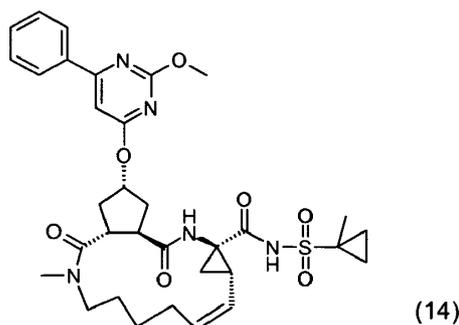
15 A una solución de la diolefina 13c (760 mg, 1,28 mmol) en DCE (700 ml) en una atmósfera de argón (se evaporó tres veces cargado con argón) se le catalizador Hoveyda Grubbs de 2^a generación (80 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo que dio el compuesto del título (0,52 g, 70 %), (M+H)⁺ 563.

Etapa e: Ácido 17-(2-metoxi-6-fenilpirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (13e)

25 A una solución del compuesto 13d (470 mg, 0,83 mmol) en una mezcla de 1:1 THF-metanol (30 ml) se le añadió una solución 1 M de LiOH (10 ml) y la mezcla se agitó durante cuatro días a temperatura ambiente. Se añadió una solución al 5 % de ácido cítrico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó sobre gel de sílice. El producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluido con DCM metanol, (400 mg, 88 %), (M+H)⁺ 535.

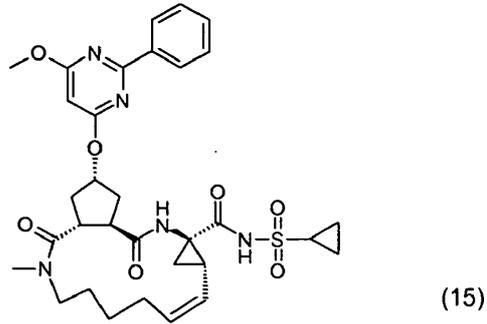
Etapa f: [17-(2-Metoxi-6-fenilpirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (13f)

35 Una solución del ácido 13e (150 mg, 0,28 mmol) y EDAC (65 mg, 0,34 mmol) en DCM seco (3 ml) se agitó durante una noche. Se añadió ciclopropano sulfonamida (72,7 mg, 0,6 mmol) y DBU (120 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido cítrico al 5 % y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 5 % y agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. La purificación por HPLC dio el compuesto del título, (100 mg, 56 %), (M+H)⁺ 638

Ejemplo 14[17-(2-Metoxi-6-fenil-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (14)

45 Una solución del ácido 13e (250 mg, 0,46 mmol) y EDAC (150 mg, 0,6 mmol) en DCM seco (4 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron metilciclopropano sulfonamida (78 mg, 0,58 mmol) y DBU (182 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 horas más a temperatura ambiente. Se añadió ácido cítrico al 5 % y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 5 % y agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con éter dietílico-acetato de etilo dio el compuesto del título puro, (130 mg, 44 %), (M+H)⁺ 652.

Ejemplo 15

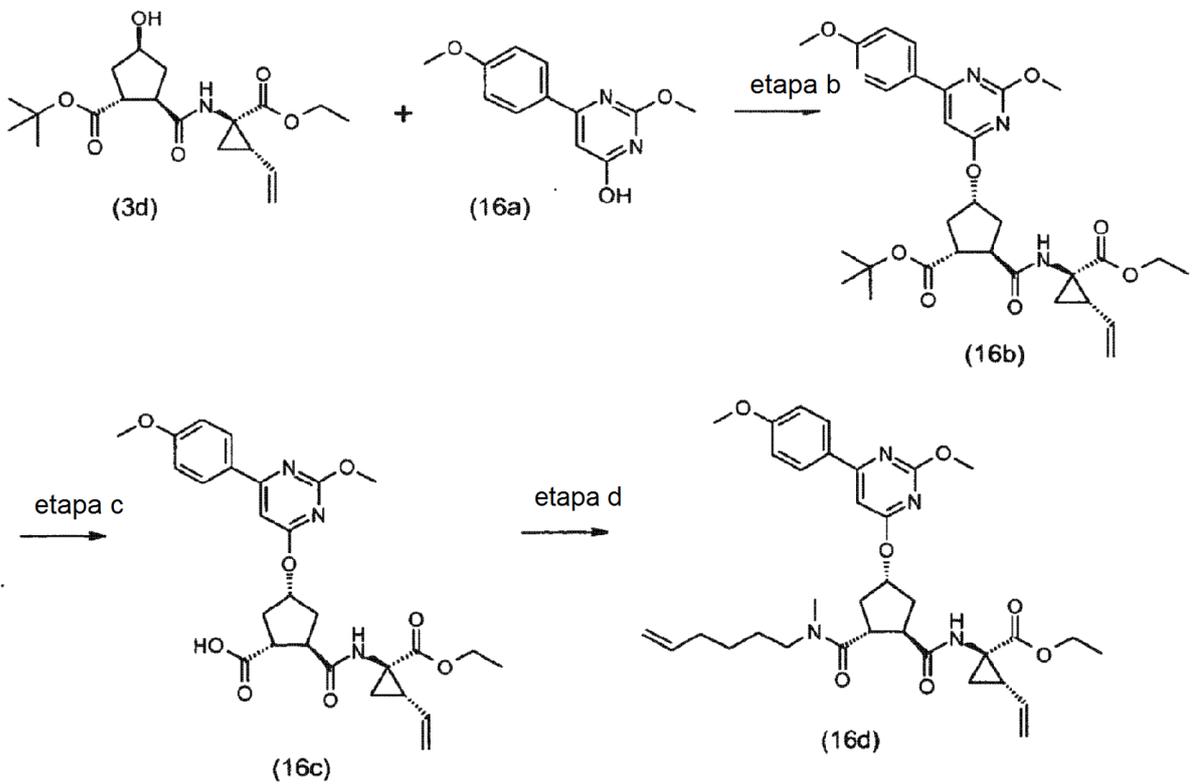


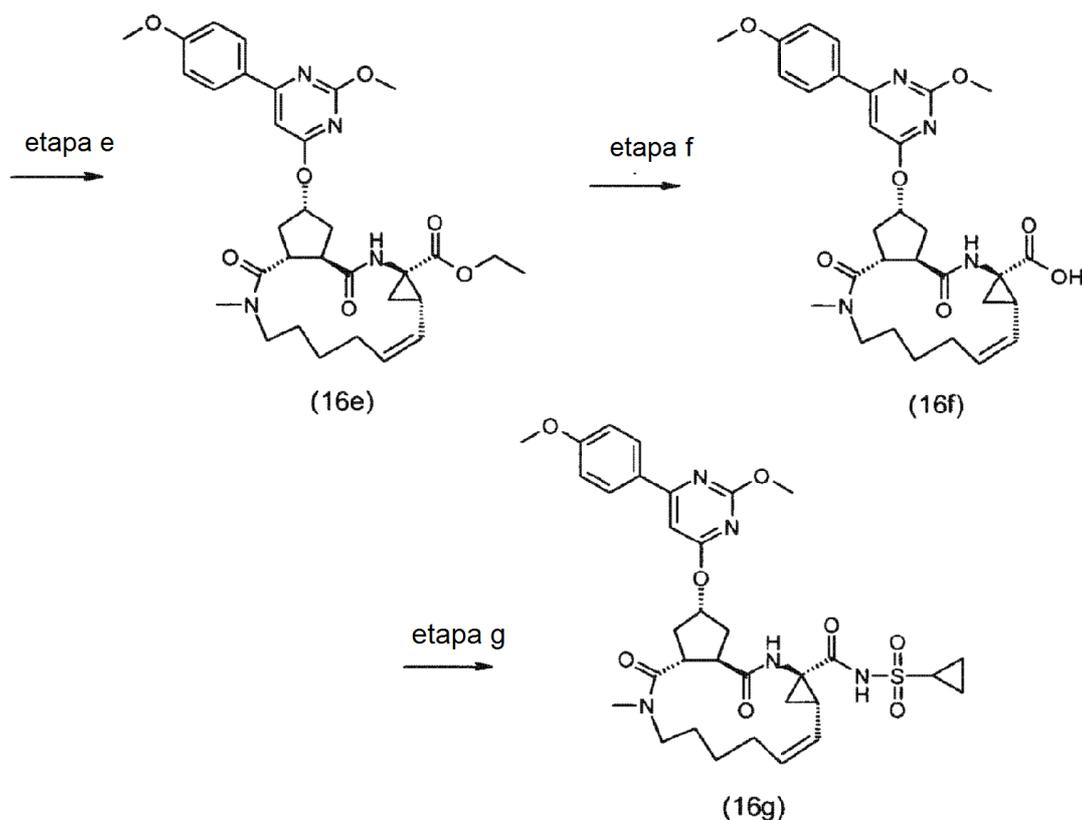
5 [17-(6-Metoxi-2-fenilpirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (15)

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 etapa f pero usando ciclopropano sulfonamida en lugar de metilciclopropano sulfonamida, que dio el compuesto del título, (200 mg, 60 %), (M+H)⁺ 638.

10

Ejemplo 16





Etapa a: 2-Metoxi-6-(4-metoxifenil)-pirimidin-4-ol (16a)

- 5 A una solución enfriada con hielo de metóxido sódico (5,8 g, 105 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió clorhidrato de O-metilisourea (6,1 g, 55 mmol) y 4-metoxi-benzoil acetato de etilo (11,11 g, 50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después cuatro horas a 60 °C. El metanol se retiró y la mezcla se acidificó con ácido cítrico al 5 % y se dejó en reposo durante una noche. El sólido se filtró, se lavó con agua y se suspendió en etanol caliente. La mezcla se enfrió y el compuesto del título se retiró por filtración y se recogió en forma de un sólido, (2,0 g, 7 %), (M+H)⁺ 233.

Etapa b: Éster terc-butílico del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-[2-metoxi-6-(4-metoxifenil)-pirimidin-4-iloxil]-ciclopentanocarboxílico (16b)

- 15 El alcohol 3d (0,74 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con 2-metoxi-6-(4-metoxifenil)-pirimidin-4-ol (0,58 g, 2,5 mmol) en presencia de trifetilfosfina (1,31 g, 5 mmol) y DIAD (1,0 g, 5 mmol) en THF seco (50 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa a. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (1,12 g, 95 %), (M+H)⁺ 582.

20 Etapa c: Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-[2-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-iloxil]-ciclopentanocarboxílico (16c)

- 25 El compuesto 16b (1,11 g, 1,9 mmol) se trató con trietilsilano (0,55 g, 4,75 mmol) y TFA (30 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa b que dio el compuesto del título en bruto (1,3 g), (M+H)⁺ 526.

Etapa d: Éster etílico del ácido 1-((2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-4-[2-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-iloxil]-ciclopentanocarboxil)-amino)-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (16d)

- 30 El ácido 16c (1,2 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con N-metilhexenoamina (340 mg, 3,0 mmol) y DIEA (1,29 g, 10,0 mmol) en DMF seca (30 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa c. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el compuesto del título, (1,02 g, 82 %), (M+H)⁺ 621.

Etapa e: Éster etílico del ácido 17-[2-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (16e)

5 La diolefina 16d (0,95 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con catalizador Hoveyda Grubbs de 2ª generación (140 mg) en DCE (900 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa d que dio el compuesto del título en bruto (560 mg, 62 %), (M+H)⁺ 565.

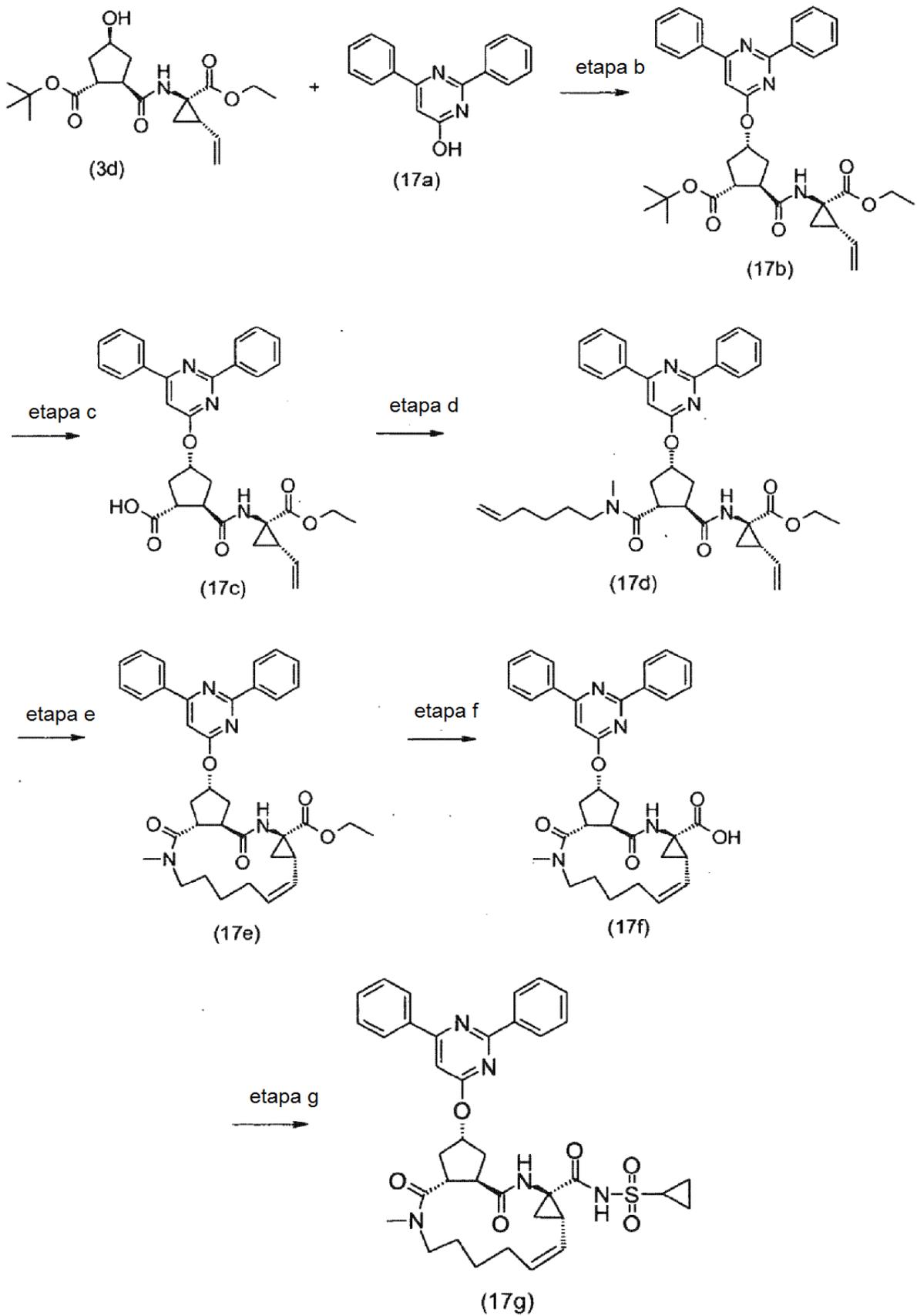
Etapa f: Ácido 17-[2-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (16f)

10 Una solución del éster etílico 16e (1,2 g, 2 mmol) en 1:1 de THF/MeOH (30 ml) se trató con una solución 1 M de LiOH como se ha descrito en el Ejemplo 13 etapa d. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el compuesto del título en bruto, (400 mg, 77 %), (M+H)⁺ 565.

15 Etapa g: {17-[2-Metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida del ácido ciclopropanosulfónico (16 g)

20 El ácido 16f (195 mg, 0,34 mmol) se hizo reaccionar con ciclopropano sulfonamida (53 mg, 0,44 mmol), EDAC (85 mg, 0,44 mmol) y DBU (137 mg, 0,9 mmol) en DCM seco (3 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa f. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con éter dietílico-acetato de etilo dio el compuesto del título, (100 mg, 45 %), (M+H)⁺ 668.

Ejemplo 17



Etapa a: 2,6-Difenil-pirimidin-4-ol (17a)

5 A una solución enfriada con hielo de hidróxido sódico (2,4 g, 60 mmol) en agua (30 ml) se le añadieron clorhidrato de benzamidina hidrato (9,4 g, 60 mmol) y benzoilacetato de etilo (12,1 g, 63 mmol). Se añadió etanol (aprox. 30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó que dio el compuesto del título (9,0 g, 60 %), (M+H)⁺ 1 249.

Etapa b: Éster terc-butílico del ácido 4-(2,6-difenil-pirimidin-4-iloxi)-2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-ciclopentanocarboxílico (17b)

10 El alcohol 3d (0,74 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-difenilpirimidin-4-ol (0,62 g, 2,5 mmol) en presencia de trifetilfosfina (1,31 g, 5 mmol) y DIAD (1,0 g, 5 mmol) en THF seco (50 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa a. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (1,2 g, 100 %), (M+H)⁺ 598.

Etapa c: Ácido 4-(2,6-difenil-pirimidin-4-iloxi)-2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentanocarboxílico (17c)

20 El compuesto 17b (1,2 g, 2 mmol) se trató con trietilsilano (0,58 g, 5,0 mmol) y TFA (25 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa b, que dio el compuesto del título en bruto, (1,2 g), (M+H)⁺ 542.

Etapa d: Éster etílico del ácido 1-[4-(2,6-difenil-pirimidin-4-iloxi)-2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentanocarbonil]-amino)-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (17d)

25 El ácido 17c (1,2 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con N-metilhexenoamina (340 mg, 3,0 mmol) DIEA (1,29 g, 10,0 mmol) y HATU (1,1 g, 3 mmol) en DMF seca (30 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa c. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el compuesto del título (1,2 g, 93 %), (M+H)⁺ 637.

Etapa e: Éster etílico del ácido 17-(2,6-difenil-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (17e)

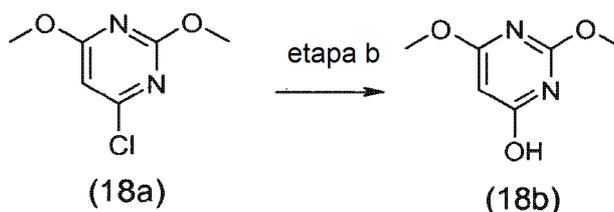
35 La diolefina 17d (0,95 g, 1,49 mmol) se hizo reaccionar con catalizador Hoveyda Grubbs de 2ª generación (135 mg) en DCE (900 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa d, que dio el compuesto del título, (0,69 g, 76 %), (M+H)⁺ 609.

Etapa f: Ácido 17-(2,6-difenil-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo-[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (17f)

40 Una solución del éster etílico 17e (0,67 g, 1,1 mmol) en 1:1 de THF/MeOH (30 ml) se trató con una solución 1 M de LiOH (15 ml) como se ha descrito en el Ejemplo 13 etapa d que dio el compuesto del título, (0,49 g, 76 %), (M+H)⁺ 581.

Etapa g: [17-(2,6-Difenil-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (17 g)

50 El ácido 17f (240 mg, 0,41 mmol) se hizo reaccionar con ciclopropano sulfonamida (63 mg, 0,52 mmol), EDAC (105 mg, 0,55 mmol) y DBU (182 mg, 1,2 mmol) en DCM seco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa f. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con éter dietílico-acetato de etilo dio el compuesto del título, (175 mg, 62 %), (M+H)⁺ 684.

Ejemplo 18

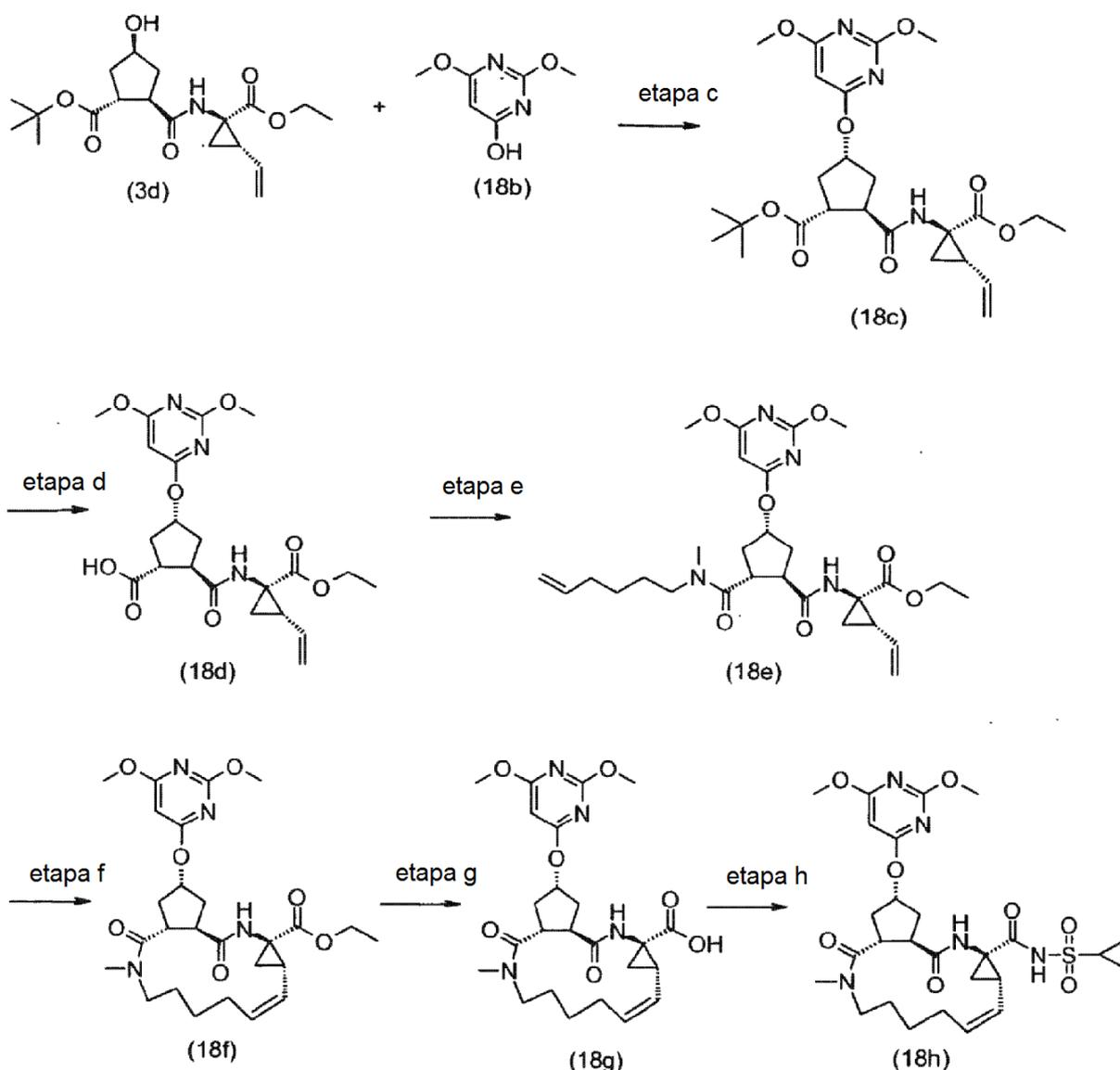
55

Etapa a: Síntesis de 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidin (18a)

Se añadió 2,4,6-tricloropirimidina (5,5 g, 30 mmol) una vez a una solución enfriada con hielo de metóxido sódico (3,3 g, 60 mmol) en metanol (120 ml). La mezcla se agitó durante una hora a aproximadamente 5 °C y durante dos horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió agua y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron, lo que dio el compuesto del título (5,0 g, 95 %), pureza aproximadamente al 85 %

Etapa b: 2,6-Dimetoxipirimidin-4-ol (18b)

Una suspensión de 4-cloro-2,6-dimetoxi-pirimidina (4,9 g, 28 mmol), DABCO (6,4 g, 57 mmol) y carbonato potásico (13,8 g, 100 mmol) se calentó a reflujo en agua (150 ml) durante una hora. La mezcla se enfrió acidificada con ácido cítrico al 5 % y se extrajo tres veces con acetato de etilo y tres veces con DCM con THF aproximadamente al 10 % y MeOH al 10 %. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron, lo que dio el compuesto del título (1,5 g, 34 %), (M+H)⁺ 1 157.



20 Etapa c: Éster terc-butílico del ácido 4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-iloxi)-2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclo-propilcarbamoil)-ciclopentanocarboxílico (18c)

El alcohol 3d (0,74 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dimetoxipirimidin-4-ol (0,47 g, 3,0 mmol) en presencia de trifenilfosfina (1,31 g, 5 mmol) y DIAD (1,0 g, 5 mmol) en THF seco (50 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito

en el Ejemplo 13 etapa a. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (0,93 g, 93 %), (M+H)⁺ 506.

Etapa d: Ácido 4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-iloxi)-2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclo-propilcarbamoil)-ciclopentanocarboxílico (18d)

El compuesto 18c (0,92 g, 1,83 mmol) se trató con trietilsilano (0,58 g, 5,0 mmol) y TFA (25 ml) en DCM (25 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa b que dio el compuesto del título, (0,83 g), (M+H)⁺ 450.

Etapa e: Éster etílico del ácido 1-{[4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-iloxi)-2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentanocarbonil]-amino}-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (18e)

El ácido 18d (1,2 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con N-metilhexenoamina (0,34 g, 3,0 mmol), DIEA (1,29 g, 10,0 mmol) y HATU (1,1 g, 3 mmol) en DMF seca (30 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa c. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el compuesto del título (0,74 g, 74 %), (M+H)⁺ 545.

Etapa f: Éster etílico del ácido 17-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (18f)

La diolefina 18e (0,73 g, 1,34 mmol) se hizo reaccionar con catalizador Hoveyda Grubbs de 2ª generación (100 mg) en DCE (700 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa d. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el compuesto del título, (0,34 g, 49 %), (M+H)⁺ 517.

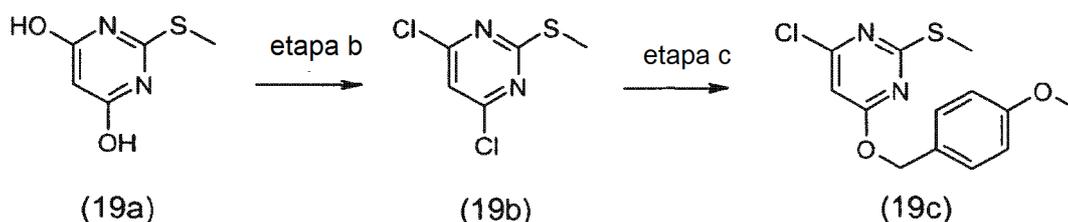
Etapa g: Ácido 17-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (18g)

Una solución del éster etílico 18f (0,33 g, 0,64 mmol) en 1:1 de THF/MeOH (20 ml) se trató con una solución 1 M de LiOH (10 ml) como se ha descrito en el Ejemplo 13 etapa d. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con DCM-MeOH dio el compuesto del título, (0,31 g, 99 %), (M+H)⁺ 489.

Etapa h: [17-(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-iloxi)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (18h)

El ácido 18g (1,2 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con ciclopropano sulfonamida (73 mg, 0,6 mmol), EDAC (115 mg, 0,6 mmol) y DBU (215 mg, 1,4 mmol) en DCM seco (3 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 etapa f. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con éter dietílico-acetato de etilo dio el compuesto del título, (185 mg, 70 %), (M+H)⁺ 592.

Ejemplo 19



Etapa a: 2-Metilsulfanil-pirimidina-4,6-diol (19a)

Se añadió gota a gota yoduro de metilo (32,64 g, 220 mmol) a una suspensión de ácido tiobarbitúrico (29 g, 200 mmol) en EtOH (300 ml) y una solución 2 M de NaOH en agua (110 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se agitó durante dos horas a 60 °C. El etanol se retiró, se añadió agua y la mezcla se dejó en reposo durante 2 horas en un baño de hielo. El compuesto sólido del título se retiró por filtración, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó (30 g, 95 %).

Etapa b: 4,6-Dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina (19b)

Se añadió lentamente 2-metilsulfanil-pirimidina-4,6-diol (30,0 g, 189 mmol) a oxicluro de fósforo (350 ml) mientras se enfriaba en hielo y después se añadió lentamente N,N-dietilanilina (52,5 ml) mientras se enfriaba. La mezcla se calentó lentamente hasta reflujo y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se evaporó y se añadió a hielo picado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces

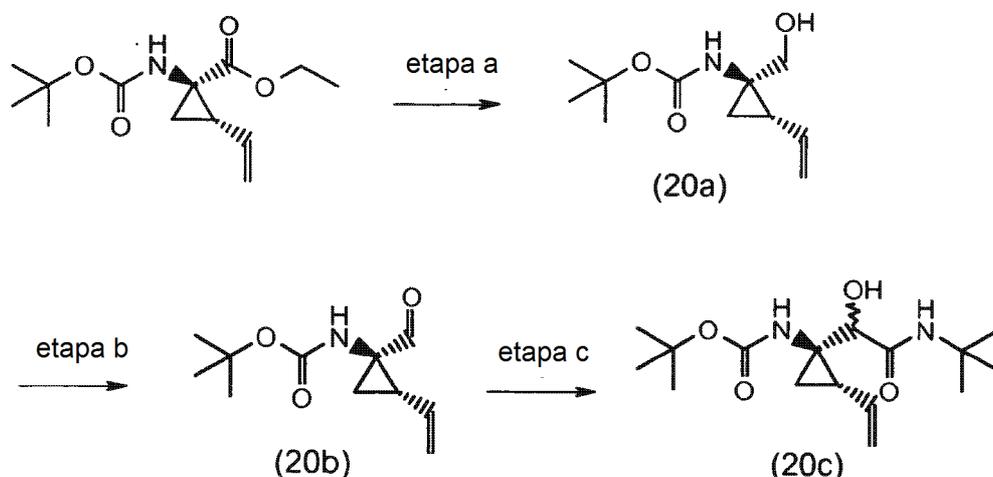
con agua, una vez con salmuera y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con hexano-acetato de etilo dio el compuesto del título (36 g, 97 %).

Etapa c: 4-Cloro-6-(4-metoxi-benciloxi)-2-metilsulfanil-pirimidina (19c)

5 A una solución de 4-metoxibencil alcohol (8,9 g, 65 mmol) en DMF seca (100 ml) se le añadió en porciones una suspensión al 60 % de hidruro sódico (2,2 g, 55 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina (9,8 g, 50 mmol) en THF seco (20 ml). Después, la mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluida con hexano acetato de etilo que dio el compuesto del título (9,1 g, 61 %), (M+H)⁺ 296

10 ¹H RMN CDCl₃ δ 2,59 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,40 (s, 1H) 6,90 (d, 2H), 7,38 d (d, 2H).

15 Ejemplo 20



20 Etapa a: Éster terc-butílico del ácido (1-hidroximetil-2-vinilciclopropil)-carbámico (20a)

A una solución de éster etílico del ácido 1-terc-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (0,51 g, 2,0 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió una solución 2 M de borohidruro de litio (4 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se controló por TLC (7:3 de hexano-acetato de etilo, teñido usando molibdato de amonio-sulfato de cerio en ácido sulfúrico ac. al 10 %) y después de la tinción durante una noche a ta, la reacción se interrumpió cuidadosamente usando ácido cítrico ac. al 10 % (25 ml, adición gota a gota a 0 °C). La mezcla obtenida se lavó con diclorometano (3 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida del residuo usando 1:1 de hexano-acetato de etilo como eluyente seguido de la concentración de las fracciones apropiadas y el secado del residuo al vacío durante una noche, dio el producto en forma de un jarabe incoloro (0,407 g, 1,91 mmol, 96 %).

30 Datos RMN (400 MHz, CDCl₃): ¹H, δ 0,98 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 3,20 (s a, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,78 (m a, 1H), 5,10-5,26 (m, 3H), 5,70 (m, 1H).

Etapa b: Éster terc-butílico del ácido (1-formil-2-vinil-ciclopropil)-carbámico (20b)

35 A una solución agitada del alcohol 20a (0,152 g, 0,71 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,33 g, 0,78 mmol) a ta. La reacción se controló por TLC (3:2 de Hexano-acetato de etilo, control UV y tinción usando molibdato de amonio-sulfato de cerio en ácido sulfúrico ac. al 10 %). La tinción indica una reacción bastante limpia, pero el control UV indica varios subproductos). Después de 1 h, la solución de color amarillo-rojo obtenida se diluyó con diclorometano (20 ml), después se lavó con 1:1 de tiosulfato sódico ac. al 10 %/hidrogenocarbonato sódico ac. saturado (3 x 20 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo usando gradiente de elución por etapas (acetato de etilo en hexano al 20-30 %) seguido de la concentración de las fracciones apropiadas y el secado del residuo al vacío durante una noche, dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,054 g, 0,255 mmol, 36 %).

45 Etapa c: Éster terc-butílico del ácido [1-(terc-butilcarbamoil-hidroxi-metil)-2-vinil-ciclopropil]-carbámico (20c)

A una solución del aldehído 20b (0,054 g, 0,255 mmol) y *tert*-butilisonitrilo (0,043 ml, 0,38 mmol) en diclorometano (1 ml) y piridina (0,083 ml, 1,02 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (0,039 ml,

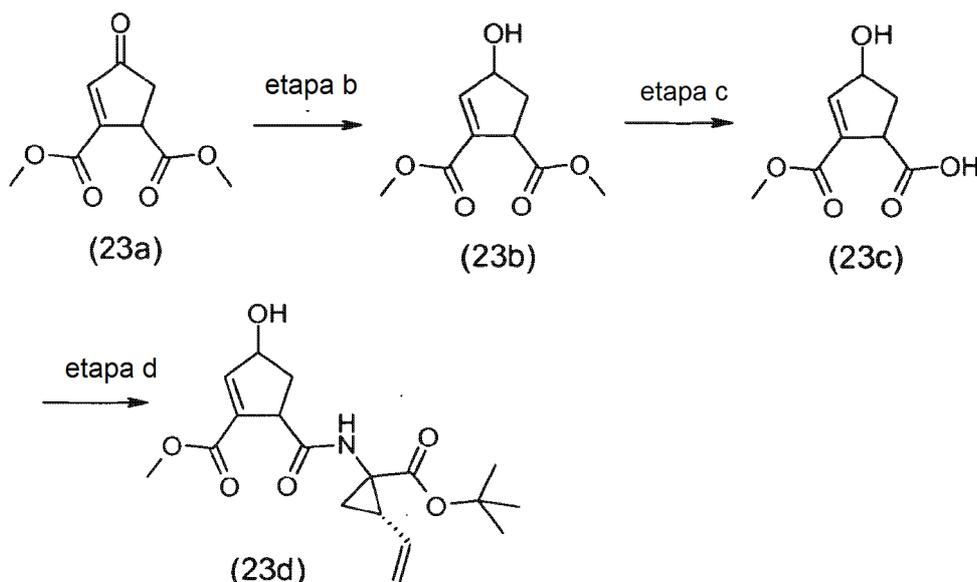
0,51 mmol). Después de 30 min a ta, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la ta y se agitó durante 2 días más. El control por TLC (7:3 de hexano-acetato de etilo) y por LC-MS después indicó una conversión de aprox. el 60 % y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La solución se lavó sucesivamente con ácido cítrico ac. al 10 % (3 x 5 ml) y hidrogenocarbonato sódico ac. saturado (3 x 5 ml)), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después, el residuo se trató con 1:1:1 de LiOH ac. 1 M/THF/MeOH (1,5 ml) durante 10 min a ta, después se diluyó con ácido cítrico ac. al 10 %, se recogió en acetato de etilo, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna del residuo usando 7:3 de hexano-acetato de etilo como eluyente seguido de la concentración de las fracciones apropiadas y el secado del residuo al vacío durante una noche, dio el producto en forma de un sólido incoloro (0,027 g, 0,086 mmol, 34 %).

RMN (400 MHz, CDCl₃): ¹H, δ 1,24 (m, 1H), 1,33-1,40 (m, 10 H), 1,44 (s, 9H), 1,87 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 5,21 (m, 3H), 5,50 (d, 1H), 5,89 (m, 1H), 7,03 (s a, 1H). Después, se consiguen los derivados de α-hidroxi amida de los inhibidores de la invención eliminando el grupo N-boc del compuesto del título seguido de acoplamiento de la amina proporcionada a un ácido, tal como el ácido 1i, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa j.

15 Procedimiento general para oxidar α-hidroxi amidas en α-cetoamidas:

Típicamente, la α-hidroxi amida se disuelve en diclorometano (20-30 ml/g) a ta, después se añade peryodinano de Dess-Martin (1,1 equivalentes) y la mezcla de reacción se controla por TLC y LC-MS. Después o casi después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano, después se lava con 1:1 de tiosulfato sódico ac. al 10 %/hidrogenocarbonato sódico ac. saturado (3 veces), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purifica por cromatografía en columna o LC preparativa.

Ejemplo 21



25

Etapa a: Éster dimetílico del ácido 4-oxociclopent-2-eno-1,2-dicarboxílico (23a)

Se disolvieron éster dimetílico del ácido (1*R*, 2*S*)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (4,8 g, 23,8 mmol) y CuBr₂ (11,9 g, 53,2 mmol) en THF seco (70 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas a 90 °C. El CuBr formado se retiró por filtración y la fase orgánica se concentró. Se añadieron CaCO₃ (2,7 g, 27,2 mmol) y DMF (70 ml) y la mezcla se mantuvo a 100 °C durante una hora. La mezcla de color pardo oscuro se vertió sobre hielo (35 g) y el precipitado formado se retiró por filtración. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 300 ml + 3 x 150 ml). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (9:1 de tolueno/EtOAc) dio el compuesto del título (2,1 g, 45 %) en forma de cristales de color amarillo.

Etapa b: Éster dimetílico del ácido 4-hidroxi-ciclopent-2-eno-1,2-dicarboxílico (23b)

Se añadió NaBH₄ (0,66 g, 17,5 mmol) disuelto en MeOH (23 ml) a una solución fría (-30 °C) de la cetona 23a (3,18 g, 16,1 mmol). Después de nueve minutos, el exceso de NaBH₄ se destruyó añadiendo salmuera (80 ml). La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo (4 x 80 ml). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron, lo que el compuesto del título (3,0 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo.

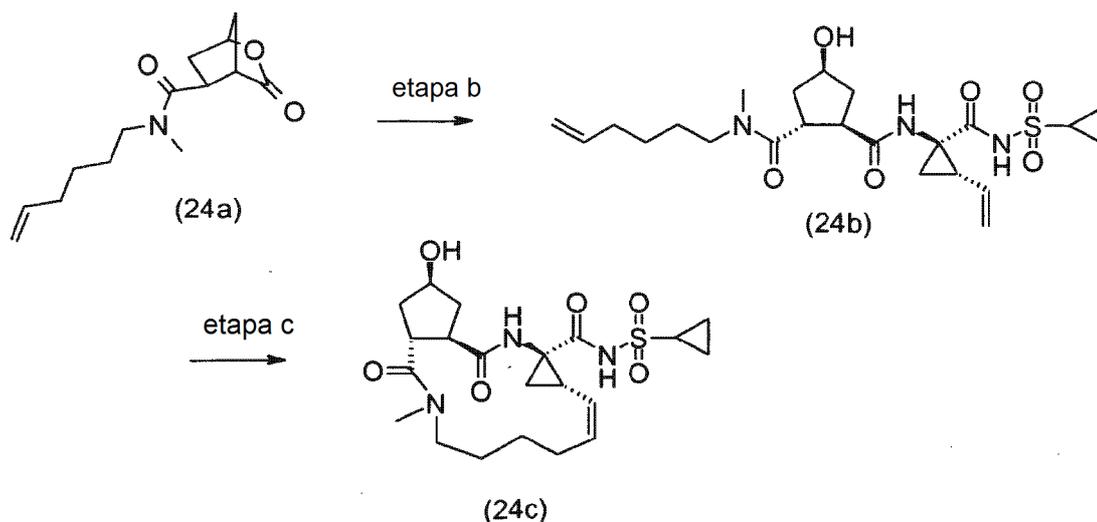
Etapa c: 2-Metil éster del ácido 4-hidroxi-ciclopent-2-eno-1,2-dicarboxílico (23c)

Se añadió LiOH (0,52 g, 22 mmol) a una solución enfriada con hielo del alcohol 23b (3,4 g, 22 mmol) disuelto en dioxano y agua (1:1, 110 ml). Después de dos horas y media, la mezcla se co-evaporó con tolueno y metanol. La purificación por cromatografía ultrarrápida (3:1 de tolueno/acetato de etilo + HOAc al 1 %) dio el compuesto del título (1,0 g, 27 %) en forma de cristales de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,78-1,89 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 1H), 3,56-3,71 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,81-4,90 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H); ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ 38,0, 48,0, 52,4, 75,7, 137,0, 146,2, 165,0 178,4.

Etapa d: Éster metílico del ácido 5-(1-terc-butoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-3-hidroxi-ciclopent-1-enocarboxílico (23d)

La reacción del compuesto del ácido 23c (50 mg, 37 mmol) con éster terc-butílico del ácido (1R, 2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 etapa j, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillo (50 mg, 38 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [(1,38 & 1,42) s, 9H], 1,75-1,83 (m, 1H), 2,00-2,21 (m, 3H), 3,55-3,63 (m, 1H), [(3,77 & 3,82) s, 3H], 4,20-4,38 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 5,13-5,20 (m, 1H), 5,22-5,38 (m, 1H), 5,60-5,82 (m, 1H), 6,95-6,96 (m, 2H). Los inhibidores de la invención se consiguen a partir del compuesto del título acoplado el derivado de ciclopentenol proporcionado a un pirimidinol deseado por ejemplo como se ha descrito en el Ejemplo 3 etapa f seguido de hidrólisis del éster metílico usando un reactivo como LiOH; acoplamiento de una alquenilamina deseada y macrociclación como se ha descrito en el Ejemplo 3 etapa h e i; hidrólisis del éster terc-butílico por tratamiento con, por ejemplo, TFA, y finalmente acoplamiento de un derivado de sulfonamida deseado, por ejemplo, como se ha descrito en el Ejemplo 3, etapa k.

Ejemplo 22Etapa a: Hex-5-enil-metilamida del ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (24a)

A HATU (2,17 g, 5,7 mmol) y clorhidrato de N-metil hex-5-enilamina (6,47 mmol) en 5 ml de DMF, en una atmósfera de argón en un baño de hielo, se le añadieron ácido 1R,4R,5R-3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (835,6 mg, 5,35 mmol) en 11 ml de DMF seguido de DIEA (2,80 ml, 16 mmol). Después de agitar durante 40 min, la mezcla se agitó a ta durante 5 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (70 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. La cromatografía en columna ultrarrápida (150 g gel de sílice, 2/1 de EtOAc-éter de petróleo (PE), detección por TLC por KMnO₄ acuoso, Fr 0,55 en 4/1 de EtOAc-PE) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,01 g, 75 %).

Etapa b: N-(1-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-2-(hex-5-enil-metil-amino-carbonil)-4-hidroxi-ciclopentano-carboxamida (24b)

Se añadió una solución de LiOH (0,15 M, 53 ml, 8 mmol) a la lactona amida 24a (996 mg, 3,96 mmol) en un baño de hielo y se agitó durante 1 h. La mezcla se acidificó a pH 2-3 con HCl 1 N, se evaporó, se co-evaporó con tolueno varias veces y se seco al vacío durante una noche. Se añadieron clorhidrato de (1-amino-2-vinil-ciclopropano-carbonil)amida del ácido (1R,2S)-ciclopropanosulfónico (4,21 mmol) y HATU (1,78 g, 4,68 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de argón y después se añadieron DMF (25 ml) y DIEA (2,0 ml, 11,5 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Después de la evaporación del

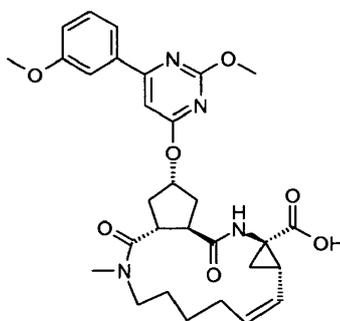
disolvente, el residuo se disolvió en EtOAc (120 ml), se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N (20 ml) y NaCl saturado (2 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La cromatografía en columna ultrarrápida (200 g YMC gel de sílice, MeOH al 2-4 % en CH₂Cl₂ dio sólidos de color blanco (1,25 g, 66 %).

5 Etapa c: (17-Hidroxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida del ácido ciclopropanosulfónico (24c)

10 El ciclopentanol 24b (52,0 mg, 0,108 mmol) se disolvió en 19 ml de 1,2-dicloroetano (burbujeó con argón antes del uso). El catalizador de 2ª generación Hoveyda-Grubbs (6,62 mg, 10 % en mol) se disolvió en DCE (2 x 0,5 ml) y se añadió. La solución de color verde se burbujeó con Ar durante 1 min. Las alícuotas (4 ml cada una) se transfirieron en cinco tubos de microondas de 2 a 5 ml. Al último tubo se le añadieron 0,8 ml aclarando con el disolvente. Cada tubo se calentó por microondas (ta a 160 °C en 5 min). Todas las alícuotas se combinaron y el disolvente se evaporó. La cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3 → 7 % en CH₂Cl₂) dio 24,39 mg de sólidos (Fr 0,28 en MeOH al 10 % - CH₂Cl₂ con dos manchas). Los sólidos se combinaron con una muestra de 15 9,66 mg y se sometieron a una segunda cromatografía (MeOH al 2 → 8 % en EtOAc) para dar sólidos de color crema (23 mg) con un 80 % del compuesto deseado (rendimiento del 26 %).

Los inhibidores de la invención se consiguen a partir del compuesto del título acoplado el derivado de ciclopentanol proporcionado a un pirimidinol deseado, por ejemplo, como se ha descrito en el Ejemplo 1 etapa h.

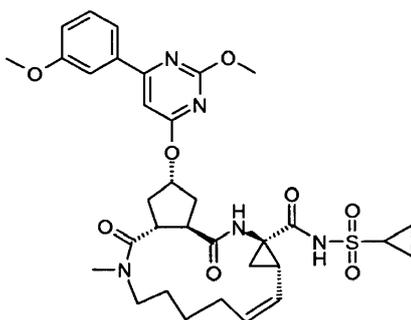
20 Ejemplo 23



25 Ácido 17-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carboxílico (25)

Se siguió el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapas a-f, pero usando 3-metoxibenzoil acetato de etilo (9 g, 40 mmol) en lugar de 4-metoxibenzoil acetato de etilo en la etapa a, que dio el compuesto del título (305 mg), MS

30 Ejemplo 24

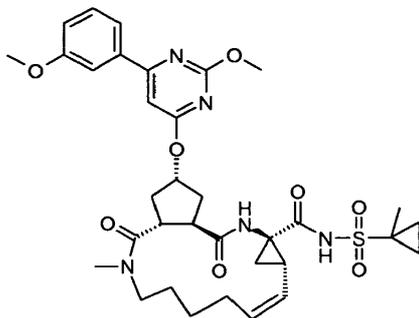


35 {17-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida del ácido ciclopropanosulfónico (26)

El ácido 25 (150 mg, 0,26 mmol) se hizo reaccionar con ciclopropano sulfonamida (64 mg, 0,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 etapa g, que dio el compuesto del título (110 mg, 62 %), MS [M+1] 668.

40

Ejemplo 25



5 {17-[2-Metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0*4.6*]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida del ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (27)}

10 El ácido 25 (150 mg, 0,26 mmol) se hizo reaccionar con metilciclopropano sulfonamida (72 mg, 0,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 etapa g, que proporciona el compuesto del título (90 mg, 50 %), MS [M+1] 682.

Actividad de los compuestos de fórmula (I)

Ensayo de replicación

15 Se examinó la actividad de los compuestos de fórmula (I) en la inhibición de la replicación del ARN del VHC en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) presentaron actividad contra los replicones del VHC funcionales en un cultivo celular. El ensayo celular se basó en una construcción de expresión bicistrónica, según lo descrito por Lohmann *et al.* (1999), *Science* vol. 285 pág. 110-113 con las modificaciones descritas por Krieger *et al.* (2001) *Journal of Virology* 75: 4614-4624, en una estrategia de selección de múltiples dianas. En esencia, el método fue el siguiente.

25 El ensayo utilizó la línea celular transfectada establemente Huh-7 luc/neo (denominada en lo sucesivo Huh-Luc). Esta línea celular alberga un ARN que codifica una construcción de expresión bicistrónica que comprende las regiones NS3-NS5B de tipo silvestre del VHC de tipo 1b traducidas desde un sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV), precedidas por una parte indicadora (Ffl-luciferasa) y una parte marcadora seleccionable (neo^R, neomicina fosfotransferasa). La construcción está rodeada por las NTR (regiones no traducidas) 5' y 3' del VHC de tipo 1b. El cultivo continuado de las células de replicación en presencia de G418 (neo^R) depende de la replicación del ARN del VHC. Para rastrear los compuestos antivirales, se usan células de replicación transfectadas establemente que expresan ARN del VHC, que se replica de manera autónoma y a niveles altos, codificando entre otros la luciferasa.

35 Se sembraron las células de replicación en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y de control que se añadieron a diversas concentraciones. Tras una incubación de tres días, se midió la replicación del VHC mediante el ensayo de la actividad de la luciferasa (usando los sustratos y los reactivos de ensayo de la luciferasa convencionales y un generador de imágenes de microplaca ultraHTS ViewluxTM de Perkin Elmer). Las células de replicación de los cultivos de control tienen una alta expresión de la luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. Se monitorizó la actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de la luciferasa en las células Huh-Luc, lo que permitió una curva de dosis-respuesta para cada compuesto de ensayo. A continuación, se calcularon los valores de CE₅₀, cuyo valor representa la cantidad de compuesto necesaria para reducir en un 50 % el nivel de actividad de la luciferasa detectado, o más específicamente, la capacidad para replicarse del ARN de replicación del VHC ligado genéticamente.

Ensayo de inhibición

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

50 La inhibición de la enzima proteasa NS3 de la hepatitis C de longitud completa se midió esencialmente como se ha descrito en Poliakov, 2002 Prot Expression & Purificación 25 363 371. En resumen, se midió espectrofluorométricamente la hidrólisis de un sustrato depsipéptido, Ac-DED(Edans)EEAbuψ[COO]ASK(Dabcyl)-NH₂ (AnaSpec, San José, EE.UU.), en presencia de un cofactor peptídico, KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Departamento de Bioquímica y Microbiología Médica de la Universidad de Uppsala, Suecia). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. Se incubó la enzima (1 nM) en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 10 mM, glicerol al 40 %, n-

octil-D-glucósido al 0,1 %, con cofactor NS4A 25 μM e inhibidor a 30 °C durante 10 min, tras lo que se inició la reacción mediante la adición de sustrato 0,5 μM . Se disolvieron los inhibidores en DMSO, se sometieron a ultrasonidos durante 30 s y se agitaron. Las soluciones se almacenaron a -20 °C entre las mediciones.

5 Se ajustó la concentración final de DMSO en la muestra de ensayo al 3,3 %. Se corrigió la tasa de hidrólisis para los efectos del filtro interno de acuerdo con procedimientos publicados. [Liu, 1999 *Analytical Biochemistry* 267 331-335]. Se estimaron los valores de K_i mediante análisis de regresión no lineal (GraFit, Erithacus Software, Staines, MX, RU), usando un modelo para la inhibición competitiva y un valor fijo para K_m (0,15 μM). Se realizó un mínimo de dos réplicas para todas las mediciones.

10 Preferentemente, los compuestos de la invención son potentes contra el virus de tipo silvestre y el virus VHC mutante, especialmente los virus que comprenden mutaciones de escape de fármacos. Las mutaciones de escape de fármacos son aquellas que surgen en los pacientes debido a la presión selectiva de un antiviral de la técnica anterior y que confieren una mayor resistencia a dicho antiviral.

15 La inhibición de determinados mutantes del VHC presentada por los compuestos de la invención se puede determinar como se describe en el documento WO2004/039970.

20 A156T y D168V son mutantes de escape de fármacos de especial relevancia en el contexto de la terapia del VHC usando inhibidores de la proteasa NS3, y los compuestos de la invención preferentemente tienen bajos valores de K_i contra estos mutantes.

25 La siguiente Tabla 1 presenta los compuestos representativos que se prepararon de acuerdo con los ejemplos anteriores. En la Tabla 1 también se representan las actividades de los compuestos ensayados. La leyenda para los valores A, B, C, D, E y F es la siguiente:

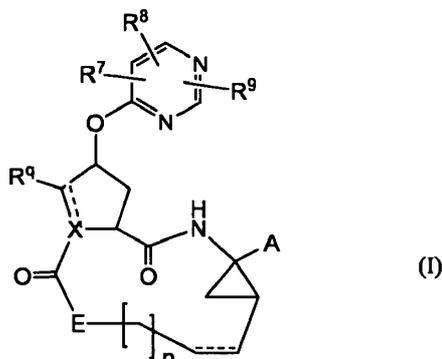
- el valor A corresponde a una $CE_{50} > 10 \mu\text{M}$;
- el valor B corresponde a una CE_{50} de entre 10 μM y 1 μM ;
- el valor C corresponde a una CE_{50} de entre 0,99 μM y 200 nM;
- el valor D corresponde a una CE_{50} de entre 199 nM y 0,5 nM;
- el valor E corresponde a una $K_i > 1 \mu\text{M}$;
- el valor F corresponde a una K_i de entre 1 μM y 100 nM;
- el valor G corresponde a una K_i de entre 199,9 nM y 5 nM;
- el valor H corresponde a una K_i de entre 4,9 nM y 0,1 nM.

35

Ejemplo N°	CE_{50} Ensayo de replicón	K_i Ensayo enzimático
Ejemplo 1	B	H
Ejemplo 2	B	H
Ejemplo 3	B	G
Ejemplo 4	C	H
Ejemplo 5	A	F
Ejemplo 6	D	H
Ejemplo 7	D	H
Ejemplo 9	B	n.d.
Ejemplo 10	A	E
Ejemplo 11	A	G
Ejemplo 12	A	G
Ejemplo 14	C	G
Ejemplo 16	C	H
Ejemplo 17	C	H
Ejemplo 24	D	
Ejemplo 25	D	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5 incluyendo un estereoisómero del mismo, en la que

A es $-C(=O)OR^1$, $-C(=O)-NH-SO_2-R^2$, $-C(=O)C(=O)NR^{3a}R^{3b}$, $-C(=O)-NH-SO_2-NR^{3a}R^{3b}$, $-C(=O)NH-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$, o $-P(=O)(OR^{4a})(R^{4b})$ en la que;

10 R^1 es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , arilo o con Het;

R^2 es arilo; Het; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , arilo o con Het;

15 cada R^{3a} y R^{3b} independientemente son hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, cicloalquilo C_{3-7} , arilo o con Het; arilo; alqueno C_{2-6} ; Het; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; o R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo Het¹; y R^{3a} puede ser también alcoxi C_{1-6} ;

R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} o arilo;

R^{4b} es R^{4b} , OR^{4b} o NHR^{4b} ;

20 R^{4b} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} o con arilo;

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

R^q es hidrógeno, o cuando X es C o CH, R^q también puede ser alquilo C_{1-6} ;

E es NR^5 o cuando X es N entonces E es NR^5 o $CR^{6a}R^{6b}$;

25 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{6a} y R^{6b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-7} ;

n es 3, 4, 5 o 6;

cada línea de puntos ---- representa independientemente un doble enlace opcional;

30 R^7 y R^8 independientemente son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , $-NR^aR^b$, hidroxilo, halo, cicloalquilo C_{3-7} o con arilo; cicloalquilo C_{3-7} ; arilo; Het; alqueno C_{2-6} ; alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; arilo; Het-O-; hidroxilo; ciano; halo; polihaloalquilo C_{1-6} ; $-NR^aR^b$; y R^7 puede ser también hidrógeno;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^a es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ;

35 R^b es H; cicloalquilo C_{3-7} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} o arilo; o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman Het¹;

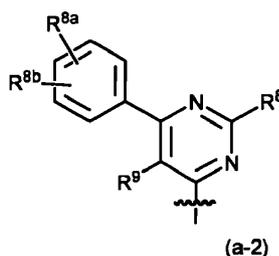
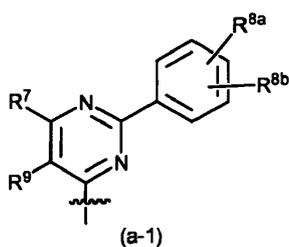
cada arilo independientemente es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , amino, mono o dialquilamino C_{1-6} , azido, mercapto, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y Het¹;

40 cada Het es independientemente un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , amino, mono o dialquilamino C_{1-6} , azido, mercapto, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , Het¹;

45 cada Het¹ es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} -piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} carbonil-piperazinilo y morfolinilo, y en la que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6} ;

50 o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato de adición farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que el radical pirimidinilo (a) o (b) es:



en la que R^7 y R^8 son independientemente fenilo o alcoxi C_{1-6} , por ejemplo metoxi;
 R^9 es hidrógeno;

5 cada R^{8a} o R^{8b} es independientemente un sustituyente opcional de arilo, como se ha especificado anteriormente, en particular R^{8a} o R^{8b} es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , por ejemplo metoxi o halo, por ejemplo flúor o cloro.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 4 o 5.

10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que ----- adyacente al resto $-(CH_2)_n-$ es un doble enlace.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que ----- en el anillo de cinco miembros que tiene X es un enlace sencillo y R^9 es hidrógeno.

15 5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el que E es NR^5 .

6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que X es N.

20 7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que A es $-C(=O)-NH-SO_2R^2$, en particular en la que R^2 es cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o un grupo Het, por ejemplo tiazolilo o piridilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, tal como uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , trifluorometilo y halo, o en particular con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo, flúor y cloro.

25 8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que A es $C(=O)OR^1$, en la que R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , tal como metilo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo.

30 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso como medicina.

11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del VHC.

35 12. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y otro compuesto antivírico.

13. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el otro compuesto antiviral es un compuesto contra el VHC.