

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 230**

51 Int. Cl.:

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07C 211/45 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2006 E 10187197 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2322516**

54 Título: **Productos intermedios para la preparación de inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

29.07.2005 EP 05107074

11.08.2005 EP 05107417

03.02.2006 EP 06101280

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

29.12.2015

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;
DE KOCK, HERMAN AUGUSTINUS;
HU, LILI;
VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE;
TAHRI, ABDELLAH;
SURLERAUX, DOMINIQUE LOUIS NESTOR
GHISLAIN;
SIMMEN, KENNETH ALAN;
NILSSON, KARL MAGNUS;
SAMUELSSON, BENGT BERTIL;
ROSENQUIST, ÅSA ANNICA KRISTINA;
IVANOV, VLADIMIR;
PELCMAN, MICHAEL;
BELFRAGE, ANNA KARIN GERTRUD LINNEA y
JOHANSSON, PER-OLA MIKAEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 555 230 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

Productos intermedios para la preparación de inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis C.

La presente invención trata de compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibitoria sobre la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). También trata de composiciones que comprenden estos compuestos como
5 ingredientes activos así como de procedimientos para preparar estos compuestos y estas composiciones.

El virus de la hepatitis C es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo y se ha convertido en un foco de investigación médica considerable. El VHC es un miembro de la familia *Flaviviridae* de virus dentro del género *hepacivirus*, y está íntimamente relacionado con el género *flavivirus*, que incluye un número de virus implicados en la enfermedad humana, tales como el virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia de *pestivirus* de animales, que incluye el virus de la diarrea viral bovina (VDVB). El VHC es un virus de ARN de una sola hebra, de sentido positivo, con un genoma de alrededor de 9.600 bases. El genoma comprende regiones no traducidas tanto 5' como 3' que adoptan estructuras secundarias de ARN, y un marco de lectura abierto central que codifica una sola poliproteína de alrededor de 3.010-3.030 aminoácidos. La poliproteína codifica diez productos
10 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 huésped como virales. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de la nucleocápside central y dos glicoproteínas de envuelta E1 y E2. Las proteínas no estructurales (NS, por sus siglas en inglés) codifican algunas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa), así como proteínas de función desconocida. La replicación del genoma viral está
15 mediada por una ARN polimerasa dependiente de ARN, codificada por la proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la polimerasa, se ha observado que las funciones de helicasa y proteasa viral, ambas codificadas en la proteína NS3 bifuncional, son esenciales para la replicación de ARN de VHC. Además de la NS3 serina proteasa, el VHC también codifica una metaloproteínasa en la región NS2.

Después de la infección aguda inicial, una mayoría de los individuos infectados desarrollan 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 elevada propensión del virus a mutar parecen promover un alto grado de infección crónica. La hepatitis crónica puede avanzar hasta fibrosis hepática que conduce a cirrosis, enfermedad hepática terminal y HCC (carcinoma hepatocelular, por sus siglas en inglés), convirtiéndola en la causa principal de trasplantes de hígado.
25

Existen 6 genotipos de VHC principales y más de 50 subtipos, que están distribuidos geográficamente de forma diferente. El VHC tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y los EE. UU. La amplia heterogeneidad genética del VHC tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, que quizás explican las dificultades en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a la terapia.
30

La transmisión del VHC se puede producir a través de contacto con sangre o productos sanguíneos contaminados, por ejemplo después de una transfusión de sangre o el uso de fármacos intravenosos. La introducción de pruebas diagnósticas usadas en el cribado de sangre ha conducido a una tendencia descendente en la incidencia de VHC posterior a transfusiones. Sin embargo, dado el lento avance hasta la enfermedad hepática terminal, las infecciones existentes continuarán presentando una gran carga médica y económica durante décadas.
35

Las terapias actuales para el VHC se basan en interferón α (IFN- α) pegilado en combinación con ribavirina. Esta terapia combinada produce una respuesta virológica sostenida en más de 40% de pacientes infectados con virus del genotipo 1 y aproximadamente 80% de los infectados por los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia limitada sobre VHC tipo 1, esta terapia combinada tiene efectos secundarios significativos y es poco tolerada por muchos pacientes. Efectos secundarios principales incluyen síntomas gripales, anomalías hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. De ahí que exista una necesidad de tratamientos más eficaces, cómodos y mejor tolerados.
40

Recientemente, dos inhibidores de proteasa de VHC peptidomiméticos han ganado atención como candidatos clínicos, a saber BILN-2061 divulgado en el documento WO00/59929 y VX-950 divulgado en el documento WO03/87092. Un número de inhibidores de proteasa de VHC también se han divulgado en la bibliografía académica y de patentes. Ya se ha hecho evidente que la administración sostenida de BILN-2061 o VX-950 selecciona mutantes de VHC que son resistentes al fármaco respectivo, los llamados mutantes elusivos de fármacos. Estos mutantes elusivos de fármacos tienen mutaciones características en el genoma de la proteasa de VHC, notablemente D168V, D168A y/o A156S. Según esto, se requieren fármacos adicionales con diferentes patrones de resistencia para proporcionar a los pacientes fallidos opciones de tratamiento, y es probable que una terapia combinada con múltiples fármacos sea la norma en el futuro, incluso para el tratamiento de primera elección.
45

La experiencia con fármacos para HIV, e inhibidores de proteasa de HIV en particular, ha puesto más énfasis en que la farmacocinética insuficiente y los regímenes de dosificación complejos dan como resultado rápidamente fallos de cumplimiento terapéutico inesperados. Esto significa a su vez que la concentración más baja a las 24 horas (concentración plasmática mínima) para los fármacos respectivos en un régimen para HIV cae frecuentemente por
50

debajo del umbral de IC₉₀ o ED₉₀ durante partes prolongadas del día. Se considera que un nivel más bajo a las 24 horas de al menos la IC₅₀, y de modo más realista, la IC₉₀ o ED₉₀, es esencial para frenar el desarrollo de mutantes elusivos de fármacos. Conseguir la farmacocinética y el metabolismo del fármaco necesarios para permitir tales niveles más bajos proporciona un reto exigente para el diseño de fármacos. La naturaleza peptidomimética fuerte de los inhibidores de proteasa de VHC de la técnica anterior, con múltiples enlaces peptídicos, plantea obstáculos farmacocinéticos a regímenes de dosificación eficaces.

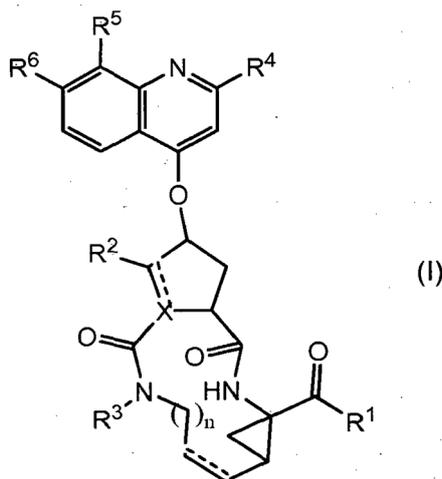
Existe una necesidad de inhibidores de VHC que puedan vencer las desventajas de la terapia actual para VHC, tales como efectos secundarios, eficacia limitada, el surgimiento de resistencia y fallos en el cumplimiento terapéutico.

La presente invención trata de inhibidores de VHC que son superiores en una o más de las siguientes propiedades relacionadas con la farmacología, es decir potencia, citotoxicidad reducida, farmacocinética mejorada, perfil de resistencia mejorado, dosificación aceptable y número de pastillas.

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

El documento WO05/010029 divulga inhibidores de serina proteasa del virus de la hepatitis C macrocíclicos azapeptídicos, composiciones farmacéuticas que comprenden los susodichos compuestos para la administración a un sujeto que sufre infección por VHC y métodos para tratar una infección por VHC en un sujeto al administrar una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos.

La presente invención trata de inhibidores de la replicación de VHC, que se pueden representar por la fórmula (I):



y los *N*-óxidos, las sales y los estereoisómeros de los mismos, donde

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

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

R¹ es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

R² es hidrógeno y, cuando **X** es C o CH, **R²** también puede ser alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇;

R⁴ es arilo o Het;

n es 3, 4, 5 o 6;

R⁵ representa halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, polihalo-alquilo(C₁₋₆), fenilo o Het;

R⁶ representa alcoxi C₁₋₆, mono- o dialquil(C₁₋₆)-amino;

R⁷ es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

R⁸ es arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

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

Het como un grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado o completamente
insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado
independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente
condensado con un anillo bencénico; y estando el Het como un todo opcionalmente sustituido con uno, dos o
15 tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro,
ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-carbonilo, amino, mono- o di-
alquil(C₁₋₆)-amino, azido, mercapto, polihalo-alquilo(C₁₋₆), polihalo-alcoxi(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo,
piperidinilo, piperacínilo, 4-alquil(C₁₋₆)-piperacínilo, 4-alquil(C₁₋₆)-carbonilpiperacínilo y morfolinilo; donde los
20 grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o con dos radicales alquilo
C₁₋₆.

La invención se refiere además a métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, las
sales de adición, las aminas cuaternarias, los complejos metálicos y las formas estereoquímicamente isómeras de
los mismos, sus productos intermedios y el uso de los productos intermedios en la preparación de los compuestos
de fórmula (I).

La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de por sí, los *N*-óxidos, las sales de adición, las aminas
cuaternarias, los complejos metálicos y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, para el uso como
un medicamento. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo y
una cantidad antiviralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se especifica en la presente memoria. Las
30 composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los susodichos compuestos con otros agentes
anti-VHC. La invención se refiere además a las susodichas composiciones farmacéuticas para la administración a un
sujeto que sufre infección por VHC.

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

Según se usa anteriormente y posteriormente en la presente memoria, se aplican las siguientes definiciones a
menos que se apunte otra cosa.

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

45 El término "polihalo-alquilo(C₁₋₆)" como un grupo o parte de un grupo, p. ej. en polihalo-alcoxi(C₁₋₆), se define como
alquilo C₁₋₆ mono- o polisustituido con halo, en particular alquilo C₁₋₆ sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis
o más átomos de halo, tal como metilo o etilo con uno o más átomos de fluoro, por ejemplo, difluorometilo,
trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere el trifluorometilo. También se incluyen grupos perfluoro-alquilo(C₁₋₆), que son
grupos alquilo C₁₋₆ en los que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de fluoro, p. ej.
50 pentafluoroetilo. En caso de que más de un átomo de halógeno esté ligado a un grupo alquilo dentro de la definición
de polihalo-alquilo(C₁₋₆), los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

Según se usa en la presente memoria, "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo define radicales
hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por
ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "alquilo C₁₋₆" abarca 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 el alquilo C₁₋₆ es un alquilo C₁₋₄.

60 El término "alqueno C₂₋₆" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y

ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. De interés entre el alquenilo C_{2-6} es un alquenilo C_{2-4} .

5 El término "alquinilo C_{2-6} " como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un triple enlace, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. De interés entre el alquinilo C_{2-6} es un alquinilo C_{2-4} .

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

Alcanodiilo C_{1-6} define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada bivalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,2-propanodiilo, 2,3-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo y similares. De interés entre el alcanodiilo C_{1-6} es un alcanodiilo C_{1-4} .

Alcoxi C_{1-6} significa alquil(C_{1-6})-oxi en el que el alquilo C_{1-6} es como se define anteriormente.

20 Según se usa en la presente memoria anteriormente, el término (=O) u oxo forma un resto carbonilo cuando está ligado a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está ligado a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están ligados a un átomo de azufre. Siempre que un anillo o sistema de anillos esté sustituido con un grupo oxo, el átomo de carbono al que está conectado en oxo es un carbono saturado.

25 El radical Het es un heterociclo según se especifica en esta memoria descriptiva y reivindicaciones. Se prefieren entre los radicales Het los que son monocíclicos.

Ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridacinilo, triacinilo y similares. De interés entre los radicales Het son los que no son saturados, en particular los que tienen carácter aromático. De interés adicional son los radicales Het que tienen uno o dos nitrógenos.

35 Cada uno de los radicales Het mencionados en este párrafo y el siguiente 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 mencionados en este párrafo y el siguiente pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes hidroxilo. Tales anillos sustituidos con hidroxilo se pueden presentar como sus formas tautómeras que tienen grupos ceto. Por ejemplo, un resto 3-hidroxipiridacina se puede presentar en su forma tautómera 2H-piridacin-3-ona. Cuando Het es piperacinilo, preferiblemente está sustituido en su posición 4 con un sustituyente conectado al nitrógeno en 4 con un átomo de carbono, p. ej. 4-alquilo(C_{1-6}), 4-polihalo-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), alquil(C_{1-6})carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} .

45 Radicales Het interesantes comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridacinilo, pirazolilo, triacinilo, o cualquiera de tales heterociclos condensado con un anillo bencénico, 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, ftalacinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo.

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

55 Se debe apuntar que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones puede estar en cualquier parte de este resto con tal de que sea químicamente estable.

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

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

65 Siempre que se use posteriormente en la presente memoria, el término "compuestos de fórmula (I)" o "los presentes compuestos" o términos similares pretenden incluir los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales de adición y

formas estereoquímicamente isómeras. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificado en la presente memoria, así como las sales y las posibles formas estereoisómeras de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isómeras. El término "formas estereoquímicamente isómeras", según se usa en la presente memoria, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que los compuestos de fórmula (I) puedan poseer.

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

15 A menos que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la presente invención tanto en forma pura como mezcladas entre sí pretenden ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

20 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y productos intermedios que se mencionan en la presente memoria se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantiómeras o formas diastereoisómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o productos intermedios. En particular, el término "estereoisómeramente puro" trata de compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisómero de al menos 80% (es decir mínimo 90% de un isómero y máximo 10% de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisómero de 100% (es decir 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisómero de 90% hasta 100%, aún más en particular que tienen un exceso estereoisómero de 94% hasta 100% y lo más en particular que tienen un exceso estereoisómero de 97% hasta 100%. Los términos "enantiómeramente puro" y "diastereoisómeramente puro" se deben entender de un modo similar, pero teniendo en cuenta entonces el exceso enantiómero y el exceso diastereoisómero, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

35 Formas estereoisómeras puras de los compuestos y productos intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoisómeras con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se puede derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con tal de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materias primas enantiómeramente puras.

40 Los racematos diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener separadamente mediante métodos convencionales. Métodos de separación físicos apropiados que se pueden emplear ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej. cromatografía en columna.

45 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos y los productos 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 estos compuestos usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

50 La presente invención también está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que se presentan en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

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

60 Se entiende que las sales por adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en la presente memoria comprenden las formas de sal por adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las sales por adición de ácidos

farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con este ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

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

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas de sal por adición de metal o amina atóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal básica apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej. la benzatína, *N*-metil-*D*-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término sal por adición según se usa en la presente memoria anteriormente también comprende los solvatos que los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos son capaces de formar. Estos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

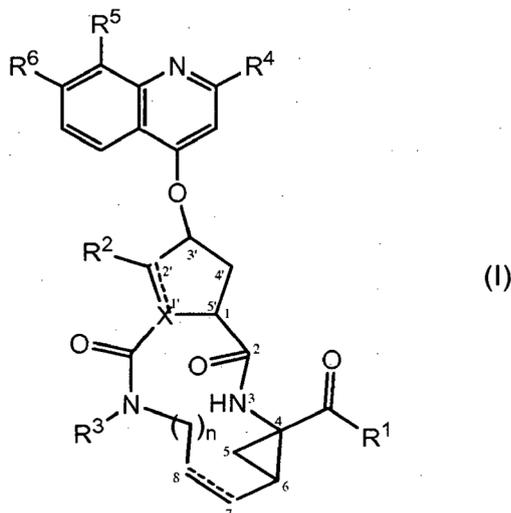
El término "amina cuaternaria" según se usa en la presente memoria anteriormente define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar mediante la reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, p. ej. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otros reaccionantes con buenos grupos de salida, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones conjugados farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El ion conjugado de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

Se entiende que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan hasta el llamado *N*-óxido.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden propiedades de unión, quelación, formación de complejos con metales y por lo tanto pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Se pretende que estos derivados metálicos de los compuestos de fórmula (I) se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Se pretende que estas formas, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

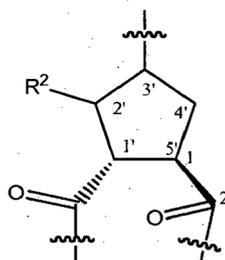
Según se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros asimétricos. A fin de hacer referencia más eficazmente a cada uno de estos centros asimétricos, se usará el sistema de numeración que se indica en la siguiente fórmula estructural.



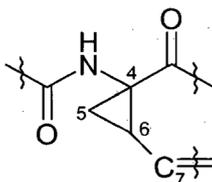
Están presentes centros asimétricos en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo así como en el átomo de carbono 3' en el anillo de 5 miembros, el átomo de carbono 2' cuando el sustituyente R^2 es alquilo C_{1-6} y el átomo de carbono 1' cuando X es CH. Cada uno de estos centros asimétricos se puede presentar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

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

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

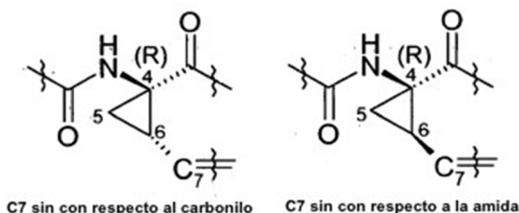


- 15 Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo como el representado en el fragmento estructural posterior:

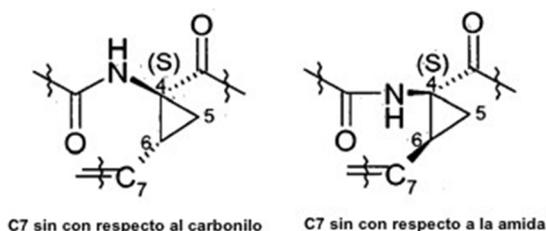


en el que C_7 representa el carbono en la posición 7 y los carbonos en la posición 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo de ciclopropano.

- 20 A pesar de otros posibles centros asimétricos en otros segmentos de los compuestos de fórmula (I), la presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mezclas de diastereoisómeros, tales como los diastereoisómeros de compuestos de fórmula (I) en los que el carbono en la posición 7 está configurado bien "sin" con respecto al carbonilo o bien "sin" con respecto a la amida según se muestra posteriormente.

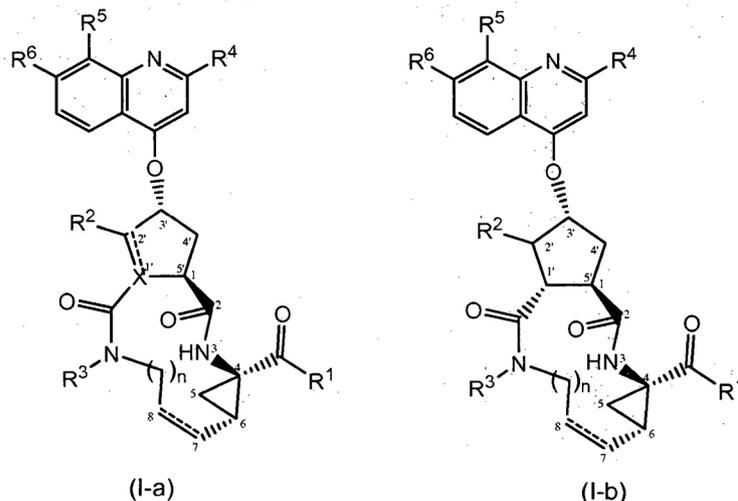


25



Una realización trata de compuestos de fórmula (I) en los que el carbono en la posición 7 está configurado "sin" con respecto al carbonilo. Otra realización trata de compuestos de fórmula (I) en los que la configuración en el carbono en la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el carbono en la posición 7 está configurado "sin" con respecto al carbonilo y en los que la configuración en el carbono en la posición 4 es R.

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



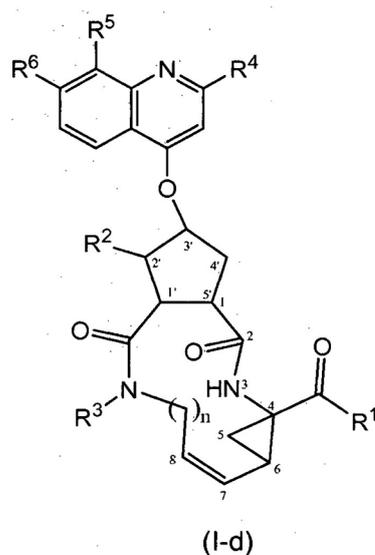
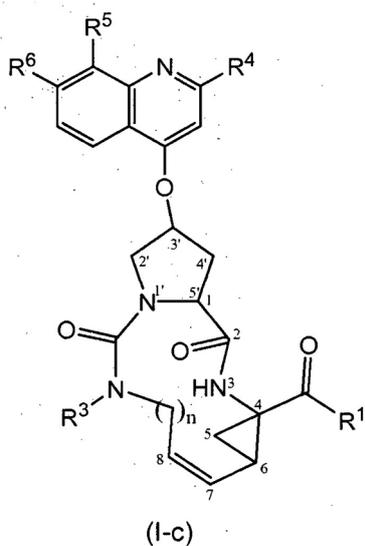
Una realización de la presente invención trata de compuestos de fórmula (I) o de fórmula (I-a) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en los que se aplican una o más de las siguientes condiciones:

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

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

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

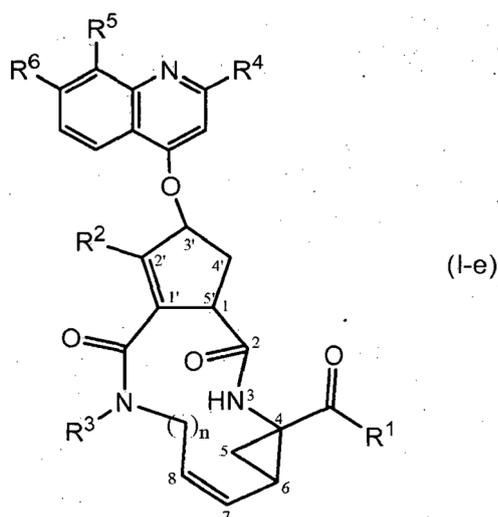
Subgrupos particulares de compuestos de fórmula (I) son los representados por las siguientes fórmulas estructurales:



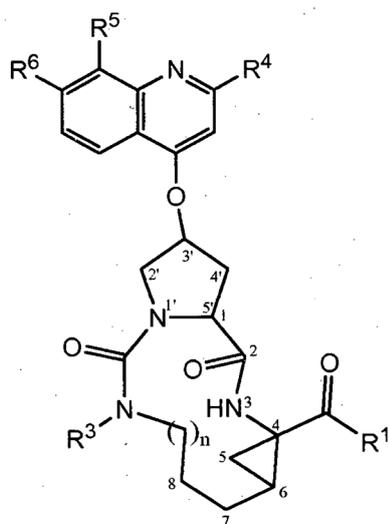
Entre los compuestos de fórmula (I-c) y (I-d), son de particular interés los que tienen la configuración estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (I-a) y (I-b), respectivamente.

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

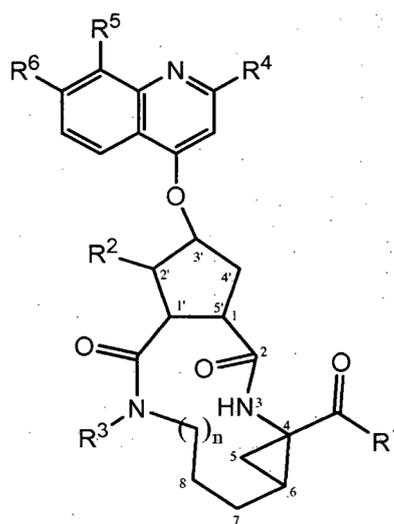
- 10 Puede estar presente un doble enlace entre los átomos de carbono 1' y 2' en los compuestos de fórmula (I), o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), según se representa en la fórmula (I-e) posteriormente.



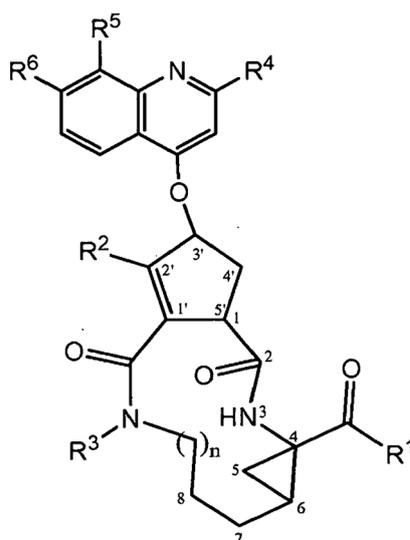
Otro subgrupo particular más de compuestos de fórmula (I) son los representados por las siguientes fórmulas estructurales:



(I-f)



(I-g)



(I-h)

5

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

10 En (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y (I-h), cuando sea aplicable, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se especificaron en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente memoria.

15 Se debe entender que los subgrupos definidos anteriormente de compuestos de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), así como cualquier otro subgrupo definido en la presente memoria, también pretenden comprender cualesquiera sales por adición y formas estereoquímicamente isómeras de tales compuestos.

20 Cuando n es 2, el resto -CH₂- puesto entre paréntesis 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- puesto entre paréntesis 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- puesto entre paréntesis 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- puesto entre paréntesis 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- puesto entre paréntesis por "n" corresponde a

hexanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que n es 4 o 5.

5 Son realizaciones de la invención compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que

(a) R^1 es $-OR^7$, en particular donde R^7 es alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, o *terc*-butilo (o t-butilo) y lo más preferiblemente donde R^7 es hidrógeno;

(b) R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, en particular donde R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o arilo, p. ej. donde R^8 es metilo, ciclopropilo o fenilo; o

10 (c) R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, en particular donde R^8 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con alquilo C_{1-6} , preferiblemente donde R^8 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cualquiera de los cuales está sustituido con alquilo C_{1-4} , es decir con metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo o isobutilo.

15 Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, en particular donde R^8 es ciclopropilo sustituido con alquilo C_{1-4} , es decir con metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, en particular donde R^8 es 1-metilciclopropilo.

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

(a) R^2 es hidrógeno;

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

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

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

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

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

(a) R^3 es hidrógeno;

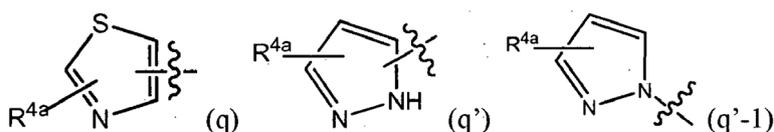
(b) R^3 es alquilo C_{1-6} ;

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

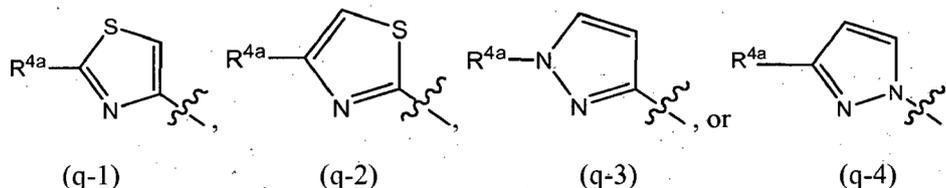
35 Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , más preferiblemente hidrógeno o metilo.

40 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es arilo o Het, cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido con cualquiera de los sustituyentes de Het o arilo mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o estando específicamente cada uno de dicho arilo o Het, independientemente, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo, amino, mono- o di-alquil(C_{1-6})-amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacinilo, 4-alquil(C_{1-6})-piperacinilo; y en los que los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6} .

45 Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es un radical



o, en particular, en los que R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



5

donde, cuando sea posible, un nitrógeno puede tener un sustituyente R^{4a} o una conexión con el resto de la molécula; cada R^{4a} en cualquiera de los sustituyentes R^4 se puede seleccionar de los mencionados como posibles sustituyentes en Het, según se especificó en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

10

más específicamente, cada R^{4a} puede ser hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino o mono- o di-alquil(C_{1-6})-amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacínilo, 4-alquil(C_{1-6})-piperacínilo; y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6} ;

15

más específicamente, cada R^{4a} es, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino o mono- o di-alquil(C_{1-6})-amino;

20

y donde R^{4a} está sustituido en un átomo de nitrógeno, preferiblemente es un sustituyente que contiene carbono que está empalmado al nitrógeno a través de un átomo de carbono o uno de sus átomos de carbono; y donde en ese caso R^{4a} es preferiblemente alquilo C_{1-6} .

25

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es fenilo o piridilo (en particular 4-piridilo) que puede estar sustituido cada uno con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de los mencionados para el arilo en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de los mismos. En particular, dicho fenilo o piridilo está sustituido con 1-3 (o con 1-2, o con un) sustituyente o sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

30

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^5 es halo o alquilo C_{1-6} , preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, *terc-butilo*, fluoro, cloro o bromo. Incluyen polihalo-alquilo(C_{1-6}).

35

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que R^6 es alcoxi C_{1-6} o di-alquil(C_{1-6})-amino; preferiblemente R^6 es metoxi o dimetilamino; más preferiblemente R^6 es metoxi.

40

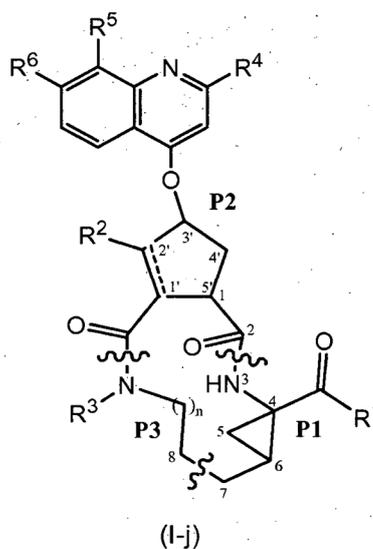
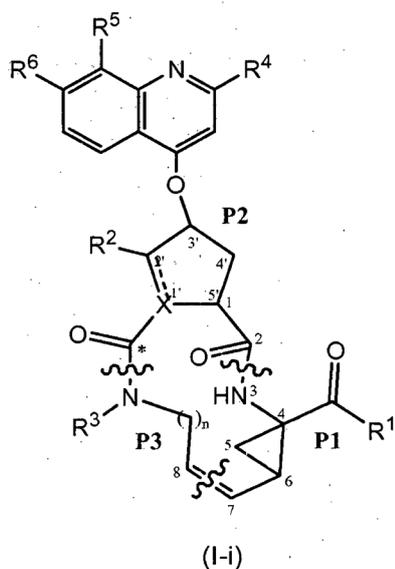
Los compuestos de fórmula (I) consisten en tres unidades estructurales P1, P2, P3. La unidad estructural P1 contiene además una cola P1'. El grupo carbonilo marcado con un asterisco en el compuesto (I-c) posterior puede ser parte bien de la unidad estructural P2 o bien de la unidad estructural P3. Por razones químicas, la unidad estructural P2 de los compuestos de fórmula (I) en los que X es C incorpora el grupo carbonilo ligado a la posición 1'.

45

La conexión de las unidades estructurales P1 con P2, P2 con P3 y P1 con P1' (cuando R^1 es $-NH-SO_2R^8$ o $-OR^7$) implica formar un enlace amida. La conexión de las unidades P1 y P3 implica la formación de un doble enlace. La conexión de las unidades estructurales P1, P2 y P3 para preparar los compuestos (I-i) o (I-j) se puede realizar en cualquier secuencia dada. Una de las etapas implica una ciclación por la que se forma el macrociclo.

50

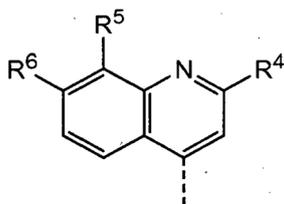
Posteriormente se representan en la presente compuestos (I-i) que son compuestos de fórmula (I) en los que los átomos de carbono C7 y C8 están conectados por un doble enlace, y compuestos (I-j) que son compuestos de fórmula (I) en los que los átomos de carbono C7 y C8 están conectados por un enlace sencillo. Los compuestos de fórmula (I-j) se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (I-i) al reducir el doble enlace del macrociclo.



5 Se debe apuntar que en los compuestos de fórmula (I-c) la formación del enlace amida entre las unidades P2 y P3 se puede efectuar en dos posiciones diferentes del fragmento de urea. Un primer enlace amida abarca el nitrógeno del anillo de pirrolidina y el carbonilo adyacente (marcado con un asterisco). Una segunda formación de enlace amida alternativa implica la reacción del carbonilo con asterisco con un grupo -NHR³. Son factibles ambas formaciones de enlace amida entre las unidades estructurales P2 y P3.

10 Se entiende que los procedimientos de síntesis descritos posteriormente en la presente memoria son aplicables a los racematos, los productos intermedios estereoquímicamente puros o los productos finales, o cualesquiera mezclas isómeras. Los racematos o las mezclas estereoquímicas se pueden separar en formas estereoisómeras en cualquier fase de la síntesis. En una realización, los productos intermedios y los productos finales tienen la estereoquímica especificada anteriormente en los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b).

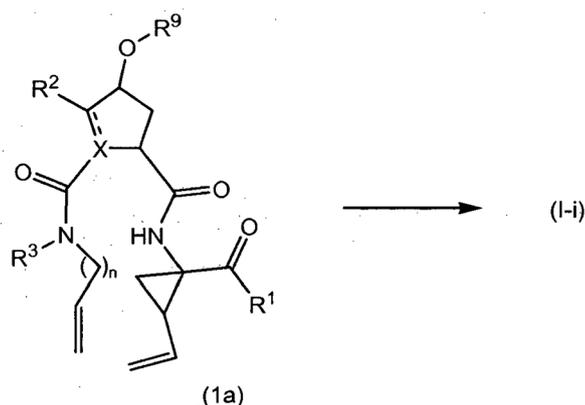
15 A fin de simplificar la representación estructural de los compuestos de fórmula (I) o los productos intermedios, el grupo



se representa por R⁹ y la línea de puntos representa el enlace que conecta dicho grupo representado por R⁹ al resto de la molécula.

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

25 En una realización preferida, los compuestos (I) en los que el enlace entre C₇ y C₈ es un doble enlace, que son compuestos de fórmula (I-i), como los definidos anteriormente, se pueden preparar como se esboza en el siguiente esquema de reacción:



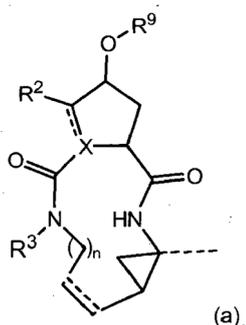
La formación del macrociclo se puede llevar a cabo a través de una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como, p. ej., el catalizador basado en Ru presentado por Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury,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

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

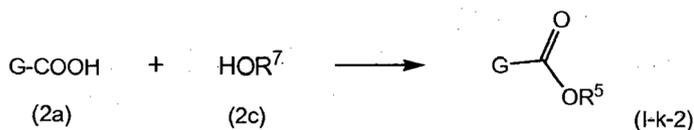
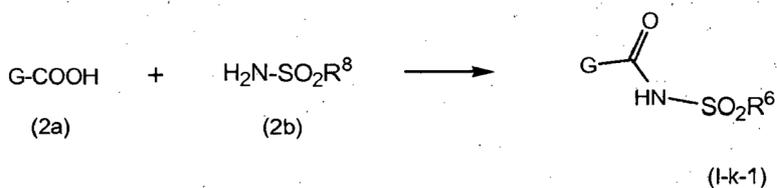
Las reacciones de metátesis se pueden efectuar en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, éteres, p. ej. THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, CHCl₃, 1,2-dicloroetano y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno. En una realización preferida, la reacción de metátesis se efectúa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

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

El grupo R¹ se puede empalmar a la unidad estructural 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 según se describe anteriormente en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹ representa -NHSO₂R⁶, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-k-1), se pueden preparar conectando el grupo R¹ a P1 al formar un enlace amida entre ambos restos. De forma similar, los compuestos de fórmula (I) en los que R¹ representa -OR⁷, es decir los compuestos (I-k-2), se pueden preparar conectando el grupo R¹ a P1 al formar un enlace éster. En una realización, los grupos -OR⁵ se introducen en la última etapa de la síntesis de los compuestos (I) según se esboza en los siguientes esquemas de reacción en los que G representa un grupo:



(a).



5

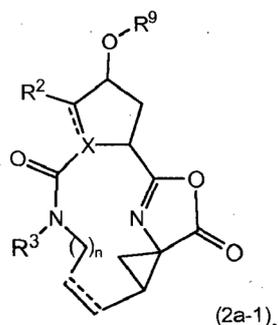
El producto intermedio (2a) se puede acoplar con la amina (2b) mediante una reacción de formación de amida tal como cualquiera de los procedimientos para la formación de un enlace amida descritos posteriormente en la presente memoria. En particular, (2a) puede tratarse con un agente de acoplamiento,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

10

15

20

La activación del ácido carboxílico en (2a) según se describió en las reacciones anteriores puede conducir a una reacción de ciclación interna hasta un producto intermedio de azalactona de fórmula



(2a-1),

25

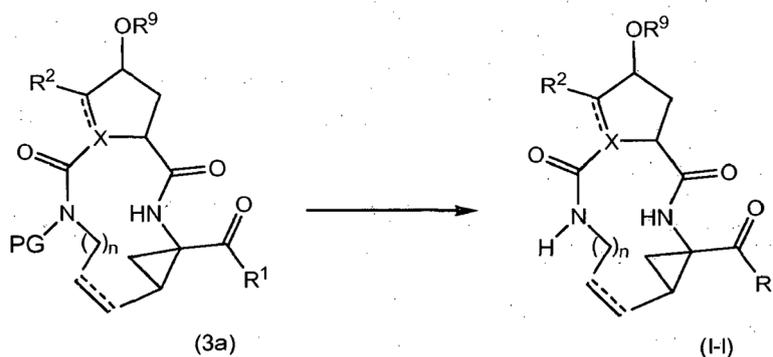
30

en el que X, R², R³, R⁹, n son como se especificaron anteriormente y en el que los centros estereogénicos pueden tener la configuración estereoquímica que se especifica anteriormente, por ejemplo como en (I-a) o (I-b). Los productos intermedios (2a-1) se pueden aislar de la mezcla de reacción, usando metodología convencional, y el producto intermedio (2a-1) aislado se hace reaccionar a continuación con (2b), o la mezcla de reacción que contiene

(2a-1) se puede hacer reaccionar adicionalmente con (2b) sin aislamiento de (2a-1). En una realización, en la que la reacción con el agente de acoplamiento se efectúa en un disolvente inmiscible con agua, la mezcla de reacción que contiene (2a-1) se puede lavar con agua o con agua ligeramente básica a fin de retirar todos los productos secundarios solubles en agua. A continuación, la solución lavada así obtenida se puede hacer reaccionar con (2b) sin etapas de purificación adicionales. Por otra parte, el aislamiento de los productos intermedios (2a-1) puede proporcionar ciertas ventajas ya que el producto aislado, después de una purificación adicional opcional, se puede hacer reaccionar con (2b), dando lugar a menos productos secundarios y un tratamiento más fácil de la reacción.

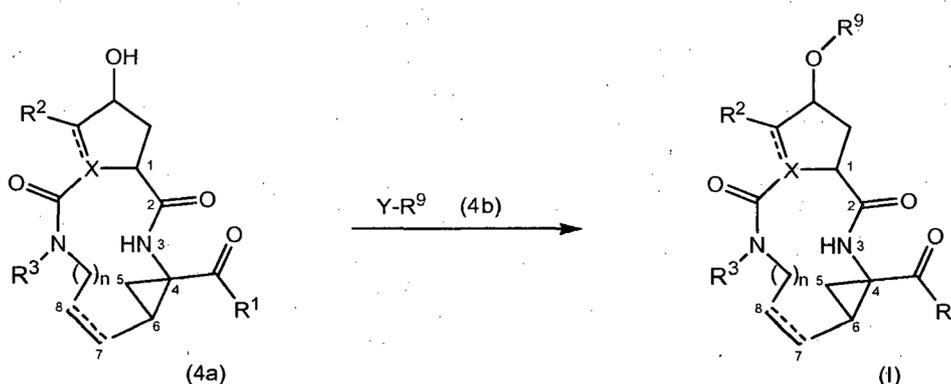
El producto intermedio (2a) se puede acoplar con el alcohol (2c) mediante una reacción de formación de éster. Por ejemplo, (2a) y (2c) se hacen reaccionar conjuntamente con retirada de agua bien físicamente, p. ej. mediante retirada azeotrópica de agua, o bien químicamente usando un agente deshidratante. El producto intermedio (2a) también puede convertirse en una forma activada G-CO-Z, tal como las formas activadas mencionadas anteriormente, y posteriormente hacerse reaccionar con el alcohol (2c). Las reacciones de formación de éster se efectúan preferiblemente en presencia de una base tal como un carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, p. ej. hidrogenocarbonato sódico o potásico, o una amina terciaria tal como las aminas mencionadas en la presente memoria en relación con las reacciones de formación de amida, en particular una trialkilamina, p. ej. trietilamina. Disolventes que se pueden usar 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.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R³ es hidrógeno, estando representados dichos compuestos por (I-1), también se pueden preparar mediante la retirada de un grupo protector PG, de un producto intermedio protegido en el nitrógeno correspondiente (3a), como en el siguiente esquema de reacción. El grupo protector PG es en particular cualquiera de los grupos protectores de nitrógeno mencionados posteriormente en la presente memoria y se puede retirar usando procedimientos también mencionados posteriormente en la presente memoria:



Las materias primas (3a) en la reacción anterior se pueden preparar siguiendo los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero usando productos intermedios en los que el grupo R³ es PG.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio (4a) con un producto intermedio (4b) según se esboza en el siguiente esquema de reacción en el que los diversos radicales tiene los significados especificados anteriormente:



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

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

10 En una realización particular, la materia prima (4a) se hace reaccionar con (4b) en presencia de una base que es suficientemente fuerte para sustraer un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo tal como LiH o hidróxido sódico, o un 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, p. ej. DMA, DMF y similares. El alcoholato resultante se hace reaccionar con el agente arilante (4b), en el que Y es un grupo de salida adecuado como los mencionados anteriormente. La conversión de (4a) en (I) usando este tipo de reacción de O-arilación no cambia la configuración estereoquímica en el carbono que tiene el grupo hidroxilo.

15 Alternativamente, la reacción de (4a) con (4b) también se puede efectuar a través de una reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, Synthesis, enero, 1-28; Rano y cols., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak y cols., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter y cols., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706). Esta reacción comprende el tratamiento del producto intermedio (4a) con (4b), donde Y es hidroxilo, en presencia de trifenilfosfina y un agente activante tal como azocarboxilato de dialquilo, p. ej. azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares. La reacción de Mitsunobu cambia la configuración estereoquímica en el carbono que tiene el grupo hidroxilo.

20 Alternativamente, a fin de preparar los compuestos de fórmula (I), en primer lugar se forma un enlace amida entre las unidades estructurales P2 y P1, seguido por el acoplamiento de la unidad estructural P3 al resto P1 en P1-P2, y una formación posterior de enlace carbamato o éster entre P3 y el resto P2 en P2-P1-P3 con cierre concomitante del anillo.

30 Otra metodología sintética alternativa más es la formación de un enlace amida entre las unidades estructurales P2 y P3, seguida por el acoplamiento de la unidad estructural P1 al resto P3 en P3-P2, y la última formación de enlace amida entre P1 y P2 en P1-P3-P2 con cierre concomitante del anillo.

35 Las unidades estructurales P1 y P3 se pueden conectar a una secuencia P1-P3. Si se desea, el doble enlace que conecta P1 y P3 se puede reducir. La secuencia P1-P3 así formada, reducida o no, puede acoplarse a una unidad estructural P2 y la secuencia P1-P3-P2 que se forma así ciclarse posteriormente, al formar un enlace amida.

40 Las unidades estructurales P1 y P3 en cualquiera de los enfoques previos se puede conectar a través de formación de un doble enlace, p. ej. mediante la reacción de metátesis de olefinas descrita posteriormente en la presente memoria, o una reacción de tipo Wittig. Si se desea, el doble enlace así formado se puede reducir, de forma similar a la descrita anteriormente para la conversión de (I-i) en (I-j). El doble enlace también se puede reducir en una fase posterior, es decir después de la adición de una tercera unidad estructural, o después de la formación del macrociclo. Las unidades estructurales P2 y P1 se conectan mediante la formación de un enlace amida y P3 y P2 se conectan mediante la formación de carbamato o éster.

45 La cola P1' se puede unir a la unidad estructural P1 en cualquier fase de la síntesis de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo antes o después de acoplar las unidades estructurales P2 y P1; antes o después de acoplar la unidad estructural P3 a P1; o antes o después del cierre del anillo.

50 Las unidades estructurales individuales pueden prepararse en primer lugar y posteriormente acoplarse entre sí o, alternativamente, precursores de las unidades estructurales pueden acoplarse entre sí y modificarse en una fase posterior hasta la composición molecular deseada.

55 Las funcionalidades en cada una de las unidades estructurales se pueden proteger para evitar reacciones secundarias.

60 La formación de enlaces amida se puede llevar a cabo usando procedimiento estándar tales como los usados para acoplar aminoácidos en la síntesis de péptidos. Lo último implica el acoplamiento deshidratativo de un grupo carboxilo de un reaccionante con un grupo amino del otro reaccionante para formar un enlace amida de conexión. La formación del enlace amida se puede realizar al hacer reaccionar las materias primas en presencia de un agente de acoplamiento o al convertir la funcionalidad carboxilo en una forma activa tal como un éster activo, un anhídrido mixto o un cloruro o bromuro de ácido carboxílico. Descripciones generales de tales reacciones de acoplamiento y los reaccionantes usados en las mismas se pueden encontrar en libros de texto generales sobre la química de los péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2ª ed. rev., Springer-Verlag, Berlín, Alemania, (1993).

65

Ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlace amida incluyen el método de la azida, el método del anhídrido de ácido carbónico-carboxílico mixto (cloroforniato de isobutilo), el método de la carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, o carbodiimida soluble en agua tal como *N*-etil-*N'*-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida) y el método del éster activo (p. ej. *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, *N*-hidroxisuccinimido y ésteres similares), el método del reactivo K de Woodward, el método del 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N'*-carbonildiimidazol), los métodos de reactivos de fósforo u oxidación-reducción. Algunos de estos métodos se pueden mejorar al añadir catalizadores adecuados, p. ej. en el método de la carbodiimida al añadir 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno) o 4-DMAP. Agentes de acoplamiento adicionales son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxo)tris-(dimetilamino)fosfonio, bien por sí mismo o bien en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H* benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento se pueden realizar bien en solución (fase líquida) o bien en fase sólida.

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

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

En muchos casos, las reacciones de acoplamiento se realizan en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, p. ej. trietilamina, diisopropilamina (DIPEA), *N*-metilmorfolina, *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 las unidades estructurales que se conectan entre sí se pueden proteger para evitar la formación de enlaces no deseados. Grupos protectores apropiados que se pueden usar se listan, por ejemplo, en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1987).

Los grupos carboxilo se pueden proteger con un éster que se puede escindir para suministrar el ácido carboxílico. Grupos protectores que se pueden usar incluyen 1) ésteres alquílicos tales como metilo, trimetilsililo y *tert*-butilo; 2) ésteres arilalquílicos tales como bencilo y bencilo sustituido; o 3) ésteres que se pueden escindir mediante una base suave o medios reductores suaves tales ésteres tricloroetílicos y fenacílicos.

Los grupos amino se pueden proteger mediante una variedad de grupos protectores de N, tales como:

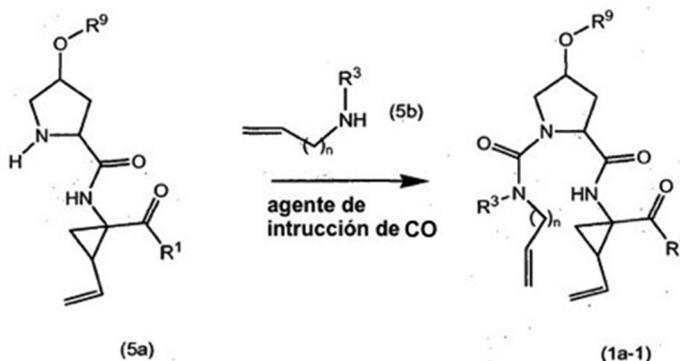
- 1) grupos acilo tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y *p*-toluenosulfonilo;
- 2) grupos carbamato aromáticos tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z) y benciloxicarbonilos sustituidos, y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc);
- 3) grupos carbamato alifáticos tales como *tert*-butiloxicarbonilo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

Preferiblemente, el grupo protector de amino se escinde antes de la siguiente etapa de acoplamiento. La retirada de grupos protectores de N se puede realizar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se usa el grupo Boc, los métodos de elección son ácido trifluoroacético, puro o en diclorometano, o HCl en dioxano o en acetato de etilo. A continuación, la sal de amonio resultante se neutraliza bien antes del acoplamiento o bien in situ con soluciones básicas tales como tampones acuosos, o aminas terciarias en diclorometano o acetonitrilo o

dimetilformamida. Cuando se usa el grupo Fmoc, los reactivos de elección son piperidina o piperidina sustituida en dimetilformamida, pero se puede usar cualquier amina secundaria. La desprotección se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, habitualmente alrededor de 15-25°C o 20-22°C.

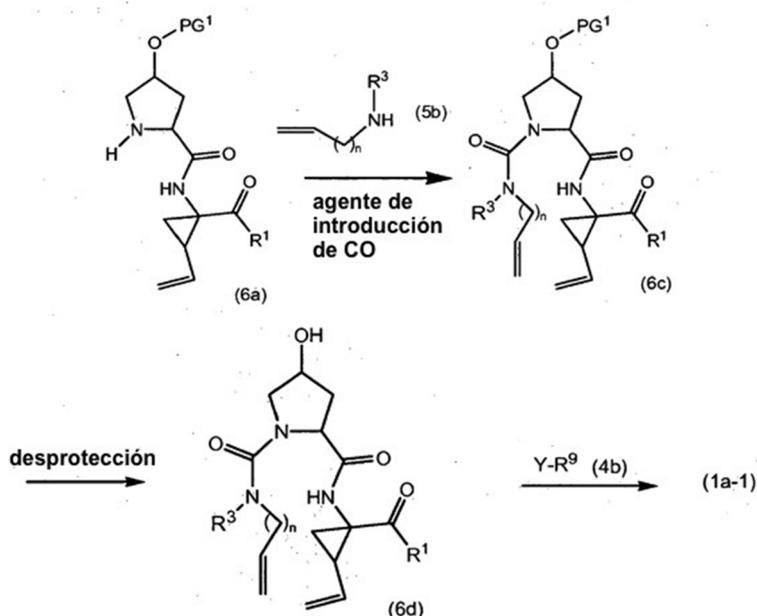
- 5 También se pueden proteger otros grupos funcionales que pueden interferir en las reacciones de acoplamiento de las unidades estructurales. Por ejemplo, los grupos hidroxilo se pueden proteger como éteres bencílicos o bencílicos sustituidos, p. ej. éter 4-metoxibencílico, ésteres bencílicos o bencílicos sustituidos, p. ej. éster 4-nitrobenzoílico, o con grupos trialkilsililo (p. ej. trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo).
- 10 Grupos amino adicionales se pueden proteger mediante grupos protectores que se pueden escindir selectivamente. Por ejemplo, cuando se usa Boc como el grupo protector de amino en α , son adecuados los siguientes grupos protectores de la cadena lateral: se pueden usar restos p-toluenosulfonilo (tosilo) para proteger grupos amino adicionales; se pueden usar éteres bencílicos (Bn) para proteger grupos hidroxilo; y se pueden usar ésteres bencílicos para proteger grupos carboxilo adicionales. O cuando se elige Fmoc para la protección del amino en α ,
- 15 habitualmente son aceptables grupos protectores basados en *tert*-butilo. Por ejemplo, se puede usar Boc para los grupos amino adicionales; éteres *tert*-butílicos para los grupos hidroxilo; y ésteres *tert*-butílicos para grupos carboxilo adicionales. Cualquiera de los grupos protectores se puede retirar en cualquier fase del procedimiento de síntesis, pero, preferiblemente, los grupos protectores de cualquiera de las funcionalidades no implicadas en las etapas de reacción se retiran después de la terminación de la formación del macrociclo. La retirada de los grupos
- 20 protectores se puede realizar de cualquier modo que esté dictado por la elección de los grupos protectores, modos que son muy conocidos por los expertos en la técnica.

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



Agentes de introducción de carbonilo (CO) incluyen fosgeno o derivados de fosgeno tales como carbonildiimidazol (CDI), y similares. En una realización, (5a) se hace reaccionar con el agente de introducción de CO en presencia de una base adecuada y un disolvente, que pueden ser las bases y los disolventes usados en las reacciones de formación de amida que se describen anteriormente. En una realización particular, la base es un hidrogenocarbonato, p. ej. NaHCO₃, o una amina terciaria tal como trietilamina y similares, y el disolvente es éter o un hidrocarburo halogenado, p. ej. THF, CH₂Cl₂, CHCl₃, y similares. Después de esto, la amina (5b) se añade obteniendo de ese modo productos intermedios (1a-1) como en el esquema anterior. Una ruta alternativa que usa condiciones de reacción similares implica hacer reaccionar en primer lugar el agente de introducción de CO con la alquenamina (5b) y a continuación hacer reaccionar el producto intermedio así formado con (5a).

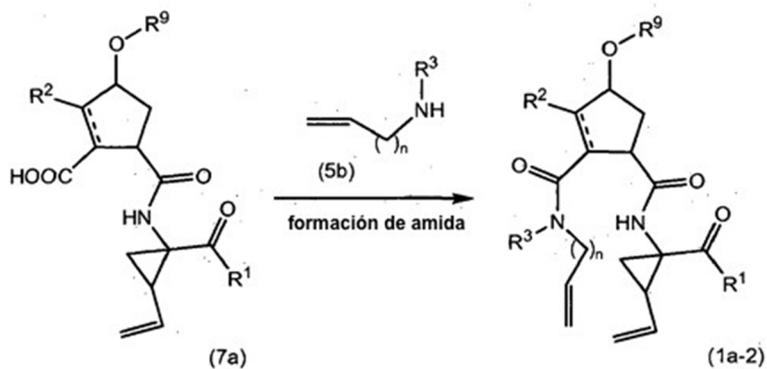
Alternativamente, los productos intermedios (1a-1) se pueden preparar como sigue:



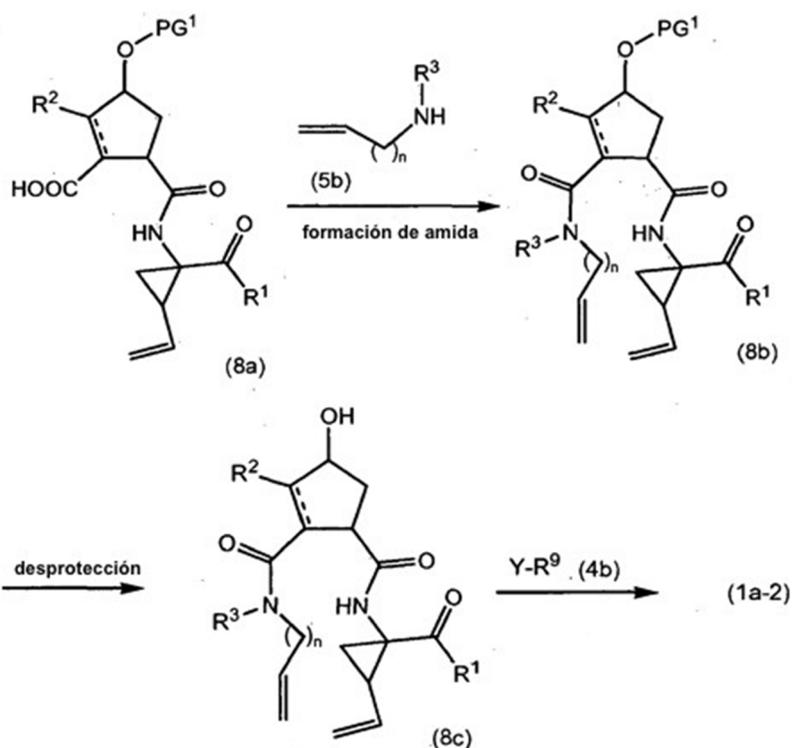
PG¹ es un grupo protector de O, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados en la presente memoria y en particular es un grupo benzoilo o benzoilo sustituido tal como 4-nitrobenzoilo. En el último caso, este grupo se puede retirar mediante la reacción con un hidróxido de metal alcalino (LiOH,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

Los productos intermedios (6a) se hacen reaccionar con (5b) en presencia de un agente de introducción de carbonilo, similar al descrito anteriormente, y esta reacción da los productos intermedios (6c). Estos se desprotegen, en particular usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente. El alcohol (6d) resultante se hace reaccionar con productos intermedios (4b) según se describe anteriormente para la reacción de (4a) con (4b) y esta reacción da como resultado los productos intermedios (1a-1).

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



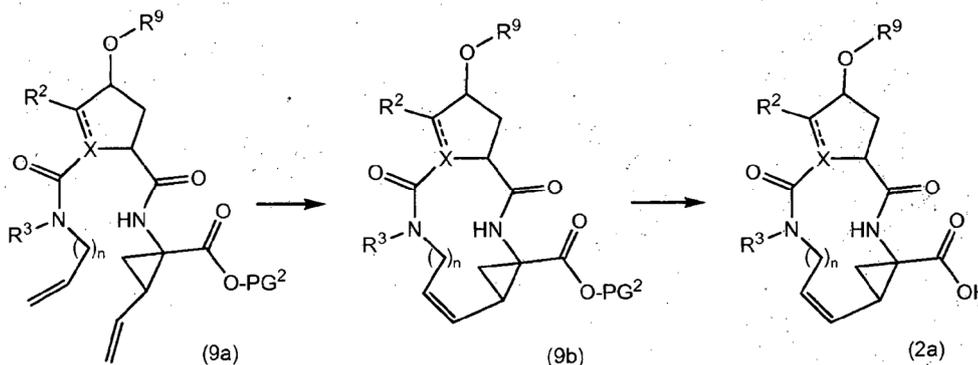
Alternativamente, los productos intermedios (1a-1) se pueden preparar como sigue:



5

PG¹ es un grupo protector de O según se describe anteriormente. Se pueden usar las mismas condiciones de reacción que se describen anteriormente: formación de amida según se describe anteriormente, retirada de PG¹ como en la descripción de los grupos protectores e introducción de R⁹ como en la reacciones de (4a) con los reactivos (4b).

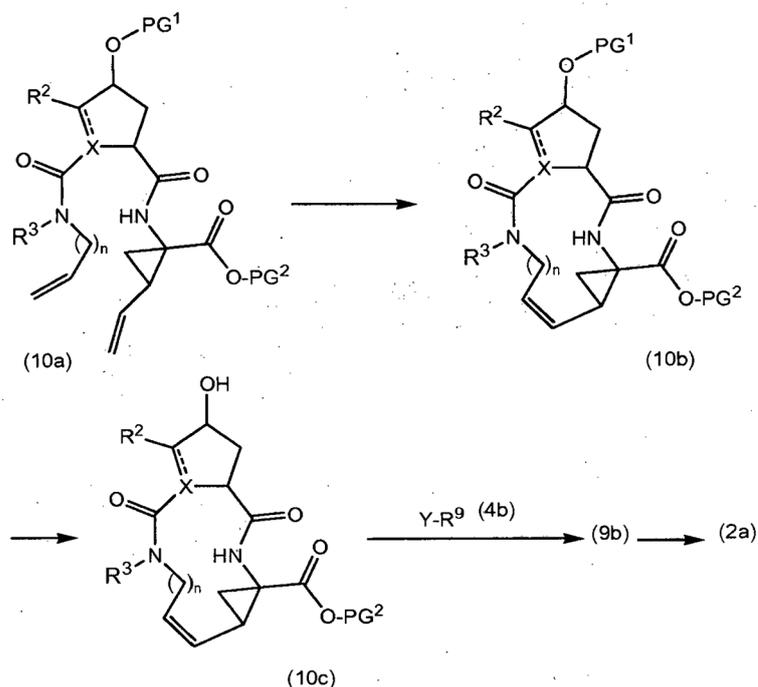
Los productos intermedios de fórmula (2a) se pueden preparar ciclando en primer lugar la amida abierta (9a) hasta un éster macrocíclico (9b), que a su vez se convierte en (2a) como sigue:



10

15

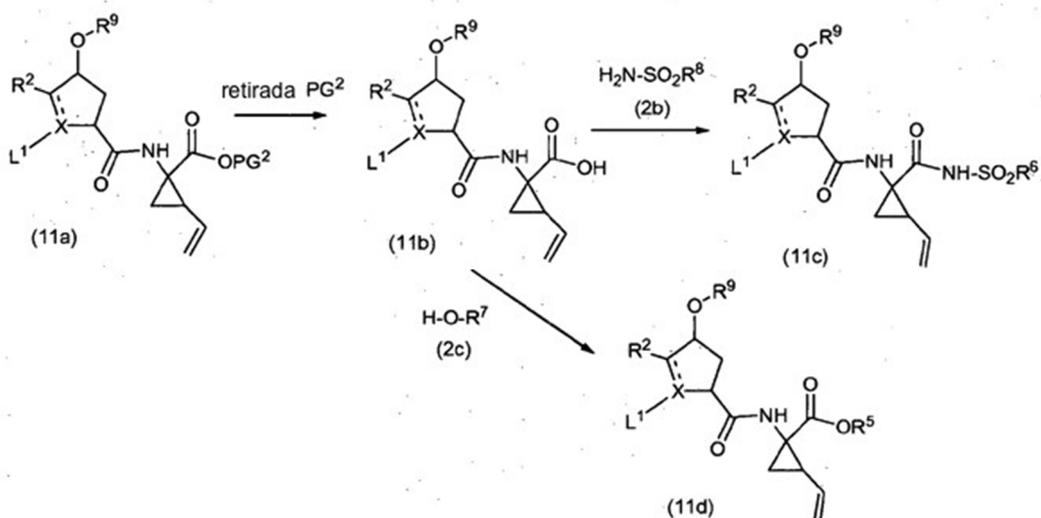
PG² es un grupo protector de carboxilo, p. ej. uno de los grupos protectores de carboxilo mencionados anteriormente, en particular un éster alquílico C₁₋₄ o bencílico, p. ej. un éster metílico, etílico o t-butílico. La reacción de (9a) hasta (9b) es una reacción de metátesis y se efectúa según se describe anteriormente. El grupo PG² se retira siguiendo procedimientos también descritos anteriormente. Cuando PG¹ es un éster alquílico C₁₋₄, se retira mediante hidrólisis alcalina, p. ej. con NaOH o preferiblemente LiOH, en un disolvente acuoso, p. ej. una mezcla de alcohol C₁₋₄/agua. Un grupo bencilo se puede retirar mediante hidrogenación catalítica. En una síntesis alternativa, los productos intermedios (2a) se pueden preparar como sigue:



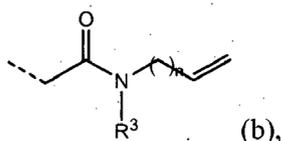
El grupo PG^1 se selecciona de modo que sea escindible selectivamente con respecto a PG^2 . PG^2 pueden ser, p. ej., ésteres metílicos o etílicos, que se pueden retirar mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso PG^1 es, p. ej., t-butilo o bencilo. PG^2 pueden ser ésteres t-butílicos retirables bajo condiciones débilmente ácidas o PG^1 pueden ser ésteres bencilicos retirables con un ácido fuerte o mediante hidrogenación catalítica, en los dos últimos casos PG^1 es, p. ej., un éster benzoico tal como un éster 4-nitrobenzoico.

En primer lugar, los productos intermedios (10a) se ciclan hasta los ésteres macrocíclicos (10b), desprotegiéndose los últimos mediante la retirada del grupo PG^1 para dar (10c), que se hacen reaccionar con productos intermedios (4b), seguido por la retirada del grupo protector de carboxilo PG^2 . La ciclación, la desprotección de PG^1 y PG^2 y el acoplamiento con (4b) son como se describen anteriormente.

Los grupos R^1 se pueden introducir en cualquier fase de la síntesis, bien como la última etapa según se describe anteriormente, o bien previamente, antes de la formación del macrociclo. En el siguiente esquema, se introducen los grupos R^1 que son $-NH-SO_2R^3$ o $-OR^7$ (que son como se especifican anteriormente):



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

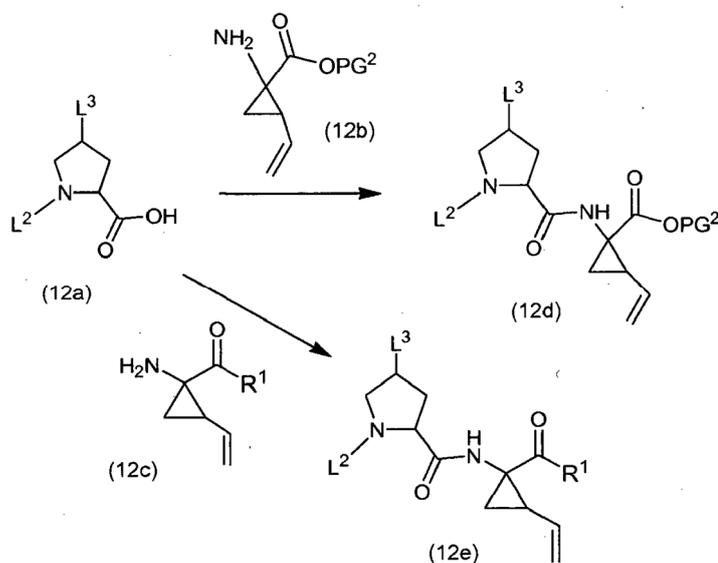


5 en el que n y R^3 son como se definen anteriormente y, cuando X es N , L^1 también puede ser un grupo protector de nitrógeno (PG, según se define anteriormente) y, cuando X es C , L^1 también puede ser un grupo $-COOPG^{2a}$, en el que el grupo PG^{2a} es un grupo protector de carboxilo similar a PG^2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

Los productos intermedios (11c) y (11d) en los que L^1 representa un grupo (b) corresponden a los productos intermedios (1a) y se pueden procesar adicionalmente según se especifica anteriormente.

10 Acoplamiento de la unidades estructurales P1 y P2

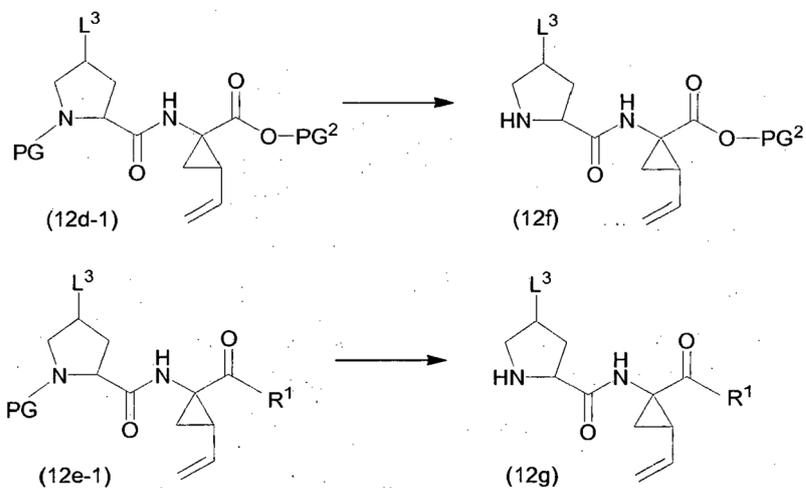
Las unidades estructurales P1 y P2 se conectan usando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. La unidad estructural P1 puede tener un grupo protector de carboxilo PG^2 (como en (12b)) o puede estar ya conectada al grupo P1' (como en (12c)). L^2 es un grupo protector (PG) de N, o un grupo (b), según se especifica anteriormente. L^3 es hidroxilo, $-OPG^1$ o un grupo $-OR^9$ según se especifica anteriormente. Cuando en cualquiera de los siguientes esquemas de reacción L^3 es hidroxilo, antes de cada etapa de reacción, puede protegerse como un grupo $-OPG^1$ y, si se desea, desprotegerse posteriormente de nuevo hasta una función hidroxilo libre. De forma similar a como se describe anteriormente, la función hidroxilo se puede convertir en un grupo $-OR^9$.



20 En el procedimiento del esquema anterior, un ciclopropilaminoácido (12b) o (12c) se acopla a la función ácido de la unidad estructural P2 (12a) con la formación de una conexión de amida, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Se obtienen los productos intermedios (12d) o (12e). Cuando en el último, L^2 es un grupo (b), los productos resultantes son secuencias P3-P2-P1 que abarcan algunos de los productos intermedios (11c) o (11d) en el esquema de reacción previo. La retirada del grupo protector de ácido en (12d), usando las condiciones apropiadas para el grupo protector usado, seguido por acoplamiento con una amina $H_2N-SO_2R^8$ (2b) o con HOR^7 (2c) según se describe anteriormente, da de nuevo los productos intermedios (12e), en los que $-COR^1$ son grupos amida o éster. Cuando L^2 es un grupo protector de N, se puede retirar dando los productos intermedios (5a) o (6a). En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC y PG^2 es metilo o etilo. Cuando adicionalmente L^3 es hidroxilo, la materia prima (12a) es Boc-L-hidroxi prolina. En una realización particular, PG es BOC, PG^2 es metilo o etilo y L^3 es $-OR^9$.

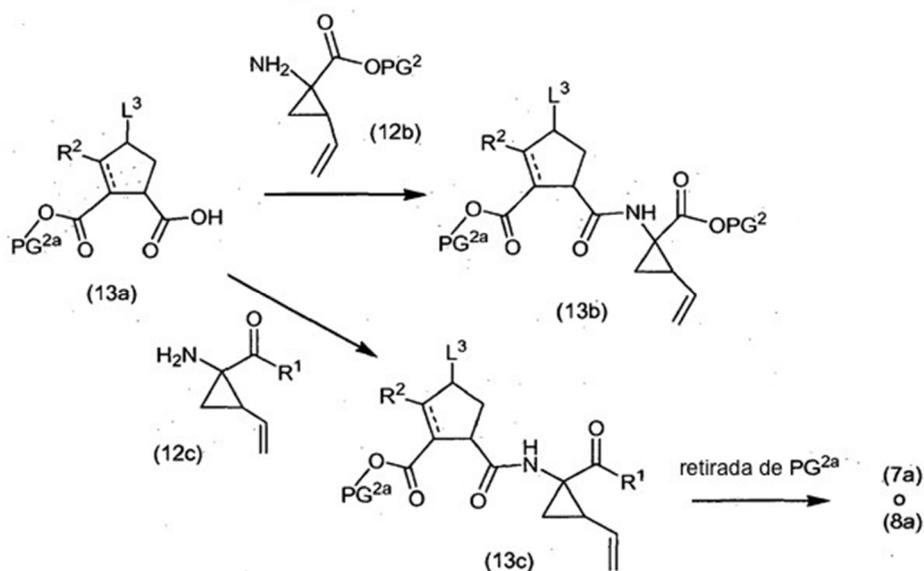
35 En una realización, L^2 es un grupo (b) y estas reacciones implican acoplar P1 a P2-P3, lo que da como resultado los productos intermedios (1a-1) o (1a) mencionados anteriormente. En otra realización, L^2 es un grupo protector de N PG, que es como se especifica anteriormente, y la reacción de acoplamiento da como resultado los productos intermedios (12d-1) o (12e-1), de los que se puede retirar el grupo PG, usando condiciones de reacción

mencionadas anteriormente, obteniendo los productos intermedios (12-f) o, respectivamente, (12g), que abarcan los productos intermedios (5a) y (6a) según se especifica anteriormente:

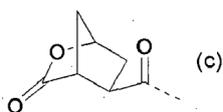


5 En una realización, el grupo L³ en los esquemas anteriores representa un grupo -O-PG¹ que se puede introducir en una materia prima (12a) en la que L³ es hidroxilo. En este caso, PG¹ se elige de modo que sea escindible selectivamente con respecto al grupo L² que es PG.

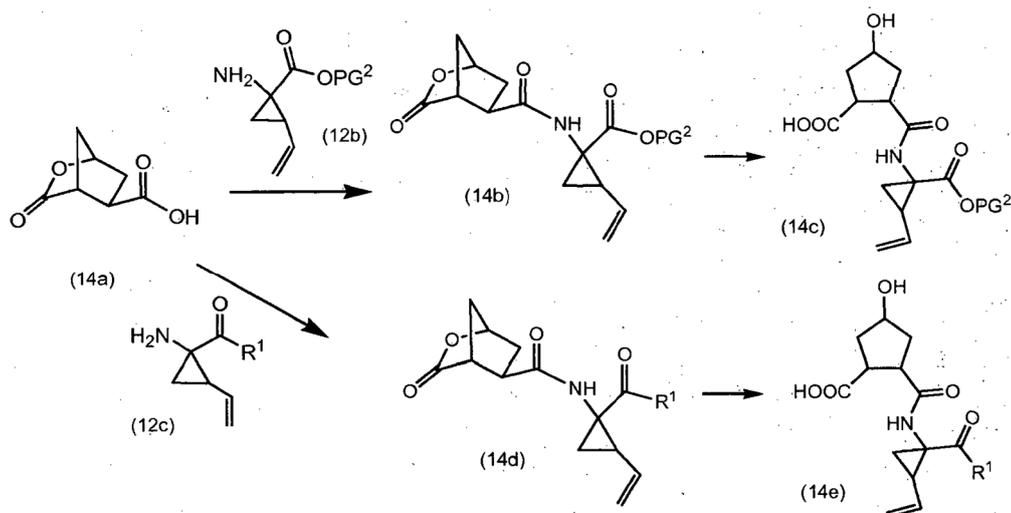
10 De un modo similar, unidades estructurales P2 en las que X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, se pueden conectar a unidades estructurales P1 según se esboza en el siguiente esquema en el que R¹, R², L³ son como se especifican anteriormente y PG² y PG^{2a} son grupos protectores de carboxilo. Típicamente, PG^{2a} se elige de modo que sea escindible selectivamente con respecto al grupo PG². La retirada del grupo PG^{2a} en (13c) da productos intermedios (7a) o (8a), que se pueden hacer reaccionar con (5b) según se describe anteriormente.



15 En una realización particular, cuando X es C, R² es H y cuando X es el carbono que tiene R² están conectados mediante un enlace sencillo (siendo P2 un resto ciclopentano), PG^{2a} y L³ tomados conjuntamente forman un enlace y la unidad estructural P2 se representa mediante la fórmula:



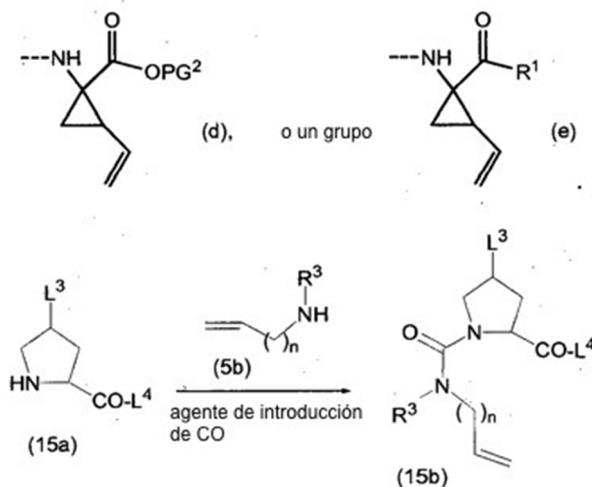
5 El ácido bicíclico (14a) se hace reaccionar con (12b) o (12c) de forma similar a la descrita anteriormente para (14b) y (14c), respectivamente, donde la lactona se abre suministrando los productos intermedios (14c) y (14e). Las lactonas se pueden abrir usando procedimientos de hidrólisis de ésteres, por ejemplo usando las condiciones de reacción descritas anteriormente para la retirada alcalina de un grupo PG¹ en (9b), en particular usando condiciones básicas tales como un hidróxido de metal alcalino, p. ej. NaOH, KOH, en particular LiOH.



10 Los productos intermedios (14c) y (14e) se pueden procesar adicionalmente según se describe posteriormente en la presente memoria.

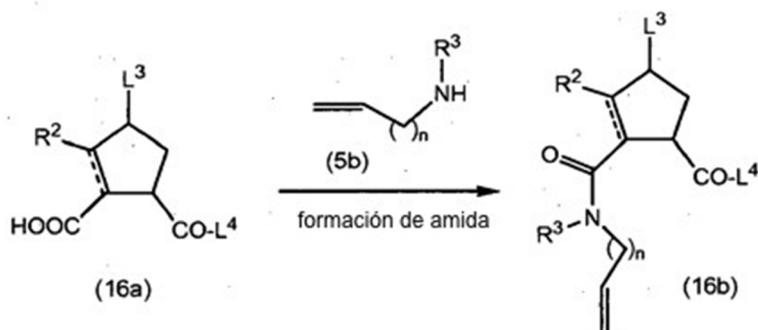
Acoplamiento de unidades estructurales P2 y P3

15 Para unidades estructurales P2 que tienen un resto pirrolidina, las unidades estructurales P3 y P2 o P3 y P2-P1 se conectan usando una reacción de formación de carbamato siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el acoplamiento de (5a) con (5b). Un procedimiento general para acoplar unidades P2 que tienen un resto pirrolidina se representa en el siguiente esquema de reacción en el que L³ es como se especifica anteriormente y L⁴ es un grupo -OPG², un grupo

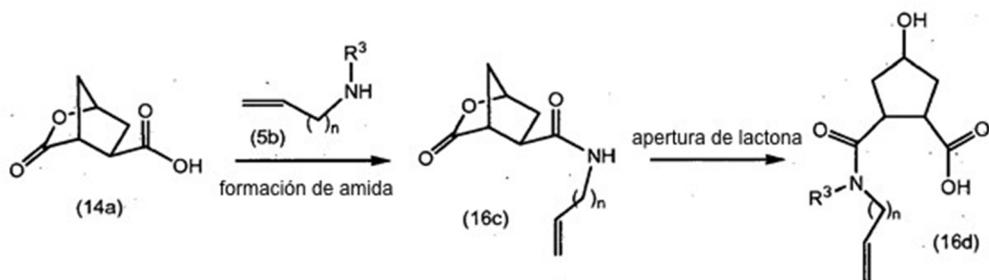


En una realización, L^4 en (15a) es un grupo $-OPG^2$, el grupo PG^2 puede retirarse y el ácido resultante acoplarse con ciclopropilaminoácidos (12a) o (12b), dando los productos intermedios (12d) o (12e) en los que L^2 es un radical (d) o (e).

- 5 Un procedimiento general para acoplar unidades P3 con una unidad P2 o con una unidad P2-P1 en la que la P2 es un ciclopentano o ciclopenteno se muestra en el siguiente esquema. L^3 y L^4 son como se especifican anteriormente.



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



- 10 La lactona bicíclica (14a) se hace reaccionar con (5b) en una reacción de formación de amida hasta la amida (16c) en la que el puente de lactona se abre hasta (16d). Las condiciones de reacción para las reacciones de formación de amida y apertura de lactona son como se describen anteriormente o posteriormente en la presente memoria. El producto intermedio (16d) se puede acoplar a su vez a un grupo P1 según se describe anteriormente.

- 15 Las reacciones en los esquemas anteriores se efectúan usando los mismos procedimientos que se describen anteriormente para las reacciones de (5a), (7a) o (8a) con (5b) y en particular las reacciones anteriores en las que L^4 es un grupo (d) o (e) corresponden a las reacciones de (5a), (7a) o (8a) con (5b), según se describe anteriormente.

- 20 Las unidades estructurales P1, P1', P2 y P3 usadas en la preparación de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar partiendo de productos intermedios conocidos en la técnica. Un número de estas síntesis se describe posteriormente en la presente con más detalle.

- 25 Las unidades estructurales individuales pueden prepararse y posteriormente acoplarse entre sí o, alternativamente, precursores de las unidades estructurales pueden acoplarse entre sí y modificarse en una fase posterior para dar la composición molecular deseada.

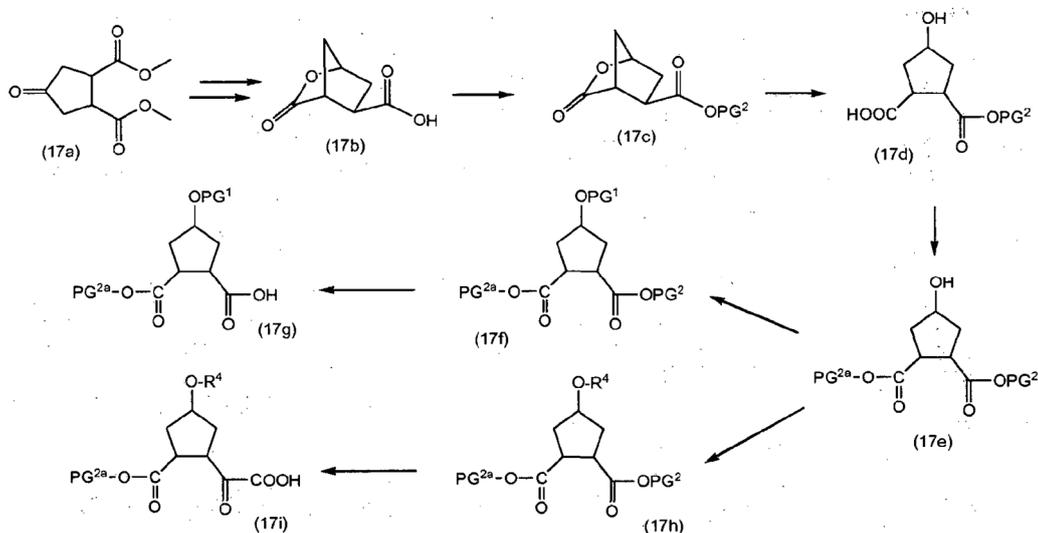
Las funcionalidades de las unidades estructurales se pueden proteger para evitar reacciones secundarias.

Síntesis de unidades estructurales P2

- 30 Las unidades estructurales P2 contienen un resto bien pirrolidina, bien ciclopentano o bien ciclopenteno sustituido con un grupo $-O-R^4$.

Las unidades estructurales P2 que contienen un resto pirrolidina se pueden derivar de hidroxiprolina disponible comercialmente.

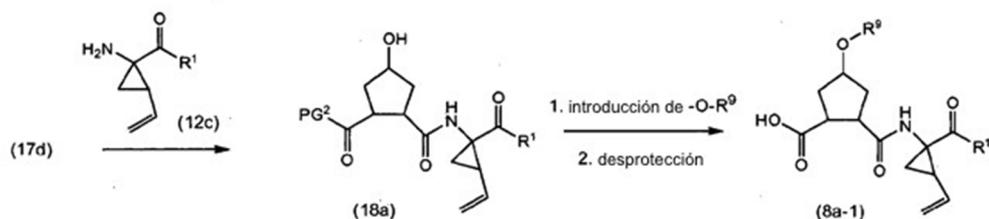
La preparación de unidades estructurales P2 que contienen un resto ciclopentano se puede realizar según se muestra en el esquema posterior.



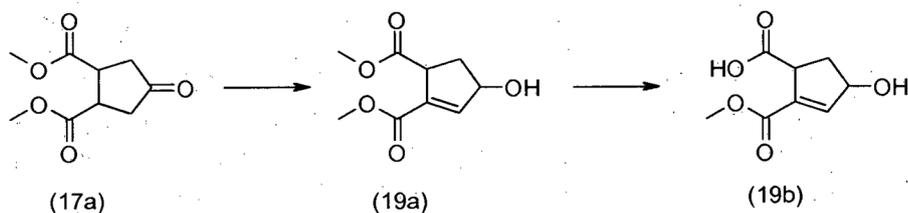
El ácido bicíclico (17b) se puede preparar, por ejemplo, a partir de 3,4-bis(metoxicarbonil)-ciclopentanona (17a), según se describe por Rosenquist y cols. en Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Una primera etapa en esta procedimiento implica la reducción del grupo ceto con un agente reductor como borohidruro sódico en un disolvente tal como metanol, seguido por la hidrólisis de los ésteres y finalmente el cierre de anillo hasta la lactona bicíclica (17b) usando procedimientos de formación de lactonas, en particular al usar anhídrido acético en presencia de una base débil tal como piridina. A continuación, la funcionalidad ácido carboxílico en (17b) se puede proteger al introducir un grupo protector de carboxilo apropiado, tal como un grupo PG², que es como se especifica anteriormente, proporcionando así el éster bicíclico (17c). El grupo PG² en particular es lábil a los ácidos tal como un grupo *t*-butilo y se introduce, p. ej., mediante 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 condiciones de reacción descritas anteriormente, en particular con hidróxido de litio, da el ácido (17d), que se puede usar además en reacciones de acoplamiento con unidades estructurales P1. El ácido libre de (17d) también se puede proteger, preferiblemente con un grupo protector de ácido PG^{2a} que sea escindible selectivamente con respecto a PG², y la función hidroxilo se puede convertir en un grupo -OPG¹ o en un grupo -OR⁹. Los productos obtenidos al retirar el grupo PG² son los productos intermedios (17g) y (17i) que corresponden a los productos intermedios (13a) o (16a) especificados anteriormente.

Se pueden preparar productos intermedios con estereoquímica específica al resolver los productos intermedios en la secuencia de reacción anterior. Por ejemplo, (17b) se puede resolver siguiendo procedimientos conocidos en la técnica, p. ej. mediante una acción de formación de sal con una base ópticamente activa o mediante cromatografía quiral, y los estereoisómeros resultantes se pueden procesar adicionalmente como se describe anteriormente. Los grupos OH y COOH de (17d) están en posición *cis*. Se pueden preparar análogos *trans* al invertir la estereoquímica en el carbono que tiene la función OH al usar reactivos específicos en las reacciones que introducen OPG¹ u OR⁹ que invierten la estereoquímica, tales como, p. ej., al aplicar una reacción de Mitsunobu.

En una realización, los productos intermedios (17d) se acoplan a unidades P1 (12b) o (12c), reacciones de acoplamiento que corresponden al acoplamiento de (13a) o (16a) con las mismas unidades P1, usando las mismas condiciones. La introducción posterior de un sustituyente -OR⁹ según se describe anteriormente seguida por la retirada del grupo de protección de ácidos PG² da los productos intermedios (8a-1), que son una subclase de los productos intermedios (7a), o parte de los productos intermedios (16a). Los productos de reacción de la retirada de PG² se pueden acoplar adicionalmente a una unidad estructural P3. En una realización, PG² en (17d) es *t*-butilo, que se puede retirar bajo condiciones ácidas, p. ej. con ácido trifluoroacético.

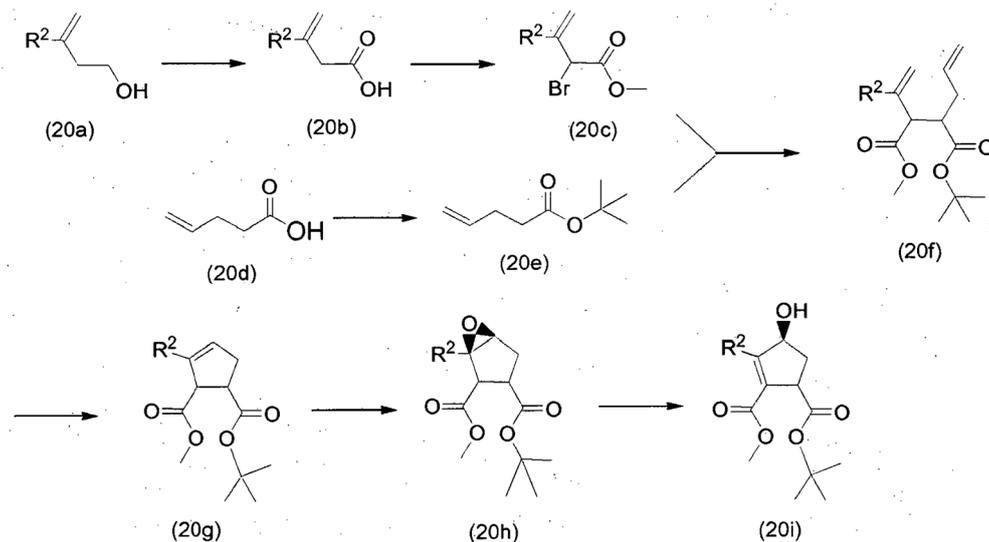


Una unidad estructural P2 insaturada, es decir un anillo de ciclopenteno, se puede preparar según se ilustra en el esquema posterior.



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

10 Una unidad estructural P2 insaturada en la que R² también puede ser diferente de hidrógeno se puede preparar según se muestra en el esquema posterior.



15 La oxidación de 3-metil-3-buten-1-ol (20a) disponible comercialmente, en particular mediante un agente oxidante como clorocromato de piridinio, da (20b), que se convierte en el éster metílico correspondiente, p. ej. mediante el tratamiento con cloruro de acetilo en metanol, seguido por una reacción de bromación con bromo que da el éster bromado en α (20c). El último se puede condensar con el éster alquílico (20e), obtenido a partir de (20d) mediante una reacción de formación de éster. El éster de (20e) es preferiblemente un éster *t*-butilico que se puede preparar a partir del correspondiente ácido (20d) disponible comercialmente, p. ej. mediante el tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base como dimetilaminopiridina. El producto intermedio (20e) se trata con una base tal como diisopropilamida de litio en un disolvente como tetrahydrofurano, y se hace reaccionar con (20c) para suministrar el diéster alquénico (20f). La ciclación de (20f) mediante una reacción de metátesis de olefinas, realizada

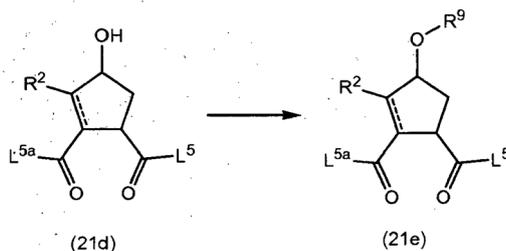
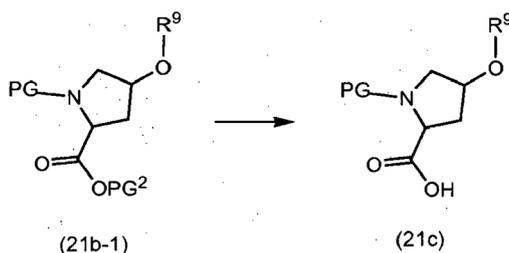
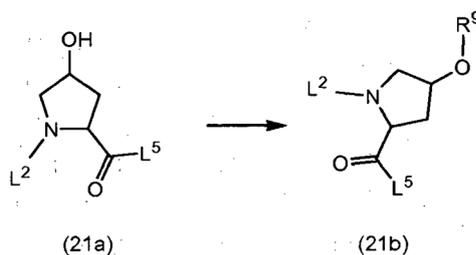
20

según se describe anteriormente, proporciona el derivado de ciclopenteno (20g). La epoxidación estereoselectiva de (20g) se puede llevar a cabo usando el método de epoxidación asimétrica de Jacobsen para obtener el epóxido (20h). Finalmente, una reacción de apertura de epóxido bajo condiciones básicas, p. ej. mediante la adición de una base, en particular DBN (1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-eno), da el alcohol (20i). Opcionalmente, el doble enlace del producto intermedio (20i) se puede reducir, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica usando un catalizador como paladio sobre carbono, dando el compuesto de ciclopentano correspondiente. El éster t-butílico se puede retirar hasta el ácido correspondiente, que posteriormente se acopla a una unidad estructural P1.

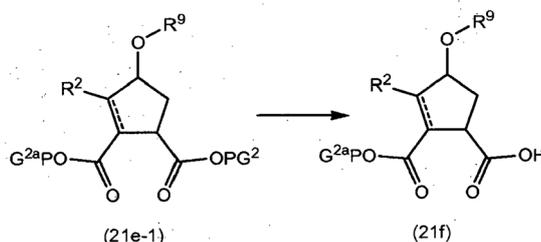
El grupo $-R^9$ se puede introducir en los anillos de pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno en cualquier fase conveniente de la síntesis de los compuestos según la presente invención. Un enfoque es introducir en primer lugar el grupo $-R^9$ en dichos anillos y posteriormente añadir las otras unidades estructurales deseadas, es decir P1 (opcionalmente con la cola P1') y P3, seguido por la formación del macrociclo. Otro enfoque es acoplar las unidades estructurales P2, que no tienen un sustituyente $-O-R^9$, con cada una de P1 y P3, y añadir el grupo $-R^9$ bien antes o bien después de la formación del macrociclo. En el último procedimiento, los restos P2 tienen un grupo hidroxilo, que se puede proteger mediante un grupo protector de hidroxilo PG^1 .

Los grupos R^9 se pueden introducir en las unidades estructurales P2 al hacer reaccionar los productos intermedios sustituidos con hidroxilo (21a) o (21b) con productos intermedios (4b) similares a los descritos anteriormente para la síntesis de (I) partiendo de (4a). Estas reacciones se representan en los esquemas posteriores, en los que L^2 es como se especifica anteriormente y L^5 y L^{5a} , independientemente entre sí, representan hidroxilo, un grupo protector de carboxilo $-OPG^2$ o $-OPG^{2a}$, o L^5 también puede representar un grupo P1 tal como un grupo (d) o (e) según se especifica anteriormente, o L^{5a} también puede representar un grupo P3 tal como un grupo (b) según se especifica anteriormente. Los grupos PG^2 y PG^{2a} son como se especifican anteriormente. Cuando los grupos L^5 y L^{5a} son PG^2 o PG^{2a} , se eligen de modo que cada grupo sea escindible selectivamente con respecto al 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 según se describe anteriormente.



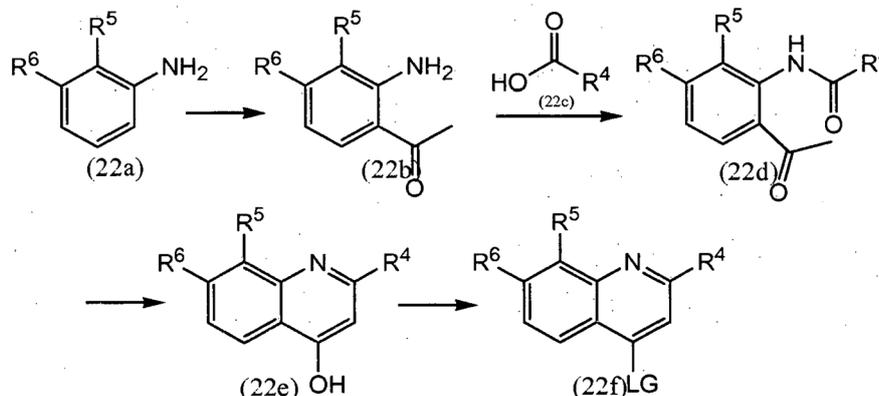
30



Alternativamente, cuando se manejan análogos de ciclopentano sustituidos con hidroxilo, el sustituyente de quinolina se puede introducir a través de una reacción de Mitsunobu similar haciendo reaccionar el grupo hidroxilo del compuesto (2a') con el alcohol (3b) deseado en presencia de trifenilfosfina y un agente activante como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares.

En otra realización, el grupo L^2 es BOC, L^5 es hidroxilo y la materia prima (21a) es BOC-hidroxirolina disponible comercialmente, o cualquier otra forma estereoisómera de la misma, p. ej. BOC-L-hidroxirolina, en particular el isómero trans de la última. Cuando L^5 en (21b) es un grupo protector de carboxilo, se puede retirar siguiendo procedimientos descritos anteriormente para (21c). En otra realización más, PG en (21b-1) es Boc y PG^2 es un éster alquílico inferior, en particular un éster metílico o etílico. La hidrólisis del último éster hasta el ácido se puede realizar mediante procedimientos estándar, p. ej. hidrólisis ácida con ácido clorhídrico en metanol o con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, en particular con LiOH. En otra realización, los análogos de ciclopentano o ciclopenteno sustituidos con hidroxilo (21d) se convierten en (21e), que, cuando L^5 y L^{5a} son $-OPG^2$ o $-OPG^{2a}$, se pueden convertir en los correspondientes ácidos (21f) mediante la retirada del grupo PG^2 . La retirada de PG^{2a} en (21e-1) conduce a productos intermedios similares.

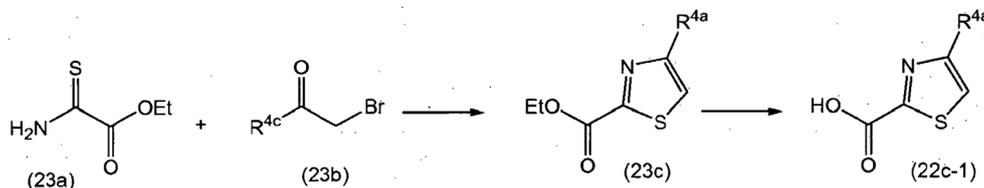
Los productos intermedios $Y-R^9$ (4b) se pueden preparar siguiendo métodos conocidos en la técnica usando materias primas conocidas. Un número de rutas de síntesis para tales productos intermedios se describirá posteriormente en la presente con algo más de detalle. Por ejemplo, la preparación de las quinolinas intermedias mencionadas anteriormente se muestra posteriormente en el siguiente esquema.



La acilación de Friedel-Craft de una anilina sustituida (22a) adecuada, disponible bien comercialmente o bien a través de procedimientos conocidos en la técnica, usando un agente acilante tal como cloruro de acetilo o similares en presencia de uno o más ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro y tricloruro de aluminio en un disolvente como diclorometano proporciona (22b). El acoplamiento de (22b) con un ácido carboxílico (22c), preferiblemente bajo condiciones básicas, tal como en piridina, en presencia de un agente activante para el grupo carboxilato, por ejemplo $POCl_3$, seguido por cierre de anillo y deshidratación bajo condiciones básicas como *tert*-butóxido potásico en *tert*-butanol da el derivado de quinolina (22e). El último se puede convertir en (22f) en el que LG es un grupo de salida, p. ej. mediante la reacción de (22e) con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de fosforilo o similares, o con un cloruro de arilsulfonilo, p. ej. con cloruro de tosilo. El derivado de quinolina (22e) se puede acoplar en una reacción de Mitsunobu a un alcohol según se describe anteriormente, o la quinolina (22f) se puede hacer reaccionar con (1a) en una reacción de O-arilación según se describe anteriormente.

Una variedad de ácidos carboxílicos con la estructura general (22c) se puede usar en la síntesis anterior. Estos ácidos bien están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar a través de procedimientos conocidos en la

técnica. Un ejemplo de la preparación de derivados de 2-aminocarboxi(sustituido)-aminotiazol (23a-1), siguiendo el procedimiento descrito por Berdikhina y cols. en Chem. Heterocycl. Compd. (traducción inglesa) (1991), 427-433, se muestra en el siguiente esquema de reacción que ilustra la preparación de 2-carboxi-4-isopropil-tiazol (22c-1):



5

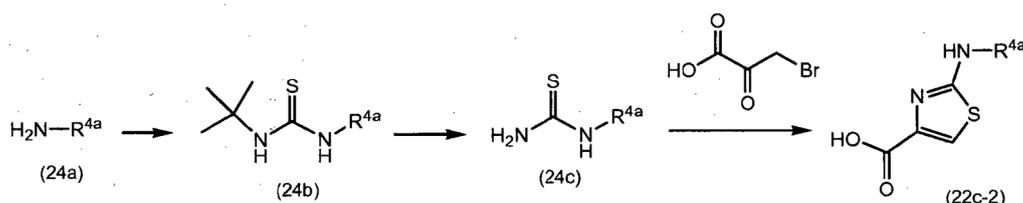
El tiooxamato de etilo (23a) se hace reaccionar con la β -bromocetona (23b) para formar el éster de ácido tiazolilcarboxílico (23c), que se hidroliza hasta el ácido correspondiente (25c-1). El éster etílico en estos productos intermedios se puede reemplazar por otros grupos protectores de carboxilo PG^2 , según se define anteriormente. En el esquema anterior, R^{4a} es como se define anteriormente y en particular es alquilo C_{1-4} , más en particular *i*-propilo.

10

La bromocetona (23b) se puede preparar a partir de 3-metil-butan-2-ona (MIK) con un agente sililante (tal como TMSCl) en presencia de una base adecuada (en particular LiHMDS) y bromo.

La síntesis de ácidos carboxílicos adicionales (22c), en particular de ácidos aminotiazolcarboxílicos sustituidos (25a-2), se ilustra posteriormente en la presente:

15



La tiourea (24c) con diversos sustituyentes R^{4a} , que son en particular alquilo C_{1-6} , se puede formar mediante la reacción de la amina (24a) apropiada con isotiocianato de *tert*-butilo en presencia de una base como diisopropiletilamina en un disolvente como diclorometano seguido por la retirada del grupo *tert*-butilo bajo condiciones ácidas. La condensación posterior del derivado de tiourea (24c) con ácido 3-bromopirúvico proporciona el ácido tiazolcarboxílico (22c-2).

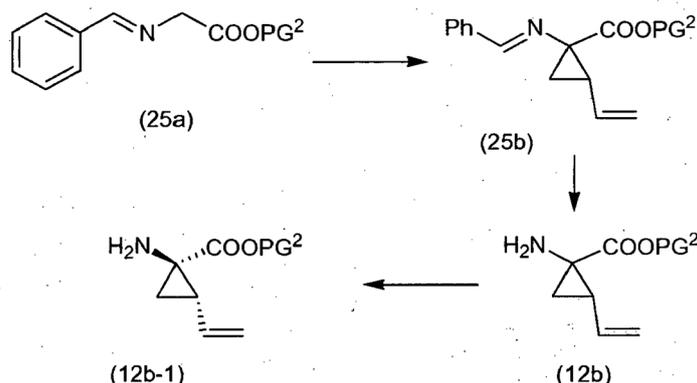
20

Síntesis de la unidad estructural P1

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

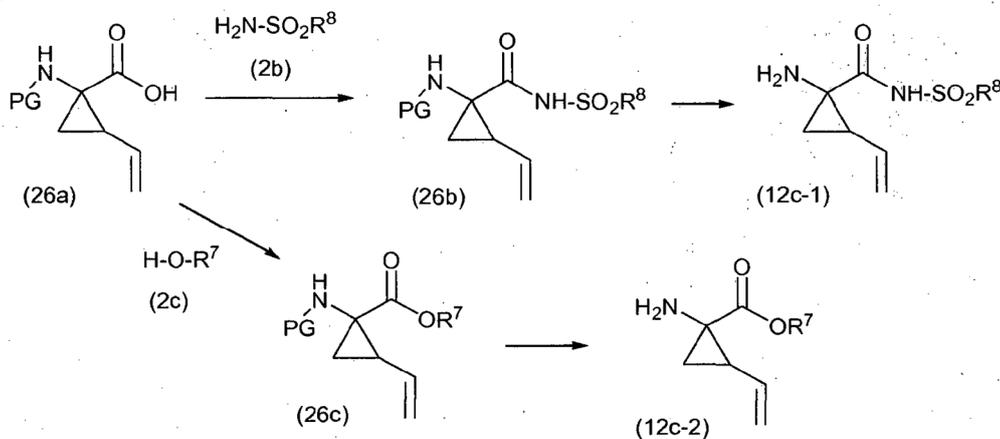
25

En particular, el éster amino-vinil-ciclopropilético (12b) se puede obtener según el procedimiento descrito en el documento WO 00/09543 o según se ilustra en el siguiente esquema, en el que PG^2 es un grupo protector de carboxilo según se especifica anteriormente:



El tratamiento de la imina (25a) disponible comercialmente o fácilmente obtenible con 1,4-dihalobuteno en presencia de una base produce (25b), que después de la hidrólisis da el ciclopropilaminoácido (12b), que tiene el sustituyente alquilo *sin* con respecto al grupo carboxilo. La resolución de la mezcla enantiómera (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 mediante cromatografía en columna quiral. Los productos intermedios (12b) o (12b-1) se pueden acoplar a los derivados de P2 apropiados según se describe anteriormente.

Unidades estructurales P1 para la preparación de compuestos según la fórmula general (I) en los que R¹ es -OR⁷ o -NH-SO₂R⁸ se pueden preparar al hacer reaccionar los aminoácidos (23a) con el alcohol o la amina apropiados, respectivamente, bajo condiciones estándar para la formación de ésteres o amidas. Los ciclopropilaminoácidos (23a) se preparan al introducir un grupo protector de N PG, y retirada de PG², y los aminoácidos (a) se convierten en las amidas (12c-1) o los ésteres (12c-2), que son subgrupos de los productos intermedios (12c), según se esboza en el siguiente esquema de reacción, en el que PG es como se especifica anteriormente.



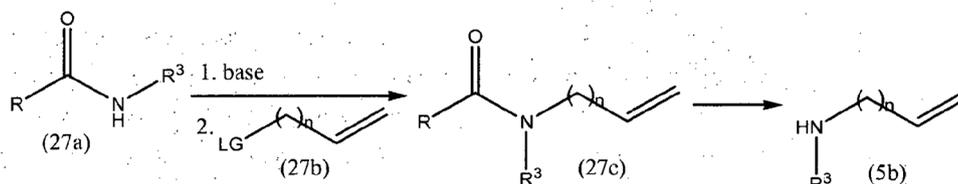
La reacción de (26a) con la amina (2b) es un procedimiento de formación de amida. La reacción similar con (2c) es una reacción de formación de éster. Ambas se pueden realizar siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Esta reacción da los productos intermedios (26b) o (26c) de los que el grupo protector de amino se retira mediante métodos estándar tales como los descritos. Esto, a su vez, da como resultado el producto intermedio (12c-1) deseado. Las materias primas (26a) se pueden preparar a partir de los susodichos productos intermedios (12b) al introducir en primer lugar un grupo protector de N PG y retirar posteriormente el grupo PG².

En una realización, la reacción de (26a) con (2b) se realiza mediante el tratamiento del aminoácido con un agente de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonildiimidazol (CDI) o similares, en un disolvente como THF, seguido por la reacción con (2b) en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Alternativamente, el aminoácido se puede tratar con (2b) en presencia de una base como diisopropiletilamina seguido por el tratamiento con un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (disponible comercialmente como PyBOP®) para efectuar la introducción del grupo sulfonamida.

Los productos intermedios (12c-1) o (12c-2) se pueden acoplar a su vez a los derivados de prolina, ciclopentano o ciclopenteno apropiados según se describe anteriormente.

Síntesis de las unidades estructurales P3

Las unidades estructurales P3 están disponibles comercialmente o se pueden preparar según metodologías conocidas por el experto en la técnica. Una de estas metodologías se muestra en el esquema posterior y usa aminas monoaciladas, tales como trifluoroacetamida o una amina protegida por Boc.



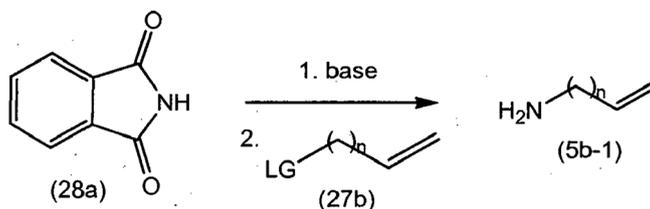
5 En el esquema anterior, R junto con el grupo CO forma un grupo protector de N, en particular R es *t*-butoxi, trifluorometilo; R^3 y n son como se definen anteriormente y LG es un grupo de salida, en particular halógeno, p. ej. cloro o bromo.

10 Las aminas monoaciladas (27a) se tratan con una base fuerte tal como hidruro sódico y posteriormente se hacen reaccionar con un reactivo LG-alquénilo (C_{5-8}) (27b), en particular halo-alquénilo (C_{5-8}), para formar las correspondientes aminas protegidas (27c). La desprotección de (27c) produce (5b), que son unidades estructurales P3. La desprotección dependerá del grupo funcional R, así, si R es *t*-butoxi, la desprotección de la correspondiente amina protegida con Boc se puede efectuar con un tratamiento ácido, p. ej. ácido trifluoroacético. Alternativamente,

15 cuando R es, por ejemplo, trifluorometilo, la retirada del grupo R se efectúa con una base, p. ej. hidróxido sódico.

El siguiente esquema ilustra otro método más para preparar una unidad estructural P3, a saber un síntesis de Gabriel de alquénil (C_{5-8})-aminas primarias, que se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de una ftalimida (28a) con una base, tal como NaOH o KOH, y con (27b), que es como se especifica anteriormente, seguido por la hidrólisis de la N-alquénilimida intermedia para general una alquénil (C_{5-8})-amina primaria (5b-1).

20



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

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar la materia prima de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, p. ej. peróxido sódico, peróxido potásico; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, p. ej. hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej. etanol y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de estos disolventes.

35

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I), que son suficientemente básicos o ácidos, se pueden convertir en las correspondientes formas salinas diastereoisómeras mediante la reacción con un ácido quiral, respectivamente una base quiral, adecuado. Dichas formas salinas diastereoisómeras se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali o un ácido. Un modo alternativo de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con tal de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se pueden sintetizar mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos pueden emplear ventajosamente materias primas enantiómeramente puras.

En un aspecto adicional, la presente invención trata de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se especifica en la presente memoria, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) según se especifica en la presente memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En este contexto, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente contra, estabilizar o reducir una infección viral, y en particular una infección viral por VHC, en sujetos infectados o sujetos que tienen riesgo de ser infectados. En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según se especifica en la presente memoria, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), según se especifica en la presente memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) según se especifica en la presente memoria.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo metálico, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administrar oralmente, rectalmente, percutáneamente o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se pueden emplear cualesquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para añadir solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar soluciones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones pequeñas, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.

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

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

Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria según se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado

asociada con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, supositorios, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Infecciones virales y sus enfermedades asociadas tratables usando los compuestos y los métodos de la presente invención incluyen las infecciones provocadas por VHC y otros flavivirus patógenos tales como fiebre amarilla, dengue (tipos 1-4), encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, encefalitis del valle de Murray, encefalitis del Nilo Occidental y virus de Kunjin. Las enfermedades asociadas con VHC incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conducen a cirrosis, enfermedad hepática terminal y HCC; y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen fiebre amarilla, dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Por otra parte, un número de los compuestos de esta invención son activos contra cepas mutadas de VHC. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en cuanto a la biodisponibilidad, incluyendo semivida, AUC (área bajo la curva) y valores máximos aceptables y careciendo de fenómenos desfavorables tales como inicio rápido insuficiente y retención tisular.

La actividad antiviral in vitro contra VHC de los compuestos de fórmula (I) se probó en un sistema celular de replicones de VHC basado en Lohmann y cols. (1999) *Science* 285:110-113, con las modificaciones adicionales descritas por Krieger y cols. (2001) *Journal of Virology* 75: 4614-4624, que se ejemplifica adicionalmente en la sección de ejemplos. Este modelo, aunque no es un modelo de infección completo para VHC, está ampliamente aceptado como el modelo más consistente y eficaz de replicación autónoma de ARN de VHC actualmente disponible. Los compuestos que exhiben actividad anti-VHC en este modelo celular se consideran candidatos para una investigación adicional en el tratamiento de infecciones por VHC en mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir entre compuestos que interfieren específicamente con las funciones de VHC de los que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicones de VHC, y como consecuencia provocan una disminución en el ARN de VHC o la concentración de enzima indicadora conectada. Se muestran ensayos en la especialidad para la evaluación de la citotoxicidad celular basados, por ejemplo, en la actividad de enzimas mitocondriales que usan colorantes redox fluorogénicos tales como resazurina. Por otra parte, existen contrarribados celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen indicador conectado, tal como luciferasa de luciérnaga. Se pueden equipar tipos de células apropiados mediante la transfección estable con un gen indicador de luciferasa cuya expresión depende de un promotor génico constitutivamente activo, y estas células se pueden usar como un contrarribado para eliminar inhibidores no selectivos.

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

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden usar como medicamentos. Dicho uso como un medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con virus o a sujetos sensibles 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 infecciones virales, particularmente una infección por VHC.

También se divulga un método para tratar a un animal de sangre caliente infectado por un virus, en particular por VHC, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad antiviralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I), según se especifica en la presente memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), según se especifica en la presente memoria.

Además, la combinación de un compuesto anti-VHC previamente conocido, tal como, por ejemplo, interferón α (IFN- α), interferón α pegilado y/o ribavirina, y un compuesto de fórmula (I) se puede usar como un medicamento en una terapia combinada. El término "terapia combinada" se refiere a un producto que contiene de forma preceptiva (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) opcionalmente otro compuesto anti-VHC, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por VHC, en particular, en el tratamiento de infecciones con VHC.

Compuestos anti-VHC abarcan agentes seleccionados de un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de proteasa de VHC, un inhibidor de otro objetivo en el ciclo vital del VHC, y un agente inmunomodulador, un agente antiviral, y combinaciones de los mismos.

Inhibidores de polimerasa de VHC incluyen, pero no se limitan a, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, VHC-371, VHC-086, VHC-796 y R-1479.

Inhibidores de proteasas de VHC (inhibidores de NS2-NS3 e inhibidores de NS3-NS4A) incluyen, pero no se limitan a, los compuestos del documento WO02/18369 (véase, p. ej., página 273, líneas 9-22 y página 274, línea 4 a página 276, línea 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034 y SCH-6. Agentes adicionales que se pueden usar son los divulgados en los documentos WO-98/17679, WO-00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO2005073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.

Inhibidores de otros objetivos en el ciclo vital del VHC, incluyendo helicasa de NS3; inhibidores de metaloproteasas; inhibidores de oligonucleótidos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; siARN tales como SIRPLEX-140-N y similares; ARN de horquilla corta (shARN) codificados por vectores; DNAzimas; ribozimas específicas de VHC tales como heptazima, RPI.13919 y similares; inhibidores de la entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa-glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002; y BIVN 401.

Los agentes inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a; compuestos de isoformas de interferón recombinantes, incluyendo interferón α , interferón β , interferón γ , interferón ω y similares, tales como Intron A®, Roferon-A®, Canferon-A300®, Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® y similares; compuestos de interferón derivados con polietilenglicol (pegilados), tales como PEG-interferón α -2a (Pegasys®), PEG-interferón α -2b (PEG-Intron®), IFN- α -con1 pegilado y similares; formulaciones de acción prolongada y derivaciones de compuestos de interferón tales como el interferón fusionado con albúmina albuferón α y similares; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en células, tales como resiquimod y similares; interleucinas; compuestos que potencian el desarrollo de la respuesta de células T cooperadoras tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas de receptores similares a TOLL tales como CpG-10101 (Actilon), isatoribina y similares; timosina α -1; ANA-245; ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; Ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y similares; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, VHC E1E2/MF59 y similares.

Otros agentes antivirales incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, amantadina, viremida, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; taribavirina; inhibidores de la entrada interna al ribosoma; inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (p. ej., compuestos de los documentos US5.807.876, US6.498.178, US6.344.465, US6.054.472, WO97/40028, WO98/40381, WO00/56331, y ácido micofenílico y derivados del mismo, e incluyendo, pero no limitados a, VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148 y/o VX-944); o combinaciones de cualesquiera de los anteriores.

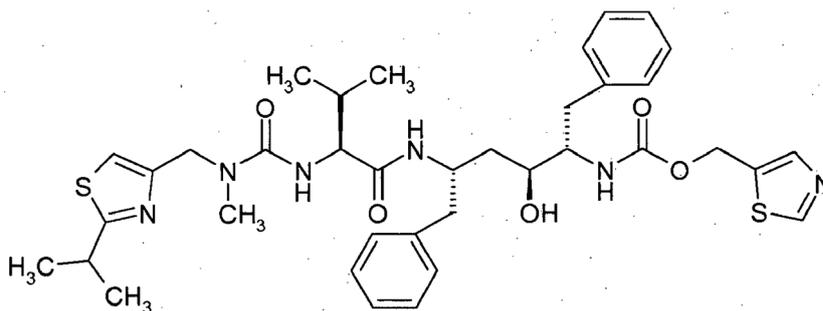
Así, para combatir o tratar infecciones por VHC, los compuestos de fórmula (I) se pueden coadministrar en combinación con, por ejemplo, interferón α (IFN- α), interferón α pegilado y/o ribavirina, así como una terapéutica basada en anticuerpos dirigidos contra epítopos de VHC, ARN interferente pequeño (siARN), ribozimas, ADNzimas, ARN antisentido, antagonistas de molécula pequeña de, por ejemplo, NS3 proteasa, NS3 helicasa y NS5B polimerasa.

Según esto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad de VHC en un mamífero infectado con virus VHC, en el que dicho medicamento se usa en una terapia combinada, comprendiendo preferiblemente dicha terapia combinada un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto inhibidor de VHC, p. ej. IFN- α (pegilado) y/o ribavirina.

En otro aspecto más, se proporcionan combinaciones de un compuesto de fórmula (I) según se especifica en la presente memoria y un compuesto anti-HIV. Los últimos son preferiblemente los inhibidores de HIV que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo y/o la farmacocinética del fármaco que mejoran la biodisponibilidad. Un ejemplo de este inhibidor de HIV es el ritonavir.

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

El compuesto ritonavir, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y métodos para su preparación se describen en el documento WO94/14436. Para formas de dosificación preferidas de ritonavir, véase el documento US6.037.157 y los documentos citados en el mismo: US5.484.801, US08/402.690 y WO95/07696 y WO95/09614. El ritonavir tiene la siguiente fórmula:



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

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

15 Las combinaciones de la presente invención se pueden usar como medicamentos. Dicho uso como un medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con VHC de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con VHC y otros flavi- y pestivirus patógenos. Por consiguiente, las combinaciones de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento útil para tratar, prevenir o combatir una infección o enfermedad asociada con la infección por VHC en un mamífero, en particular para tratar afecciones asociadas con VHC y otros flavi- y pestivirus patógenos.

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

25 Las composiciones se pueden formular como formas de dosificación farmacéuticas adecuadas tales como las formas de dosificación descritas anteriormente. Cada uno de los ingredientes activos se puede formular separadamente y las formulaciones se pueden coadministrar o se puede proporcionar una formulación que contiene ambos ingredientes activos y, si se desea, ingredientes activos adicionales.

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

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

40 Así, los componentes individuales de la combinación de la presente invención se pueden administrar separadamente en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o individuales. Por lo tanto, se ha de entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se ha de interpretar según esto. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran aproximadamente de forma simultánea.

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

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

Una realización adicional se refiere a un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de NS3/4a proteasa de VHC que comprende administrar a un individuo que necesite esta mejora una combinación según se define en la presente memoria, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cada componente de dicha combinación.

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

El término "individuo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

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

Las combinaciones de esta invención se pueden administrar a seres humanos en intervalos de dosificación específicos para cada componente comprendido en dichas combinaciones. Los componentes comprendidos en dichas combinaciones se pueden administrar conjuntamente o separadamente. Los inhibidores de NS3/4a proteasa de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y el ritonavir o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo pueden tener niveles de dosificación del orden de 0,02 a 5,0 gramos al día.

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

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o componente o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, habida cuenta de la presente invención, por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que se trata. Puesto que la presente invención se refiere a combinaciones que comprenden dos o más agentes, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de los agentes tomados conjuntamente de modo que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o médica deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) ritonavir sería la cantidad del compuesto de

fórmula (I) y la cantidad de ritonavir que cuando se tomaran conjuntamente tendrían un efecto combinado que sería terapéuticamente eficaz.

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

10 La dosificación y frecuencia de administración exacta depende del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido para los expertos en la técnica. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados en la presente memoria anteriormente son solamente orientaciones.

20 Según una realización, el inhibidor de NS3/4a proteasa de VHC de fórmula (I) y el ritonavir se pueden coadministrar una o dos veces al día, preferiblemente oralmente, donde la cantidad de los compuestos de fórmula (I) por dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.500 mg, y la cantidad de ritonavir por dosis es de 1 a aproximadamente 2.500 mg. En otra realización, las cantidades por dosis para una coadministración una o dos veces al día son de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.500 mg del compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.500 mg de ritonavir. En otra realización más, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 mg del compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 mg de ritonavir. En otra realización más, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son de aproximadamente 150 a aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 mg de ritonavir. En otra realización más, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg del compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg de ritonavir. En otra realización más, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg del compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 mg de ritonavir. En otra realización más, las cantidades por dosis para la coadministración una o dos veces al día son de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg del compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 mg de ritonavir.

35 Combinaciones ejemplares del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para la dosificación una o dos veces al día incluyen 50/100, 100/100, 150/100, 200/100, 250/100, 300/100, 350/100, 400/100, 450/100, 50/133, 100/133, 150/133, 200/133, 250/133, 300/133, 50/150, 100/150, 150/150, 200/150, 250/150, 50/200, 100/200, 150/200, 200/200, 250/200, 300/200, 50/300, 80/300, 150/300, 200/300, 250/300, 300/300, 200/600, 400/600, 600/600, 800/600, 1.000/600, 200/666, 400/666, 600/666, 800/666, 1.000/666, 1.200/666, 200/800, 400/800, 600/800, 800/800, 1.000/800, 1.200/800, 200/1.200, 400/1.200, 600/1.200, 800/1.200, 1.000/1.200 y 1.200/1.200. Otras combinaciones ejemplares del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para la dosificación una o dos veces al día incluyen 1.200/400, 800/400, 600/400, 400/200, 600/200, 600/100, 500/100, 400/50, 300/50 200/50.

45 En una realización de la presente invención, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VHC o para inhibir la NS3 proteasa de VHC; y material de envasado que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para tratar una infección por el virus de la hepatitis C; donde la composición comprende un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo, o la combinación que se describe en la presente memoria.

50 Otra realización de la presente invención trata de un estuche o recipiente que comprende un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo, o una combinación según la invención que combina un inhibidor de NS3/4a proteasa de VHC de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para el uso como un patrón o reactivo en una prueba o ensayo para determinar la capacidad de productos farmacéuticos potenciales para inhibir NS3/4a proteasa de VHC, el crecimiento de VHC o ambos. Este aspecto de la invención puede encontrar uso en programas de investigación de productos farmacéuticos.

60 Los compuestos y las combinaciones de la presente invención se pueden usar en ensayos de analitos elegidos tales como aquellos para medir la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del VHC.

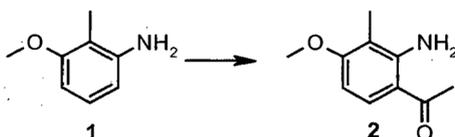
Ejemplos

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

Ejemplo 1: Preparación de productos intermedios representativos.

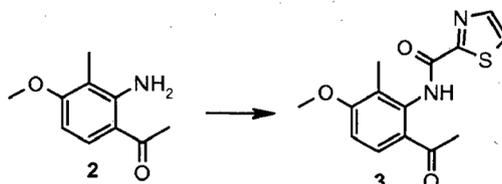
Síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolina (**4**).

Etapa A



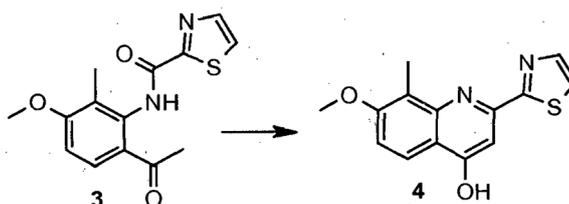
5 Una solución de BCl_3 (1,0 M en CH_2Cl_2 , 194 ml) se añadió gota a gota mediante una cánula a lo largo de 20 min., bajo presión de argón, a 0°C a una solución de 3-metoxi-2-metil-anilina (25,4 g, 185 mmol) en xileno (300 ml). La temperatura se mantuvo entre 0°C y 10°C hasta que se completó la adición. Después de 30 min. adicionales a 0°C , se añadió gota a gota acetonitrilo (12,6 ml, 241 mmol) bajo argón a 0°C . Después de 30 min. a 0°C , la suspensión resultante se transfirió a un embudo de goteo y se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml). Esta mezcla se añadió a 0°C bajo argón a lo largo de 20 min. a una suspensión de AlCl_3 (25,9 g, 194 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml). La solución naranja resultante se calentó en un baño de aceite a 70°C bajo una corriente de nitrógeno durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron agua enfriada con hielo y CH_2Cl_2 . Esta mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de 12 h, el pH se ajustó a 0°C hasta 3 con NaOH 6 N. La solución se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó sucesivamente con agua, NaOH 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró a temperatura ambiente en éter diisopropílico (50 ml) durante 0,5 h. A continuación, la suspensión se enfrió a 0°C , se filtró y se lavó con una pequeña porción de éter diisopropílico y se secó bajo alto vacío para dar 15,4 g (46%) del producto deseado **2**: $m/z = 180$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 Etapa B



25 Se añadieron EDCI (257 mg, 1,34 mmol) y HOAt (152 mg, 1,12 mmol) a una solución agitada de **2** (200 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y DMF seca (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 1 N. Sucesivamente, la capa orgánica se lavó con NH_4Cl 1 N y agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (gradiente AcOEt /heptano, 10:90 a 50:50) produjo 62 mg (19%) del producto buscado: $m/z = 291$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

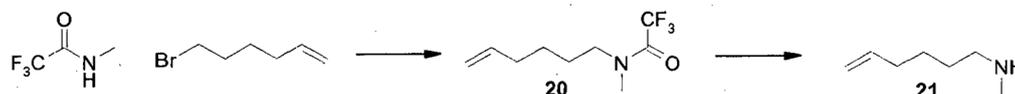
Etapa C



30 Se añadió $t\text{BuOK}$ (50 mg, 0,448 mmol) a una suspensión de la acetofenona **3** (62 mg, 0,213 mmol) en $t\text{BuOH}$ (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla

de reacción se diluyó con AcOEt, se acidificó con KHSO₄ y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 43 mg (74%) del producto buscado como un polvo blanco: *m/z* = 273 (M+H)⁺.

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



5

Etapa A

Se añadió lentamente hidruro sódico (1,05 eq.) a 0°C a una solución de *N*-metiltrifluoroacetamida (25 g) en DMF (140 ml). La mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A continuación, se añadió gota a gota una solución de bromohexeno (32,1 g) en DMF (25 ml) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (200 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 35 g del producto buscado **20** como un aceite amarillento que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10

Etapa B

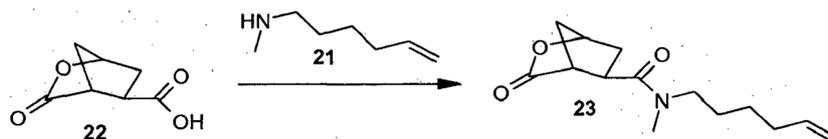
Una solución de hidróxido potásico (187,7 g) en agua (130 ml) se añadió gota a gota a una solución de **20** (35 g) en metanol (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el éter se destiló bajo presión atmosférica. El aceite resultante se purificó mediante destilación bajo vacío (13 mm Hg de presión, 50°C) para dar 7,4 g (34%) del producto del epígrafe **21** como un aceite incoloro: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (s an, 1H).

15

20

Ejemplo 2: Preparación de ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**)

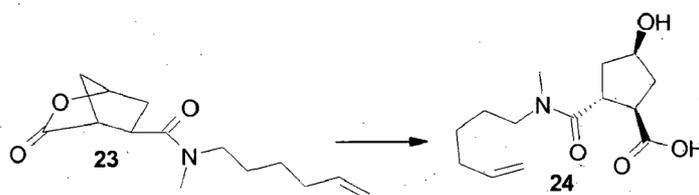
Etapa A



Se añadió a 0°C ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-5-carboxílico **22** (500 mg, 3,2 mmol) en 4 ml de DMF a HATU (1,34 g, 3,52 mmol) y *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmol) en DMF (3 ml), seguido por DIPEA. Después de agitar durante 40 min. a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (70 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) produjo 550 mg (68%) del producto buscado **23** como un aceite incoloro: *m/z* = 252 (M+H)⁺.

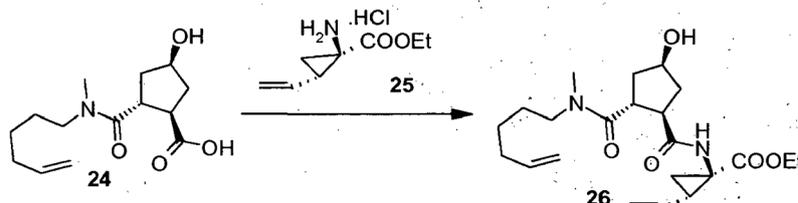
30

Etapa B



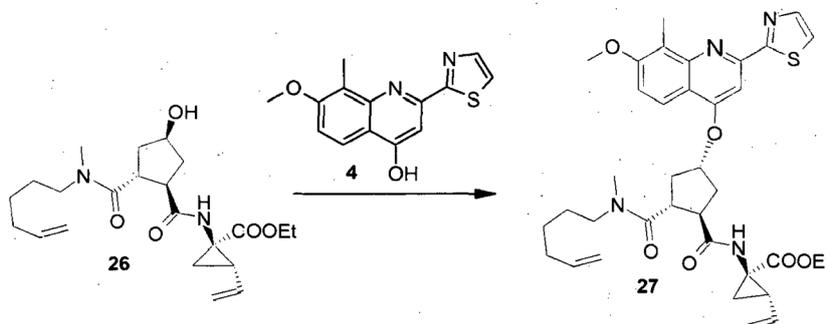
Una solución de LiOH (105 mg en 4 ml de agua) se añadió a 0°C a la amida de lactona **23**. Después de 1 h, se completó la conversión (HPLC). La mezcla se acidificó hasta pH 2 - 3 con HCl 1 N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄), se evaporó, se coevaporó con tolueno varias veces y se secó bajo alto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

5 Etapa C



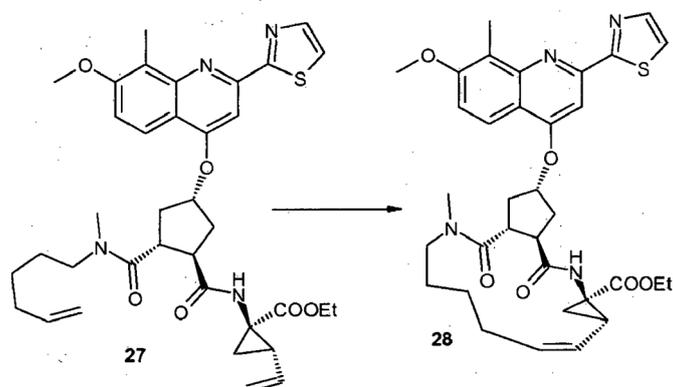
El hidrocloreto de éster etílico de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **25** (4,92 g, 31,7 mmol) y HATU (12,6 g, 33,2 mmol) se añadieron a **24** (8,14 g, 30,2 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo bajo argón, y a continuación se añadieron sucesivamente DMF (100 ml) y DIPEA (12,5 ml, 11,5 mmol). Después de 30 min. a 0°C, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N (20 ml) y NaCl saturado (2 x 20 ml) y se secó (Na₂SO₄). La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (AcOEt/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1:1) produjo 7,41 g (60%) del producto buscado **26** como un aceite incoloro: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

15 Etapa D



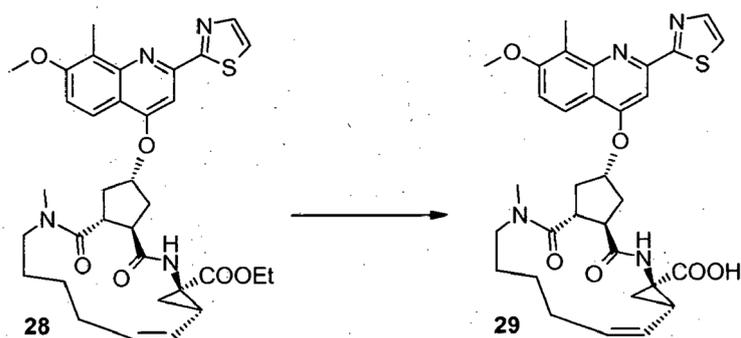
Se añade DIAD (218 μ L, 1,11 mmol) a -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de **26** (300 mg, 0,738 mmol), la quinolina **4** (420 mg, 1,03 mmol) y trifetilfosfina (271 mg, 1,03 mmol) en THF seco (15 ml). A continuación, la reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de 1,5 h, el disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna (gradiente de éter de petróleo/CH₂Cl₂/éter, 3:1,5:0,5 a 1:1:1) para dar el producto buscado **27**: $m/z = 661$ (M+H)⁺.

Etapa E



5 Una solución de **27** (200 mg, 0,30 mmol) y catalizador de 1^a generación de Hoveyda-Grubbs (18 mg, 0,030 mmol) en 1,2-dicloroetano seco y desgasificado (300 ml) se calienta a 70°C bajo nitrógeno durante 12 h. A continuación, el disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/CH₂Cl₂/Et₂O; 3:1:1) para dar el producto buscado **28**: *m/z* = 633 (M+H)⁺.

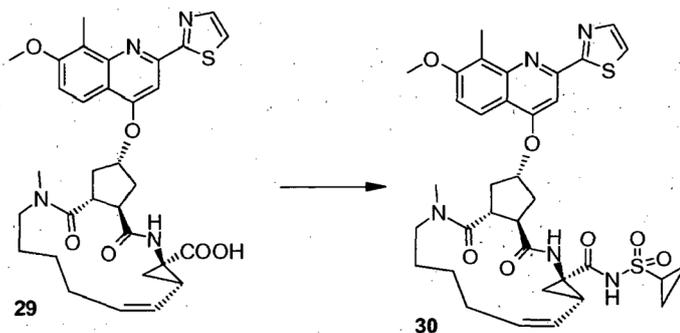
Etapa F



10 Una solución de LiOH (327 mg) en agua (3 ml) se añade a una solución agitada de **28** (150 mg, 0,237 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (10 ml). Después de 48 h, el disolvente se evapora y el residuo se reparte entre agua y éter. La capa acuosa se acidifica (pH = 3) y se extrae con AcOEt, se seca (MgSO₄) y se evapora. El residuo se cristaliza en éter para dar el compuesto buscado **29**: *m/z* = 605 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: preparación de *N*-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**30**)

15



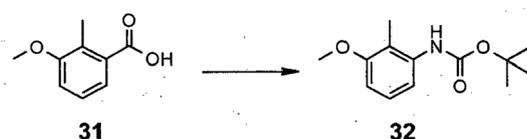
Una mezcla de **29** (85 mg, 0,14 mmol) y CDI (47 mg, 0,29 mmol) en THF seco (7 ml) se calienta a reflujo durante 2 h bajo nitrógeno. El análisis por LCMS muestra un pico del producto intermedio (RT = 5,37). La mezcla de reacción se

enfria hasta temperatura ambiente y se añade ciclopropilsulfonamida (52 mg, 0,43 mmol). A continuación, se añade DBU (50 μ l, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se calienta a 55°C durante 24 h. El disolvente se evapora y el residuo se reparte entre AcOEt y agua ácida (pH = 3). El material en bruto se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1:1). El residuo se cristaliza en Et₂O, se filtra para dar el compuesto buscado contaminado con la ciclopropilsulfonamida. Este material se tritura en 3 ml de agua, se filtra, se lava con agua y se seca durante la noche en la bomba de alto vacío para dar el compuesto buscado **30** como un polvo blanco: $m/z = 708$ (M+H)⁺.

Ejemplo 4: preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**)

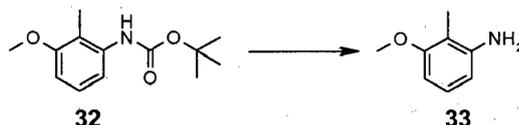
10 Síntesis de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**)

Etapa 1: síntesis de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-3-metoxi-2-metilaniлина (**32**)



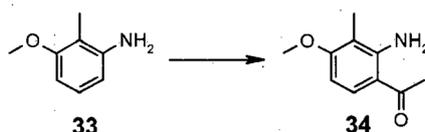
Se añadió trietilamina (42,4 ml, 302 mmol) a una suspensión de ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico (45,6 g, 274 mmol) en tolueno seco (800 ml). Se obtuvo una solución transparente. A continuación, se añadió lentamente dppa (65,4 ml, 302 mmol) en tolueno (100 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó sucesivamente a 50°C durante 0,5 h, a 70°C durante 0,5 h y a continuación a 100°C durante 1 h. Se añadió a esta solución *t*-BuOH (30,5 g, 411 mmol) en tolueno (40 ml) a 100°C y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 7 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación, sucesivamente, se lavó con agua, HCl 0,5 N, NaOH 0,5 N y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 67 g del producto buscado: $m/z = 237$ (M)⁺.

Etapa 2: síntesis de 3-metoxi-2-metilaniлина (**33**)



Se añadió TFA (40,7 ml, 548 mmol) a una solución de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-3-metoxi-2-metilaniлина, en diclorometano (500 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, se añadió TFA (40,7 ml, 548 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, las materias volátiles se evaporaron. El residuo se trituró con tolueno (100 ml) y éter diisopropílico (250 ml), se separó por filtración y se lavó con éter diisopropílico (100 ml) para dar 56,3 g del producto del epígrafe como una sal de TFA: $m/z = 138$ (M+H)⁺. La sal de TFA se transformó en la anilina libre mediante tratamiento con NaHCO₃.

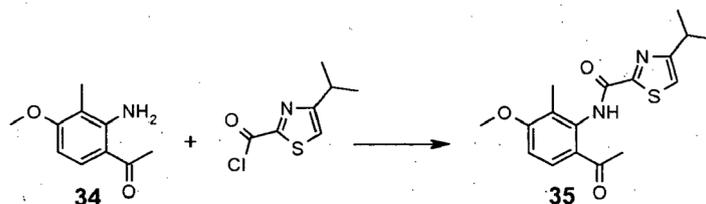
Etapa 3: síntesis de (2-amino-4-metoxi-3-metilfenil)(metil)cetona (**34**)



Una solución de BCl₃ (1,0 M, 200 ml, 200 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió lentamente bajo nitrógeno a una solución de 3-metoxi-2-metilaniлина (26,0 g, 190 mmol) en xileno (400 ml). La temperatura se controló durante la adición y se mantuvo por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 0,5 h. A continuación, se añadió acetonitrilo seco (13 ml, 246 mmol) a 5°C. Después de 0,5 h a 5°C, la solución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió lentamente a 5°C a una suspensión de AlCl₃ (26,7 g, 200 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml). Después de 45 min. a 5°C, la mezcla de reacción se calentó a 70°C bajo una corriente de nitrógeno. Después de la evaporación de CH₂Cl₂, la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 65°C. Después de 12 h a 65°C, la mezcla de reacción se

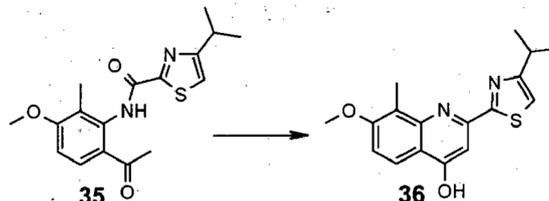
- enfrió a 0°C, se vertió sobre hielo (300 g) y se calentó lentamente hasta reflujo durante 7 h. Después de 2 días a temperatura ambiente, se añadió NaOH 6 N (50 ml). El pH de la solución resultante era 2-3. La capa de xileno se decantó. La capa orgánica se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas de xileno y CH₂Cl₂ se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua, NaOH 1 N y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se trituró en éter diisopropílico a 0°C, se separó por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar 13,6 g (40%) del producto del epígrafe como un sólido amarillento: $m/z = 180$ (M+H)⁺.

Etapa 4: síntesis de 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**35**)



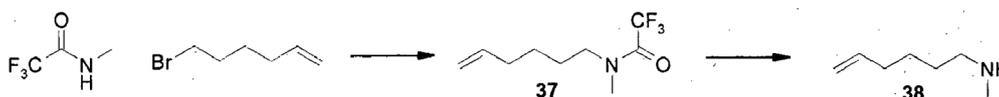
- Una solución de (2-amino-4-metoxi-3-metilfenil)(metil)cetona (18,6 g, 104 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió bajo nitrógeno a una suspensión de cloruro de 4-isopropiltiazol-2-carbonilo en dioxano (250 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. A continuación, el residuo se repartió entre una solución acuosa de NaHCO₃ y AcOEt, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. El residuo se trituró en éter diisopropílico, se separó por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar 30,8 g (90%) del producto del epígrafe **35**.

Etapa 5: síntesis de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**)



- Se añadió *tert*-butóxido potásico (21,8 g, 195 mmol) a una suspensión de 2'-[[4-iso-propiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**35**, 30,8 g, 92,7 mmol) en *tert*-butanol. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter (100 ml). El precipitado se separó por filtración y se lavó con Et₂O para dar un polvo (fracción A). Las aguas madres se concentraron a vacío, se trituraron en éter, se separaron por filtración y se lavaron con éter para dar un polvo (fracción 2). Las fracciones 1 y 2 se mezclaron y se vertieron en agua (250 ml). El pH de la solución resultante se ajustó hasta 6-7 (control con papel indicador del pH) con HCl 1N. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. A continuación, el sólido se trituró en éter diisopropílico, se separó por filtración y se secó para dar 26 g (88%) del producto del epígrafe **36** como un sólido pardusco: $m/z = 315$ (M+H)⁺.

Síntesis de (hex-5-enil)(metil)amina (**38**)



Etapa A:

- Se añadió lentamente hidruro sódico (1,05 eq.) a 0°C a una solución de *N*-metiltrifluoroacetamida (25 g) en DMF (140 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A continuación, se añadió gota a gota una solución de bromohexeno (32,1 g) en DMF (25 ml) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (200 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se

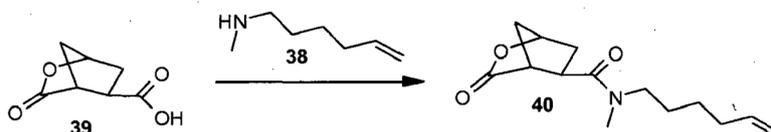
evaporó para dar 35 g del producto buscado **37** como un aceite amarillento que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa B:

5 Una solución de hidróxido potásico (187,7 g) en agua (130 ml) se añadió gota a gota a una solución de **37** (35 g) en metanol (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el éter se destiló bajo presión atmosférica. El aceite resultante se purificó mediante destilación bajo vacío (13 mm Hg de presión, 50°C) para dar 7,4 g (34%) del producto del epígrafe **38** como un aceite incoloro: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (s an, 1H).

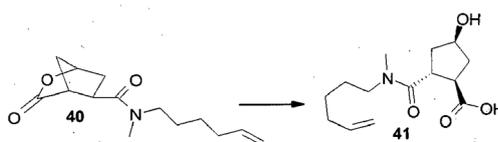
Preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**)

Etapa A



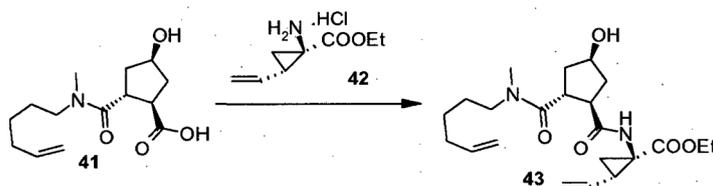
15 Se añadió a 0°C ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-5-carboxílico **39** (500 mg, 3,2 mmol) en 4 ml de DMF a HATU (1,34 g, 3,52 mmol) y *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmol) en DMF (3 ml), seguido por DIPEA. Después de agitar durante 40 min. a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (70 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) produjo 550 mg (68%) del producto buscado **40** como un aceite incoloro: *m/z* = 252 (M+H)⁺.

Etapa B



25 Una solución de LiOH (105 mg en 4 ml de agua) se añadió a 0°C a la amida de lactona **40**. Después de 1 h, la conversión se completó (HPLC). La mezcla se acidificó hasta pH 2 - 3 con HCl 1 N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄), se evaporó, se coevaporó con tolueno varias veces, y se secó bajo alto vacío durante la noche para dar 520 mg (88%) del producto buscado **41**: *m/z* = 270 (M+H)⁺.

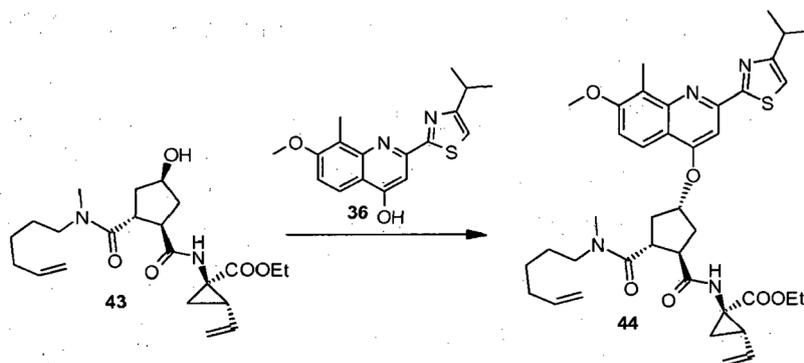
30 Etapa C



El hidrocloreto de éster etílico de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **42** (4,92 g, 31,7 mmol) y HATU (12,6 g, 33,2 mmol) se añadieron a **41** (8,14 g, 30,2 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo bajo argón, y a

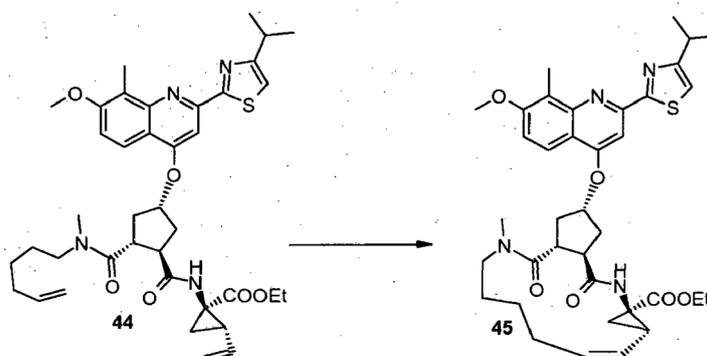
5 continuación se añadieron sucesivamente DMF (100 ml) y DIPEA (12,5 ml, 11,5 mmol). Después de 30 min. a 0°C, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N (20 ml) y NaCl saturado (2 x 20 ml) y se secó (Na₂SO₄). La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (AcOEt/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1:1) produjo 7,41 g (60%) del producto buscado **43** como un aceite incoloro: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

Etapa D



10 Se añadió DIAD (1,02 ml, 5,17 mmol) a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de **43** (1,5 g, 3,69 mmol), la quinolina **36** (1,39 g, 4,43 mmol) y trifetilfosfina (1,26 g, 4,80 mmol) en THF seco (40 ml). Después de 4,5 h, a -15°C, la mezcla de reacción se repartió entre hielo-agua fría y AcOEt, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna (gradiente AcOEt de petróleo/CH₂Cl₂, 1:9 a 2:8) para dar 1,45 g (56%) del producto buscado **44**: $m/z = 703$ (M+H)⁺.

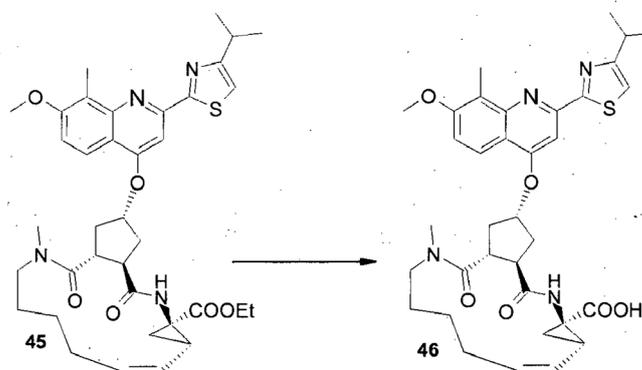
Etapa E



15 Una solución de **44** (1,07 g, 1,524 mmol) y catalizador de 1ª generación de Hoveyda-Grubbs (33 mg, 0,03 eq.) en 1,2-dicloroetano seco y desgasificado (900 ml) se calentó a 75°C bajo nitrógeno durante 12 h. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25% EtOAc en CH₂Cl₂). Se obtuvieron 620 mg (60%) del macrociclo **45** puro. $m/z = 674$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 1,18-1,39 (m, 12H), 1,59 (m, 1H), 1,70-2,08 (m, 5H), 2,28 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,19 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,65 (td, $J = 4$ Hz, 14 Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,65 (td, $J = 4$ Hz, 8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9$ Hz, 1H).

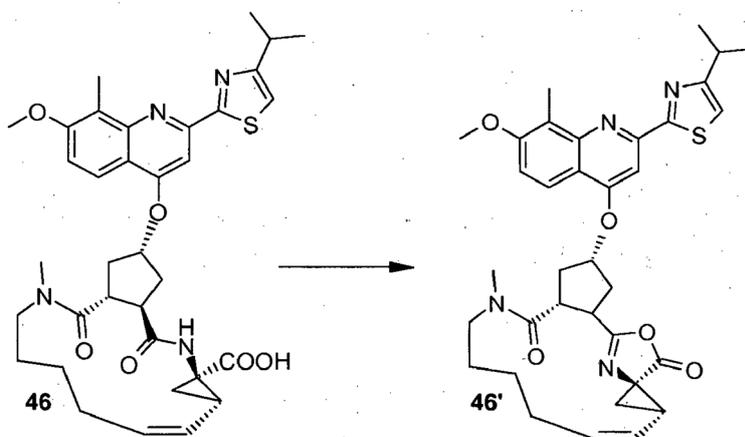
20

Etapa F



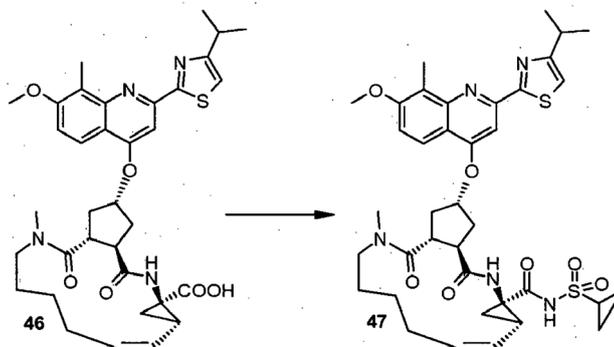
Una solución de hidróxido de litio (1,65 g, 38,53 mmol) en agua (15 ml) se añadió a una solución agitada del éster **45** (620 mg, 0,920 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (20 ml). Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat., se concentró bajo presión reducida, se acidificó hasta pH 3 con HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 560 mg (88%) del ácido carboxílico **46**. $m/z = 647$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 1,11-1,40 (m, 8H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,56 (dt, $J = 4$ Hz, 12 Hz, 1H), 5,23 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 10$ Hz, 1H).

Etapa G



Una solución de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0_{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico **46** (138,3 mg, 0,214 mmol) preparado según el procedimiento descrito anteriormente y carbonildiimidazol (96,9 mg, 0,598 mmol) en THF seco (5 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. A continuación, el sólido se trituró en éter i-Pr para dar **46'** como un polvo blanco: $m/z = 629$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,99-1,00 (m, 1H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,55-1,7 (m, 1H), 1,9-2 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,3-2,60 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,82-2,9 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,28-4,4 (m, 1H), 5,32-5,46 (m, 2H), 5,85-5,95 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

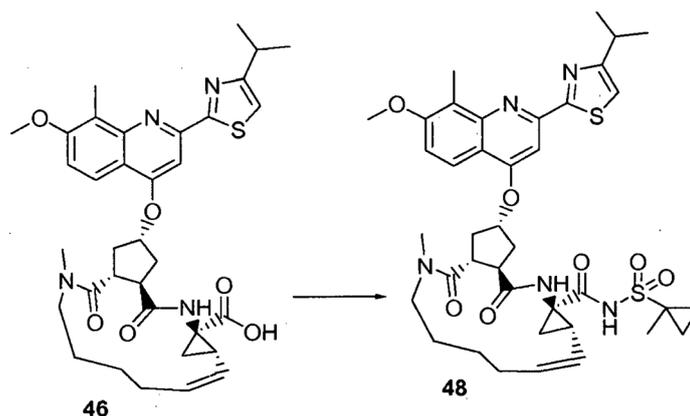
Ejemplo 5: Preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**47**)



- 5 Una solución de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico **46** (560 mg, 0,867 mmol) preparado según el Ejemplo 4 y carbonildiimidazol (308 mg, 1,90 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (400 mg, 3,301 mmol) y DBU (286 mg, 1,881 mmol). Esta solución se calentó a 50°C durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y HCl 1 N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en CH₂Cl₂) produjo 314 mg de un sólido blancuzco que se lavó adicionalmente con agua, a continuación éter isopropílico y se secó en el horno de vacío para aportar 282 mg (40%) del producto del epígrafe **47** puro como un polvo blanco: *m/z* = 750 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,99-1,52 (m, 14H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,60 (t, *J* = 13 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 11 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 10,82 (s ancho, 1H).

Ejemplo 6: Preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](1-metilciclopropil)sulfonamida (**48**)

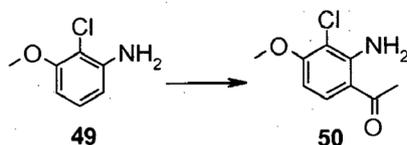
20



- 25 Una solución del ácido carboxílico **46** (240 mg, 0,38 mmol) y carbonildiimidazol (2 eq.) en THF seco (5 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 1-metilciclopropilsulfonamida (2 eq.) y DBU (2 eq.). Esta solución se calentó a 50°C durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y HCl 1 N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en CH₂Cl₂) produjo 170 mg (58%) del compuesto del epígrafe **48** como un sólido blancuzco que se lavó adicionalmente con agua, a continuación éter isopropílico y se secó en el horno de vacío: *m/z* = 764 (M+H)⁺. ¹H NMR (acetona-*d*₆): 0,86 (m, 2H), 1,15-1,78 (m, 19H), 1,87 (m, 2H), 2,13-2,54 (m, 3H), 2,57-2,71 (m, 4H), 2,96-3,25 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,58 (t, *J* = 13 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 8,19 (a ancho, 1H), 11,44 (s ancho, 1H).
- 30

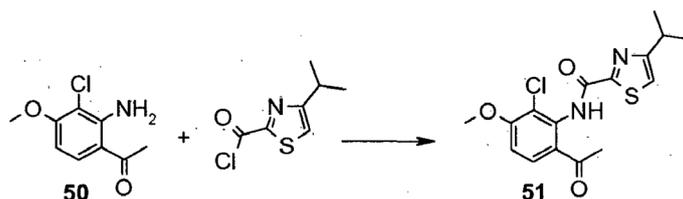
Ejemplo 7: Preparación de ácido 17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**25**)

Etapas A: Síntesis de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)(metil)cetona (**50**)



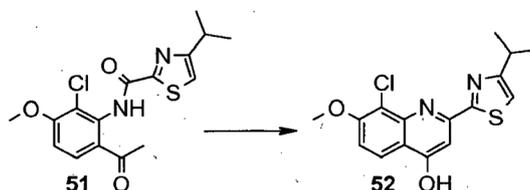
- 5 Una solución de BCl₃ (1,0 M, 138 ml, 138 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió lentamente bajo nitrógeno a una solución de 2-cloro-3-metoxianilina **49** (20,6 g, 131 mmol) en xileno (225 ml). La temperatura se controló durante la adición y se mantuvo por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 0,5 h. A continuación, se añadió acetonitrilo seco (9,0 ml, 170 mmol) a 5°C. Después de 0,5 h a 5°C, la solución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió lentamente a 5°C a una suspensión de AlCl₃ (18,4 g, 138 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). Después de 45 min. a 5°C, la mezcla de reacción se calentó a 70°C bajo una corriente de nitrógeno. Después de la evaporación de CH₂Cl₂, la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 65°C. Después de 12 h a 65°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se vertió sobre hielo (200 g) y se calentó lentamente hasta reflujo durante 7 h. Después de 2 días a temperatura ambiente, se añadieron NaOH 6 N (25 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se filtró, el filtrado se lavó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se decantó y, sucesivamente, se lavó con agua, NaOH 1 N y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se trituró en éter diisopropílico a 0°C, se separó por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar 19,0 g (73%) del producto del epígrafe **50** como un sólido blanco: *m/z* = 200 (M+H)⁺.

Etapas B: Síntesis de 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-3'-cloro-4'-metoxiacetofenona (**51**)



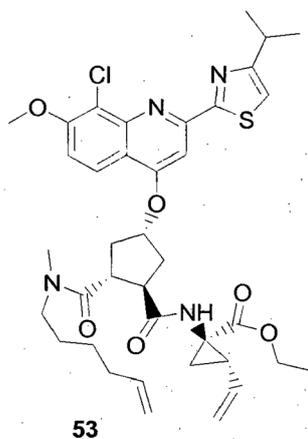
- 20 El producto del epígrafe **51** se preparó (79%) a partir de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)(metil)cetona (**50**) siguiendo el procedimiento presentado para la 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**35**): *m/z* = 353 (M+H)⁺.

Etapas C: síntesis de 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-quinolina (**52**)



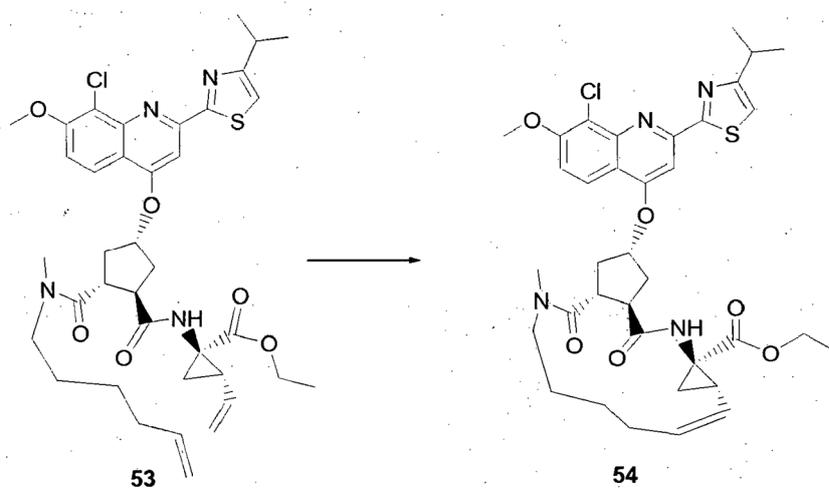
- 25 El producto del epígrafe **52** se preparó (58%) a partir de 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-3'-cloro-4'-metoxiacetofenona (**51**) siguiendo el procedimiento presentado para la 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**): *m/z* = 335 (M+H)⁺.

Etapa D: Preparación del compuesto **53**

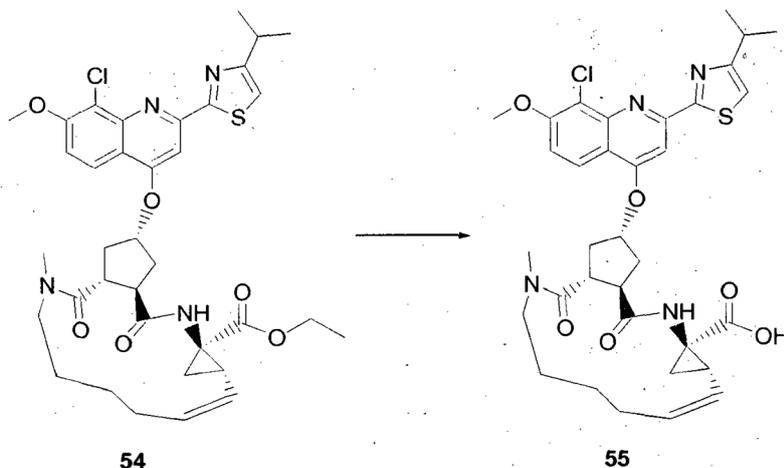


5 El compuesto **53** se preparó a partir del alcohol **43** y 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolona (**52**) siguiendo el procedimiento descrito para **44**: $m/z = 723$ (M+H)⁺.

Etapa E: Preparación del compuesto **54**

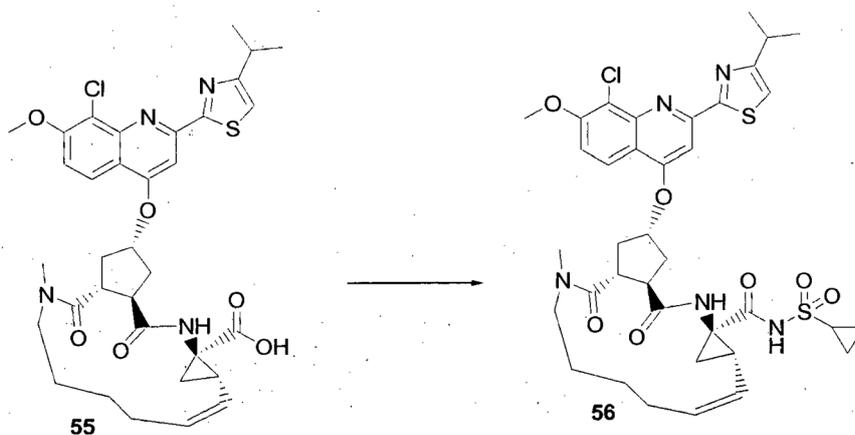


10 El compuesto **54** se preparó a partir de **53** siguiendo el procedimiento descrito para **45**: $m/z = 695$ (M+H)⁺.

Etapa F: Preparación del compuesto **55**

5 Una solución de hidróxido de litio (3,85 g, 90,1 mmol) en agua (30 ml) se añadió a una solución agitada del éster **54** (1,64 g, 2,36 mmol) en THF (55 ml) y MeOH (40 ml). Después de 16 h a temperatura ambiente, se añadió más LiOH (1,0 g). Después de 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada de NH_4Cl , se concentró bajo presión reducida, se acidificó hasta pH 5 con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar 1,37 g (87%) del ácido carboxílico **55**. $m/z = 667$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

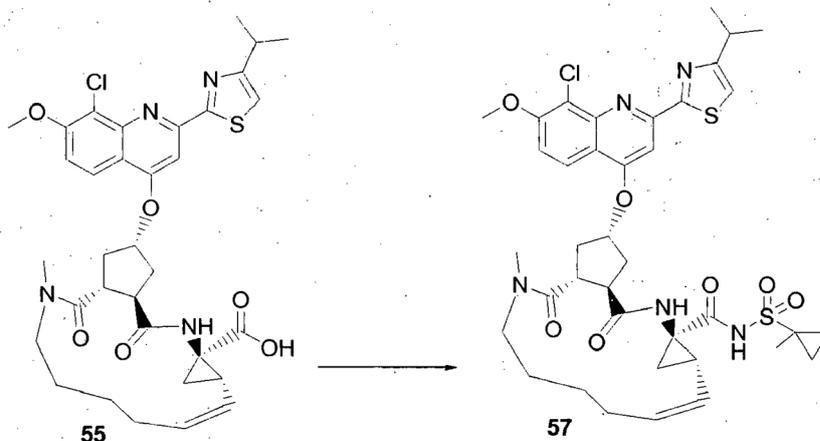
10 Ejemplo 8: Preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**).



15 Una solución del ácido carboxílico **55** (1,37 g, 2,52 mmol) y carbonildiimidazol (2 eq.) en THF seco (75 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (2 eq.) y DBU (2 eq.). Esta solución se calentó a 50°C durante 36 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en CH_2Cl_2) produjo 880 mg (55%) del compuesto del epígrafe **56** como un sólido blanco: $m/z = 770$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ¹H NMR (CDCl_3 , rotámero principal): 0,93-1,52 (m, 13H), 1,60-2,07 (m, 5H), 2,21-2,64 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 10,81 (s ancho, 1H).

20

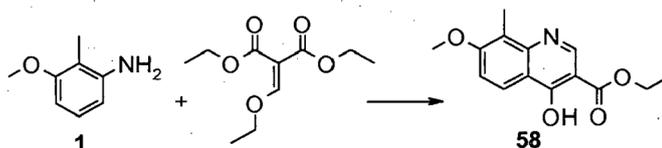
Ejemplo 9: Preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](1-metilciclopropil)sulfonamida (**57**).



Una solución del ácido carboxílico **55** (49 mg, 0,073 mmol) y carbonildiimidazol (2 eq.) en THF seco (5 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 1-metilciclopropilsulfonamida (2 eq.) y DBU (2 eq.). Esta solución se calentó a 50°C durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en DCM) produjo 10 mg (20%) del compuesto del epígrafe **57**: *m/z* = 784 (M+H)⁺.

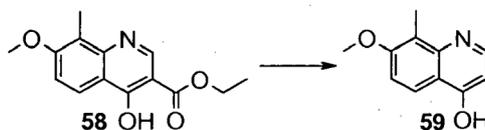
Ejemplo 10: Preparación de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**).

Etapla 1: Síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (**58**).



Se añadió etoximetileno malonato de dietilo (17,2 g, 79,6 mmol) a 2-metil-*m*-anisidina (8,4 g, 61,2 mmol) (reacción exotérmica). A continuación, se añadió éter dietílico (100 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se redisolvió en éter (50 ml), se filtró, se lavó con heptano y se secó para dar 12 g de un producto intermedio. Este producto intermedio se añadió en porciones a éter difenílico (50 ml) precalentado a 230°C. La mezcla de reacción se calentó sucesivamente hasta 250°C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con heptano (200 ml). El precipitado se separó por filtración y se lavó sucesivamente con heptano y éter para dar 9,2 g (57,5%) del producto buscado **58** como un polvo amarillo: *m/z* = 262 (M+H)⁺.

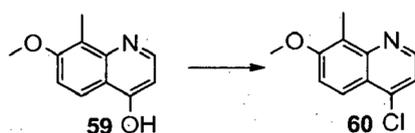
Etapla 2: Síntesis de 4-Hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**59**).



Una suspensión de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (**58**, 9,2 g, 35,2 mmol) en NaOH 5 N (150 ml) se sometió a reflujo durante 1,5 h (hasta que se obtenía una solución transparente). A continuación, la solución

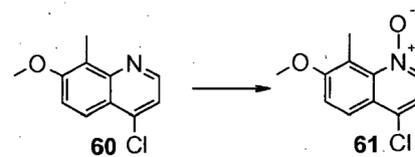
se enfrió hasta 0°C y el pH se ajustó hasta 2-3 con HCl concentrado. El sólido se separó por filtración y se lavó sucesivamente con agua, acetona y éter. Este polvo se añadió en pequeñas porciones a éter difenílico (40 ml), precalentado a 250°C. La suspensión resultante se convirtió en una solución después de 20 min. (se observó formación de CO₂). Después de 1 h a 250°C, la solución parda se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con heptanos (200 ml). El precipitado se separó por filtración y se lavó con heptanos y éter para dar 6,4 g (96%) del producto buscado **59** como un polvo amarillo: $m/z = 190$ (M + H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de 4-Cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**60**).



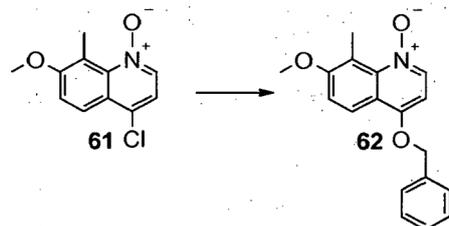
Una solución de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**59**, 6,4 g, 33,8 mmol) en POCl₃ (17,2 g, 111,6 mmol) se calentó a reflujo durante 1 h bajo nitrógeno. A continuación, la solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y el exceso de POCl₃ se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre NaOH 1 N enfriado con hielo y AcOEt. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante filtración en gel de sílice (AcOEt/CH₂Cl₂/heptano, 4:4:2) para dar 6,5 g (92,5%) del producto buscado **60** como agujas amarillas: $m/z = 208$ (M + H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de *N*-óxido de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**61**).



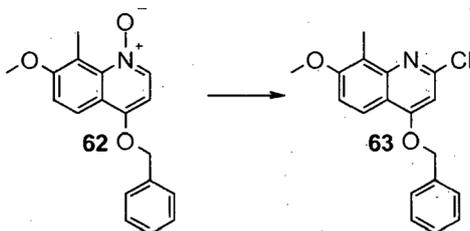
Se añadió en porciones a lo largo de 3 h ácido metacloroperbenzoico (90,2 g, 366,0 mmol) a una solución de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**60**, 15,2 g, 73,2 mmol) en CHCl₃ (1 l). A continuación, la solución se repartió entre NaOH 1 N enfriado con hielo y CH₂Cl₂ (8 extracciones sucesivas). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de AcOEt/CH₂Cl₂, 1:2 a 1:0) para dar 3,0 g (18,3%) del producto del epígrafe **61** como un polvo amarillo claro: $m/z = 224$ (M + H)⁺.

Etapa 5: Síntesis de *N*-óxido de 4-benciloxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**62**).



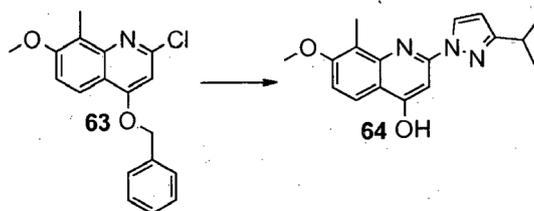
Se añadió a 0°C, bajo una atmósfera inerte, NaH (973 mg, 60% en aceite mineral, 24,3 mmol) a alcohol bencilico (2,96 ml, 28,6 mmol) en DMF (10 ml). Después de 5 min. a 0°C, la solución se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 10 min. a temperatura ambiente, se añadió en una porción *N*-óxido de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**61**, 3,2 g, 14,3 mmol). La solución negra resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante otros 30 min., a continuación se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo 4 veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 1:1 a 1:0, a continuación AcOEt/MeOH 9:1) para dar 2,5 g (59%) del producto buscado **62** como un polvo amarillo: $m/z = 296$ (M + H)⁺.

Etapa 6: Síntesis de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**).



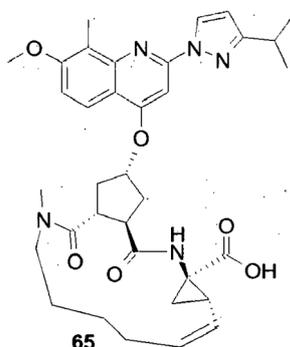
5 Se añadió POCl_3 bajo una atmósfera inerte a -78°C a *N*-óxido de 4-benciloxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**62**, 2,5 g, 8,47 mmol). A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y a continuación se calentó hasta reflujo. Después de 35 min, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el exceso de POCl_3 se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre agua enfriada con hielo y AcOEt , se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituró en éter, a continuación se filtró y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de metanol y éter para dar 2,4 g (90,4%) del producto buscado **63** como un polvo blanco: $m/z = 314$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

10 Etapa 7: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**).



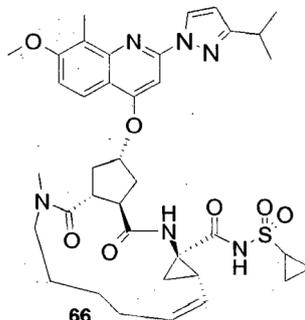
15 Una mezcla de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**, 1,00 g, 3,19 mmol) y 3-isopropilpirazol se calentó a 155°C durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre AcOEt y agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1) para dar 900 mg (95%) del producto buscado **64** como un polvo amarillento: $m/z = 298$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapa 8: Síntesis de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**).



20 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**) y el producto intermedio **26** siguiendo el procedimiento (Etapa D-F) presentado para la preparación de ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**): $m/z = 630$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

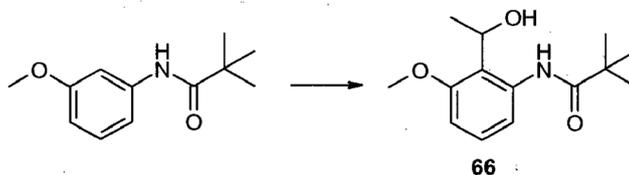
Ejemplo 11: Preparación de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**66**).



5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 733$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,80-1,50 (m, 12H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,79-2,05 (m, 4H), 2,15-2,31 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,49-2,63 (m, 5H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,26-5,46 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,37 (s an, 1H), 7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,88 (s an, 1H).

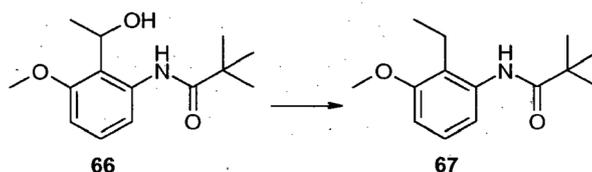
Ejemplo 12: Preparación de ácido 17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**70**).

15 Etapa 1: Síntesis de *N*-[2-(1-hidroxi-etil)-3-metoxifenil]pivaloilamida (**66**).



20 Una solución de *N*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 4,4 ml, 11,1 mmol) se añadió gota a gota a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de *N*-(3-metoxifenil)-pivaloilamida. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C. A continuación, se añadió una solución de acetaldehído (544 µl, 9,64 mmol) en THF (1 ml). Después de 10 min., se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre AcOEt y agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para producir 500 mg (45%) del producto buscado **66** como un sólido amarillo: $m/z = 252$ (M+H)⁺.

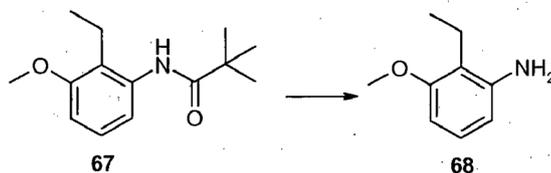
Etapa 2: Síntesis de *N*-[2-etil-3-metoxifenil]pivaloilamida (**67**).



25 Una mezcla de *N*-[2-(1-hidroxi-etil)-3-metoxifenil]pivaloilamida (**66**, 42 g, 167 mmol), Pd/C (10%, 2,00 g) y H₂SO₄ (10 ml) en ácido acético (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción resultante se hidrogenó durante 4 días, después de los cuales el catalizador se eliminó mediante filtración sobre kiéselgur. El filtrado se concentró hasta 300 ml y a continuación se vertió en 1,0 l de agua. El sólido formado

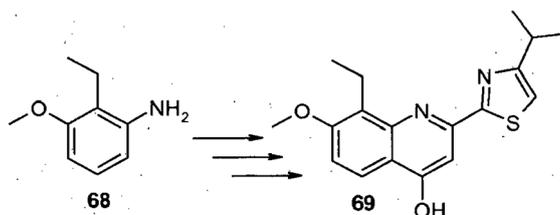
se separó por filtración, se lavó con agua para dar el producto buscado **67** como un sólido amarillo: $m/z = 236$ ($M+H$)⁺.

Etapa 3: Síntesis de 2-etil-m-anisidina (**68**).



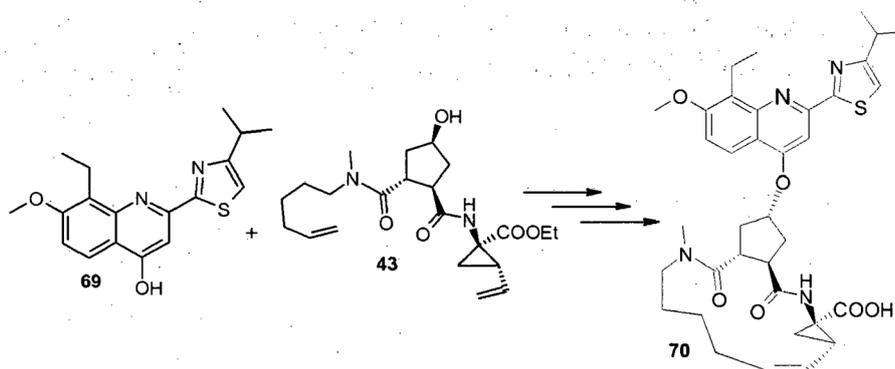
- 5 Una solución de *N*-[2-etil-3-metoxifenil]pivaloilamida (**67**, 167 mmol) y HCl al 37% (700 ml) en EtOH (700 ml) se sometió a reflujo durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida (1/3 del volumen). Esta solución se mantuvo a 5°C durante 6 h. El sólido que apareció se separó por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar 22,35 g del producto buscado como su sal de HCl. La base libre se generó mediante tratamiento con K₂CO₃ para dar 20,85 g (83%) del producto buscado **68**: $m/z = 152$ ($M+H$)⁺.
- 10

Etapa 4: Síntesis de 8-etil-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**69**).



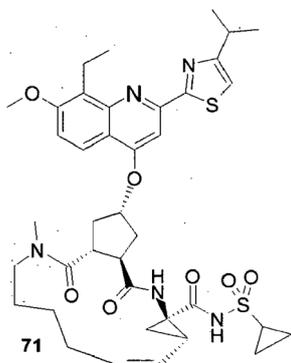
- 15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 2-etil-m-anisidina (**68**) siguiendo el procedimiento (Etapas 3-5) presentado para la preparación de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**): $m/z = 329$ ($M+H$)⁺.

Etapa 5: Síntesis de ácido 17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**70**).



- 20 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 8-etil-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**69**) y el producto intermedio **43** siguiendo el procedimiento (Etapas D-F) presentado para la preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**): $m/z = 661$ ($M+H$)⁺.

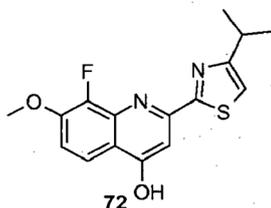
Ejemplo 13: *N*-[17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**71**).



5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de ácido 17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**70**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 764$ ($M+H$)⁺.

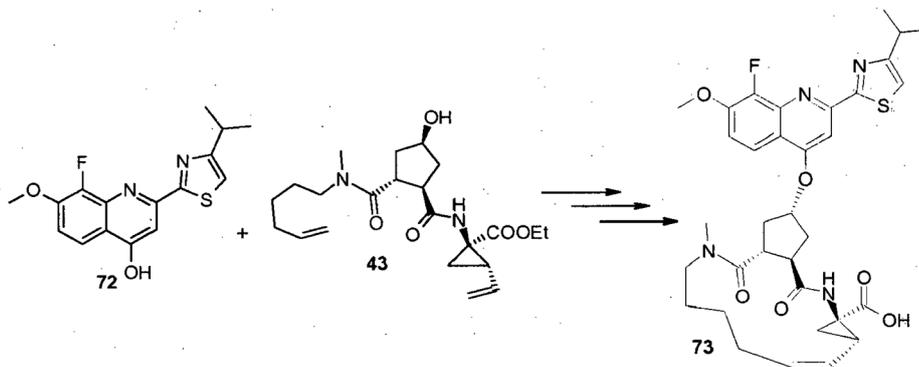
10 Ejemplo 14: Preparación de ácido 17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**73**).

Etapa 1: 8-fluoro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolona (**72**).



15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico siguiendo el procedimiento (etapas 1-5) presentado para la preparación de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**): $m/z = 319$ ($M+H$)⁺.

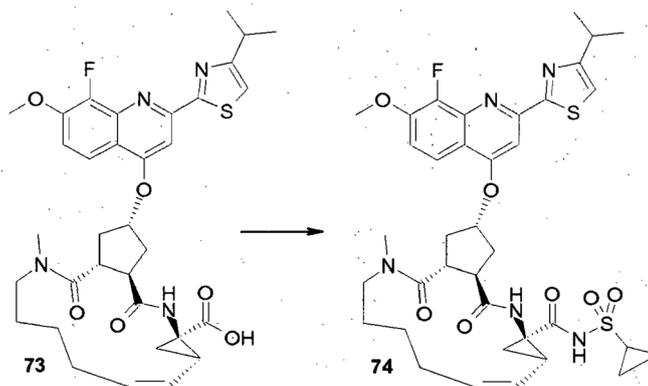
Etapa 2: Síntesis de ácido 17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**73**)



20 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 8-fluoro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolona (**72**) y el alcohol **43** siguiendo el procedimiento (etapas D-F) presentado para la preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-

2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**): $m/z = 651$ (M+H)⁺.

Ejemplo 15: *N*-[17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**74**).



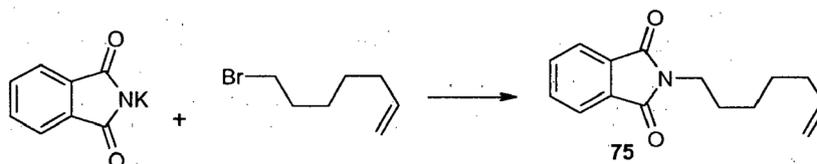
5

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de ácido 17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**73**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 754$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): ¹H NMR (CDCl₃): 0,75-1,52 (m, 15H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 5,05 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 10,77 (s ancho, 1H).

10

Ejemplo 16: ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**80**).

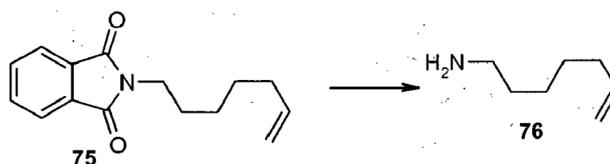
15 Etapa 1. Síntesis de *N*-(hept-6-enil)ftalimida (**75**).



20

Una solución de ftalimida potásica (627 mg, 3,38 mmol) y 7-bromohept-1-eno en DMF seca (10 ml) se agitó a 100°C bajo nitrógeno durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción, sucesivamente, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con éter y se filtró de nuevo. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto buscado **75** como un aceite, que se usó sin purificaciones adicionales en la siguiente etapa: $m/z = 244$ (M+H)⁺.

Etapa 2. Síntesis de 6-heptenilamina (**76**).

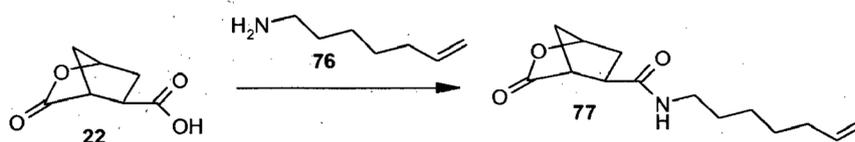


25

Una solución de *N*-(hept-6-enil)ftalimida (**75**, 66,2 g, 272 mmol) e hidrato de hidracina (19,8 ml, 408 mmol) en MeOH (1,0 L) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se descartó mediante filtración. El filtrado se diluyó con éter y el sólido formado se

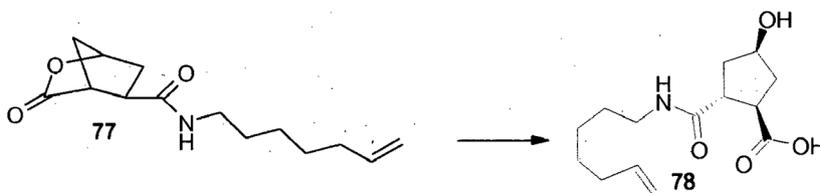
descartó mediante filtración. El éter se evaporó bajo presión reducida. A continuación, se añadió HCl 5 N (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a reflujo. Después de 45 min., la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido formado se filtró. El pH del filtrado se ajustó hasta de 3 a 0°C con NaOH. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con éter y se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante destilación para dar 34,57 g del producto buscado **76** como un aceite: $m/z = 114$ (M+H)⁺.

Etapa 3. Síntesis del producto intermedio **77**.



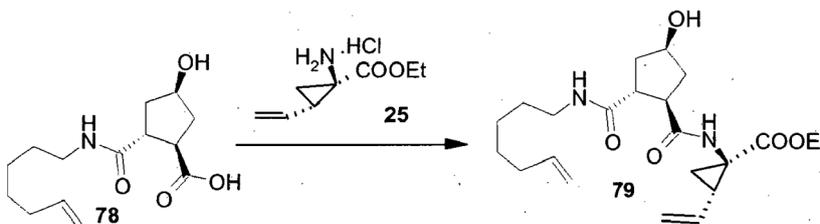
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-heptenilamina (**76**) y ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-5-carboxílico (**22**) siguiendo el procedimiento presentado para la preparación del producto intermedio **23**: $m/z = 252$ (M+H)⁺. También se preparó el compuesto del epígrafe (rendimiento aislado 82%) usando otras condiciones de acoplamiento (EDCI.HCl (1,1 eq.), HOAT (1,1 eq.) y diisopropiletilamina en DMF seca).

Etapa 4. Síntesis del producto intermedio **78**.



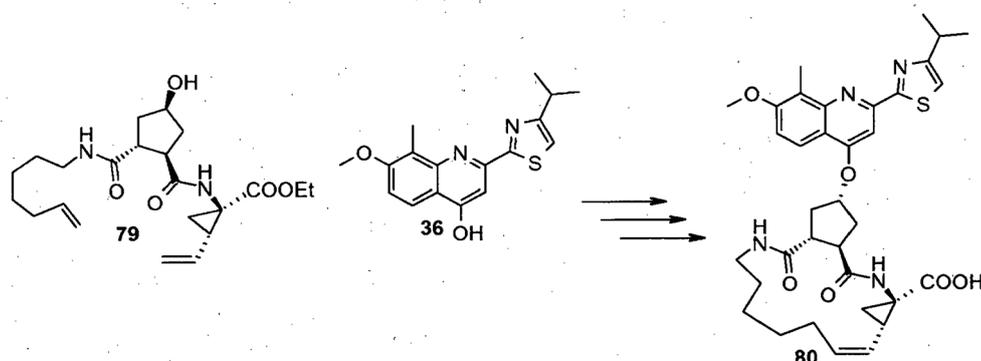
El compuesto del epígrafe se preparó (65%) a partir del producto intermedio **77** y LiOH siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de producto intermedio **24**: $m/z = 270$ (M+H)⁺.

Etapa 5. Síntesis de producto intermedio **79**.



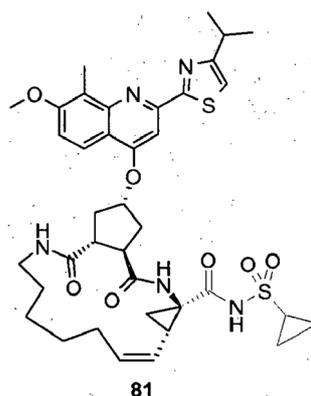
El compuesto del epígrafe se preparó (65%) a partir del producto intermedio **78** e hidrocloreuro de éster etílico de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **25** siguiendo el procedimiento presentado para la preparación del producto intermedio **26**: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

Etapa 6. Síntesis de ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (80).



5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del producto intermedio **79** y quinolina **36** siguiendo el procedimiento (Etapas D-F) presentado para la preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**): $m/z = 647$ (M+H)⁺.

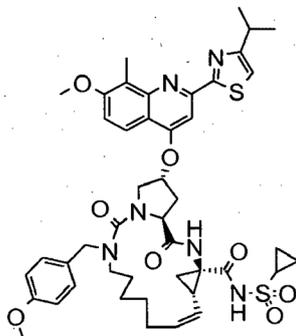
Ejemplo 17: *N*-[18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-il-oxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**81**).



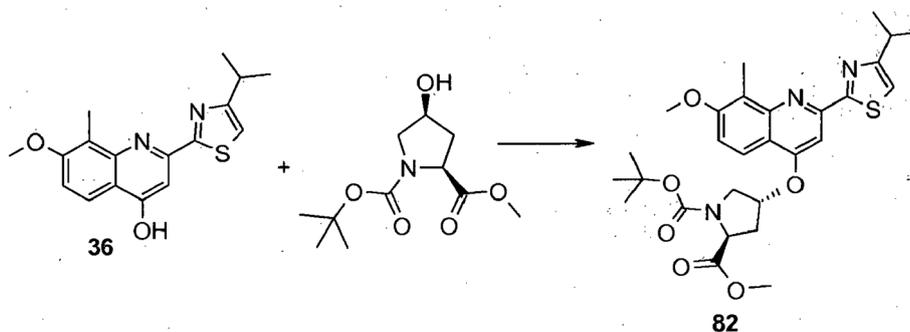
10 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**80**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**47**): $m/z = 750$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,90-0,96 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,4-1,55 (m, 5H), 1,80-1,92 (m, 5H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,09 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,99 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,51-5,53 (m, 1H), 5,71 (dd, $J = 18,6$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 9,40 (s an, 1H).

Ejemplo 18: *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (90).

5

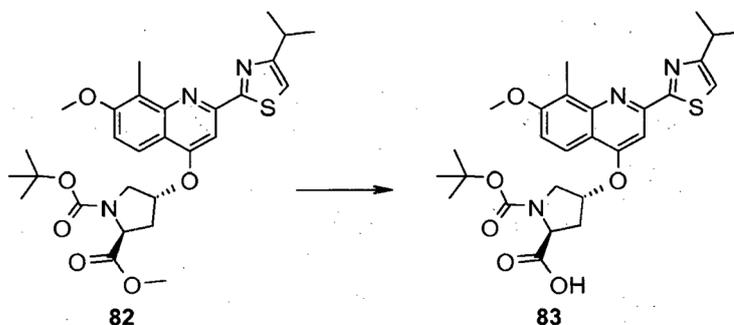


Etapa A: Síntesis de producto intermedio **82**.



Se secaron éster metílico de Boc-cis-hidroxi-L-prolina (500 mg, 2,04 mmol), 4-hidroxi-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**, 769 mg, 2,04 mmol) y 2-difenilfosfanilpiridina (751 mg, 2,86 mmol) bajo alto vacío durante 1 h. A continuación, se añadió THF seco bajo nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se enfrió hasta -15°C. A continuación, se añadió DIAD gota a gota. Después de 1 h a -5°C, se dejó que la solución se calentara hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo y AcOEt. La capa orgánica, sucesivamente, se lavó vigorosamente con HCl 1M y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:10 a 5:95) produjo 940 mg (85%) del producto deseado **82** como un aceite incoloro: *m/z* = 542 (M+H)⁺.

Etapa B: Síntesis del producto intermedio **83**.

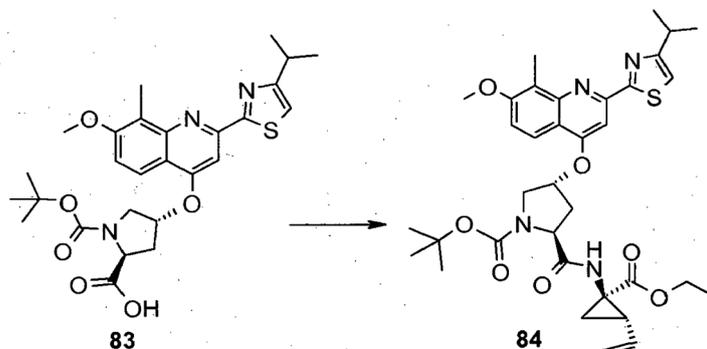


Una solución de LiOH (592 mg, 13,8 mmol) en agua se añadió a una solución del producto intermedio **82** (1,5 g, 2,77 mmol) en MeOH/THF 1:1. Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3-4 con HCl diluido, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó

20

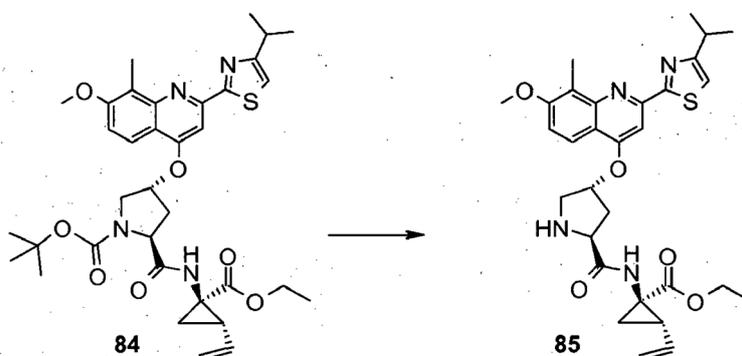
mediante cromatografía de desarrollo rápido (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 1:9 a 4:6) para dar 1,26 g (86%) del producto del epígrafe **83** como un aceite naranja: $m/z = 528$ (M+H)⁺.

Etapa C: Síntesis del producto intermedio **84**.



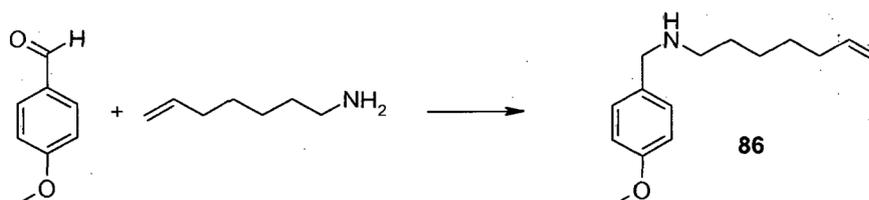
- 5 Se añadieron tosilato de éster etílico de ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (860 mg, 2,63 mmol) y diisopropiletilamina (1,04 ml, 5,98 mmol) a una solución agitada del ácido carboxílico **83** (1,26 g, 2,39 mmol) en DMF seca (20 ml). A continuación, se añadió a 0°C bajo nitrógeno HATU (999 mg, 2,63 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 2:8) produjo 1,44 g (90%) del producto del epígrafe **84** como un sólido blanco: $m/z = 665$ (M+H)⁺.

Etapa D: Síntesis de producto intermedio **85**.



- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución agitada del derivado de prolina protegido con Boc **84** (1,44 g, 2,16 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre una solución saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 1,0 g (81%) del producto del epígrafe **85** como un aceite incoloro: $m/z = 565$ (M+H)⁺.

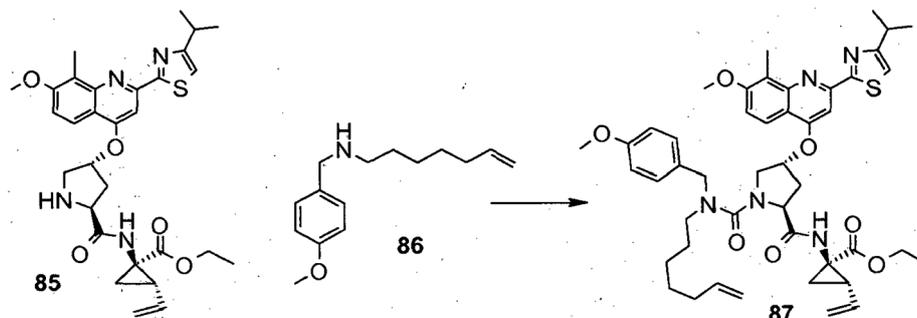
Etapa E: Síntesis de *N*-(hept-6-enil)-*N*-(4-metoxibencil)amina **86**.



- 20 Una solución de hept-6-enilamina (2,0 g, 13,4 mmol) y anisaldehído (1,79 ml, 14,7 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió a 0°C bajo nitrógeno NaBH₄ (556 mg, 14,7 mmol). Se

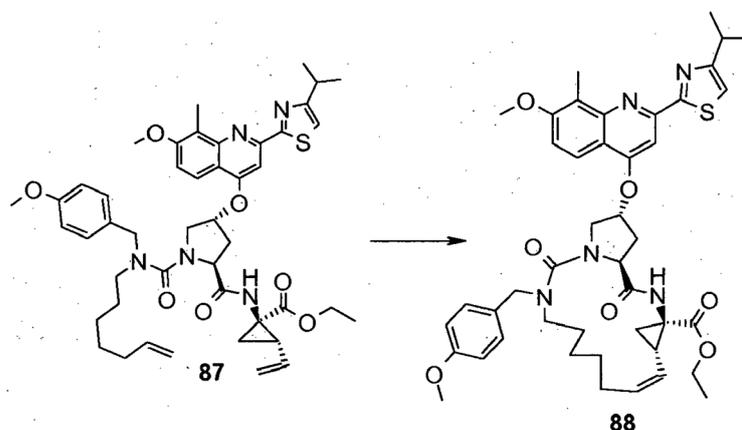
dejó que la solución resultante se calentara hasta temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo y CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (gradiente $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0:1 a 2:8 y a continuación $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) para dar 1,8 g (34%) del producto del epígrafe **86** como un aceite incoloro: $m/z = 234$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Etapa F: Síntesis del producto intermedio **87**.



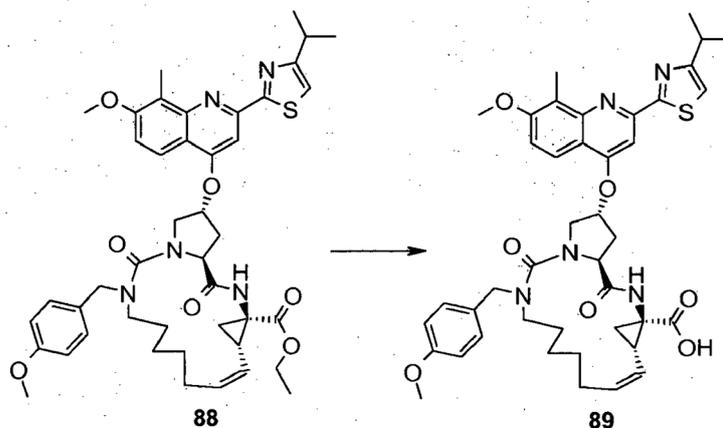
Se añadió NaHCO_3 (1,0 g) a una solución del derivado de prolina **85** en THF (50 ml). A continuación, se añadió fosgeno (4,7 ml, solución al 20% en tolueno) a 0°C bajo nitrógeno. Después de 1,5 h, el sólido blanco se separó por filtración y se lavó con THF y CH_2Cl_2 . A continuación, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en diclorometano seco (50 ml). Se añadieron sucesivamente a esta solución NaHCO_3 (1,0 g) y la amina protegida **86**. Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (gradiente $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0:1 a 2:8) para dar 1,36 g (90%) del producto del epígrafe **87**: $m/z = 824$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Etapa G: Síntesis del producto intermedio **88**.



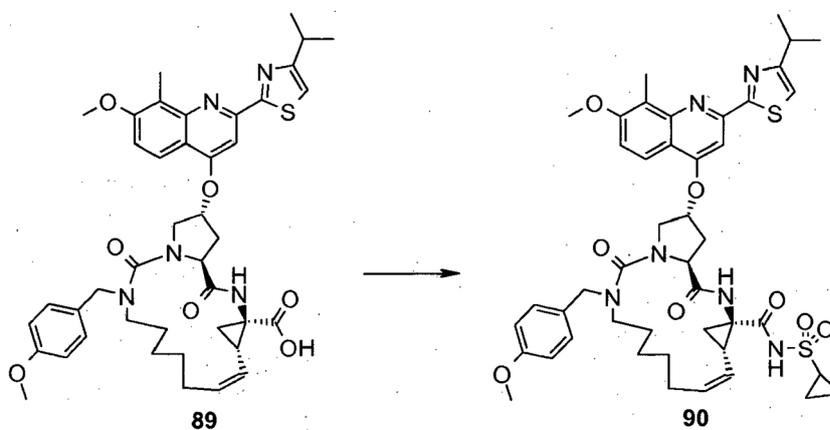
Se añadió catalizador de 1ª generación de Hoveyda-Grubbs (50 mg, 0,082 mmol) a una solución desgasificada del dieno **87** (1,36 g, 1,65 mmol) en tolueno (170 ml). La solución resultante se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (gradiente $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0:1 a 2:8) para dar 900 mg (65%) del producto del epígrafe **88** como una espuma parduzca: $m/z = 796$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa H: Síntesis del producto intermedio **89**.



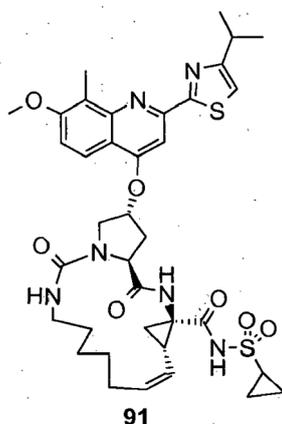
5 Una solución de LiOH (242 mg, 5,65 mmol) en agua (20 ml) se añadió a una solución del éster **88** (900 mg, 1,13 mmol) en MeOH/THF 1:1. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó hasta pH 3-4 con HCl diluido y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas, sucesivamente, se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar 840 mg (97%) del producto del epígrafe **89** como un sólido ligeramente amarillo: *m/z* = 768 (M+H)⁺.

Etapa I: Síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**90**).



10 Una solución del ácido carboxílico **65** (830 mg, 1,03 mmol) y carbonildiimidazol (333 mg, 2,06 mmol) en THF seco (20 ml) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (249 mg, 2,06 mmol) y DBU (313 mg, 2,06 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante 12 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con HCl diluido, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20) y se recristalizó en CH₂Cl₂/éter para dar 450 mg (50%) del producto del epígrafe **90** como un polvo blanco: *m/z* = 871 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 1,05-1,61 (m, 18H), 2,00 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 5H), 2,96 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 4H), 4,54 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 5,08 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,16 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,76 (s an, 1H), 10,15 (s an, 1H).

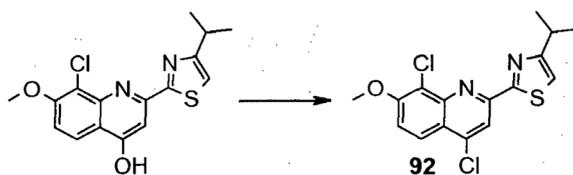
Ejemplo 19: *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**91**).



5 Se añadió TFA (10 ml) a una solución de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**90**) en DCM (20 ml). Después de 30 min. a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y el pH se ajustó hasta 3-4 con NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente MeOH/CH₂Cl₂, 0:1 a 1:99 y a continuación
10 AcOEt/CH₂Cl₂ 1: 1) para proporcionar 313 mg (73%) del producto del epígrafe deseado **91** como un sólido amarillento: *m/z* = 751 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,88-1,64 (m, 16H), 1,96 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,68 (m s, 5H), 2,79-2,92 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (s an, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 10,20 (s an, 1H).

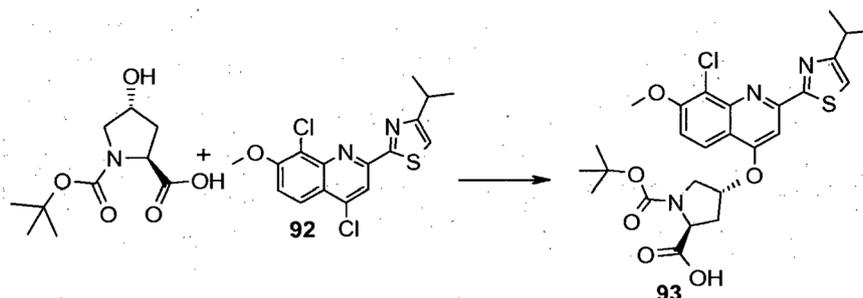
Ejemplo 20: *N*-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**94**).

Etapa A: Síntesis de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**92**).



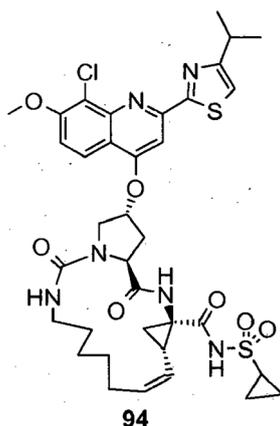
20 Una solución de 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (2,0 g, 5,97 mmol) en POCl₃ (10 ml) se calentó a 85°C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), el pH se ajustó hasta 10 con NaOH al 50% y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 2,05 g (97%) del compuesto del epígrafe **92** como un sólido amarillo: *m/z* = 353 (M+H)⁺.

Etapa B: Síntesis de producto intermedio **93**.



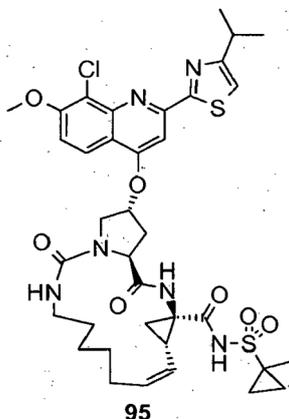
Se añadió bajo nitrógeno NaH (60% en aceite mineral, 679 mg, 17,0 mmol) a una solución de Boc-*trans*-hidroxi-L-prolina-OH (2,0 g, 5,661 mmol) en DMF seca (50 ml). Después de 30 min. a temperatura ambiente, se añadió una solución de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**92**, 1,38 g, 5,94 mmol) en DMF seca y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con HCl diluido hasta pH 2, se extrajo dos veces con AcOEt y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 1:1) para dar 2,35 g (75%) del **93** del epígrafe: *m/z* = 548 (M+H)⁺.

10 Etapa C: Síntesis de *N*-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**94**).



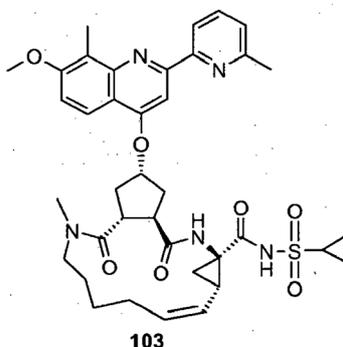
El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del producto intermedio **93** siguiendo el procedimiento (Etapas C-I) presentado para la *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**90**) y para la *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**91**): *m/z* = 771 (M)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,93 (m, 1H), 1,06-1,63 (m, 15H), 1,92 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,20 (m, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 4,0 Hz, 10,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 8,3 Hz, 9,9 Hz, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

Ejemplo 21: *N*-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](1-metilciclopropil)sulfonamida (**95**)



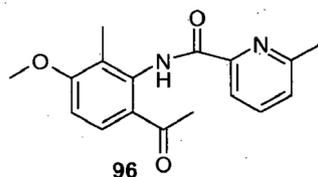
El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del producto intermedio **93** y 1-metil-ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento (Etapas C-I) presentado para la *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)-tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**90**) y para la *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**91**): $m/z = 785 (M)^+$. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,90 (m, 1H), 1,12-1,60 (m, 16H), 1,74 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 4H), 2,51 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,20 (m, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 10,08 (s an, 1H).

Ejemplo 22: {17-[2-(6-Metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (**103**).



15

Etapas A: Síntesis de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-amida de ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico (96).

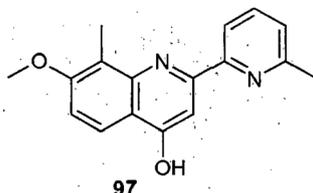


Se disolvió ácido 6-metilpiridínico (1,12g, 8,167 mmol) en DCM seco (100 ml) y se mantuvo sobre un baño de hielo. A continuación, se añadieron 6-acetil-3-metoxi-2-metil-anilina (1,48 g, 8,17 mmol) y piridina (6,6 ml, 0,082 mol) seguido por la adición gota a gota de POCl₃ (1,53 ml, 0,016 mol) a lo largo de 15 minutos. La solución resultante se agitó a -5°C durante 1 h. A continuación, se añadió agua (100 ml) cuidadosamente y, después de 5 min. de agitación, se añadió posteriormente NaOH (40%, 20 ml) gota a gota seguido por la separación de la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

20

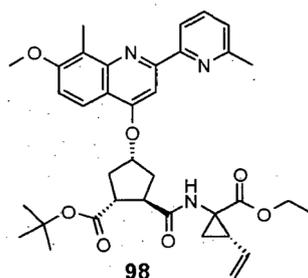
secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/AcOEt, 3:1) para dar el compuesto del epígrafe (2,1 g, 86%): $m/z = 299$ (M+H)⁺.

Etapa B: Síntesis de 4-hidroxi-2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**97**).



5 Se añadieron 2,5 equivalentes de KOH recientemente molido junto con agua (200 μl) a una solución de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-amida de ácido 6-metilpiridina-2-carboxílico (**96**) en piridina (15 ml). La mezcla se calentó mediante irradiación de microondas a 150°C durante 30 min. y a continuación 80-85% de la piridina se evaporó bajo presión reducida. El residuo se vertió sobre hielo y se neutralizó con ácido acético. El precipitado se separó por filtración y a continuación se secó para dar el compuesto del epígrafe (1,8 g, 95%): $m/z = 299$ (M+H)⁺.

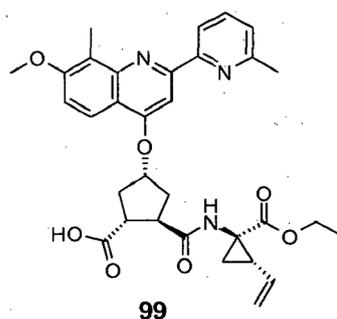
10 Etapa C: Síntesis de éster *terc*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**98**).



15 Una solución de éster *terc*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxyciclopentanocarboxílico (500 mg, 1,5 mmol), preparado como se describe en el documento WO2005/073195, 4-hidroxi-2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**97**, 504 mg, 1,8 mmol) y trifetilfosfina (990 mg, 3,75 mmol) se agitaron en THF seco (40 ml) a 0°C durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota DIAD (0,74 ml, 3,75 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de 0°C a 22°C durante la noche. A continuación, las materias volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 1:0 a 95:5) para dar 1,1 g (88%) del compuesto del epígrafe **98**: $m/z = 630$ (M+H)⁺.

20

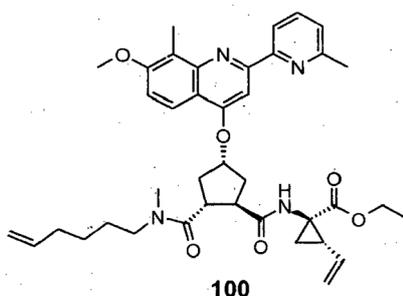
Etapa D: Síntesis de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**99**).



25 Se añadió TFA (24 ml) a temperatura ambiente a una solución de éster *terc*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**98**, 1,1 g, 1,75 mmol) y trietilsilano (510 mg, 2,5 eq.) en CH_2Cl_2 (24 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró

bajo presión reducida y a continuación se coevaporó con tolueno. El residuo se redisolvió en AcOEt y se lavó sucesivamente con una solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, para dar 800 mg (80%) del compuesto del epígrafe **99** (800 mg, 80%): $m/z = 574$ (M+H)⁺.

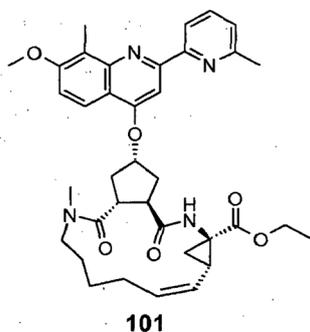
5 Etapa E: Síntesis de éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquino lin-4-iloxi]ciclopentanocarboxilamino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**100**).



10 Una solución de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**99**, 0,77 g, 1,344 mmol), hidrocloreto de *N*-metilhex-5-enilamina (221 mg, 1,95 mmol) y diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,72 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a 0°C bajo una atmósfera inerte. Después de 30 min., se añadió HATU (741 mg, 1,95 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la DMF se evaporó y el residuo se repartió entre AcOEt y una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt 80:20 a 50:50) para dar 735 mg (82%) del compuesto del epígrafe: $m/z = 669$ (M+H)⁺.

15

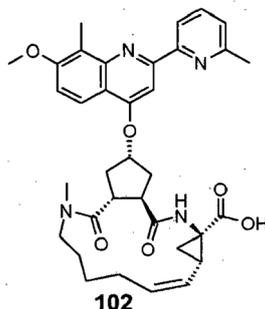
Etapa F: Síntesis de éster etílico de ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**101**).



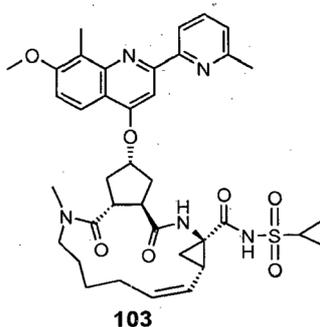
20 Se disolvió éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxil}amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**100**, 250 mg, 0,37 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (250 ml). A continuación, se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la solución durante 30 min. antes de que se añadiera catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (25 mg). La solución resultante se sometió a reflujo durante la noche, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente AcOEt/heptano, 3:7 a 5:5) para dar 139 mg (58%) del compuesto del epígrafe **101**.

25

Etapa G: Síntesis de ácido 17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**102**).

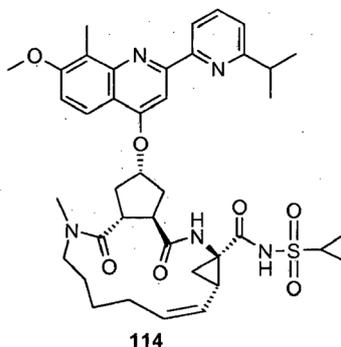


- 5 Se añadió LiOH (0,42 ml, 1M) a una solución de éster etílico de ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**101**, 27 mg, 0,042 mmol) en una mezcla de THF:MeOH:H₂O, 2:1:1 (6 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación el pH se ajustó hasta 6 con ácido acético. La mezcla de reacción, sucesivamente, se diluyó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 17 mg (65%) del compuesto del epígrafe: *m/z* = 613 (M+H)⁺.
- 10 Etapa H: Síntesis de {17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (**103**).

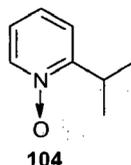


- 15 Una mezcla del ácido ácido 17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**102**, 28 mg, 0,046 mmol) y CDI (15 mg, 0,092 mmol) en THF seco (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h bajo nitrógeno. La activación se controló mediante LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ciclopropilsulfonamida (17 mg, 0,137 mmol). A continuación, se añadió DBU (16 µl, 0,105 mmol) y la reacción se calentó a 55°C. Después de 24 h, el pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta 3 con ácido cítrico (5%). A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre AcOEt y agua. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 17 mg (52%) del compuesto buscado **103**: *m/z* = 716 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 23: {17-[2-(6-Isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (**114**).



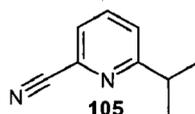
Etapa A: Síntesis de *N*-óxido de 2-isopropilpiridina (**104**).



5

Una mezcla de isopropilpiridina (2,1 g, 17,75 mmol) y *m*-CPBA (5,0 g, 1,3 eq.) en CH₂Cl₂ se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (dos veces el volumen) y, sucesivamente, se lavó con bicarbonato sódico acuoso (dos veces) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 2,0 g (85%) del compuesto del epígrafe **104**.

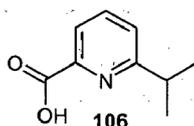
10 Etapa B: Síntesis de 2-ciano-6-isopropilpiridina (**105**).



15

Una mezcla de *N*-óxido de 2-isopropilpiridina (**104**, 1,33 g, 9,7 mmol), cianotrimetilsilano (TMS-CN) (1,42 ml, 1,06 g, 11,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, se añadió cloruro de dietilcarbamoilo (Et₂NCOCl, 1,23 ml, 9,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. Después de 2 días, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (10%) y la agitación se continuó durante 10 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 1,2-dicloroetano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt, 3:1) para dar 1,06 g (74%) del compuesto del epígrafe: *m/z* = 147 (M+H)⁺.

20 Etapa C: Síntesis de ácido 6-isopropilpiridin-2-carboxílico (**106**).

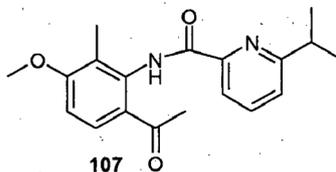


25

Una solución de 2-ciano-6-isopropilpiridina (**105**, 1,06 g, 7,3 mmol) en HCl acuoso al 37% - MeOH (1:2) se calentó hasta reflujo durante la noche. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se vertió en una solución saturada de KOH. La solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. A continuación, sucesivamente, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó hasta 5 mediante la adición de HCl acuoso. La

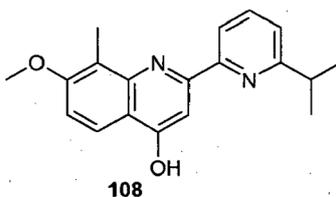
mezcla de reacción resultante, sucesivamente, se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 0,97 g (81%) del compuesto del epígrafe **106**: $m/z = 166$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa D: Síntesis de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida de ácido 6-isopropilpiridin-2-carboxílico (**107**).

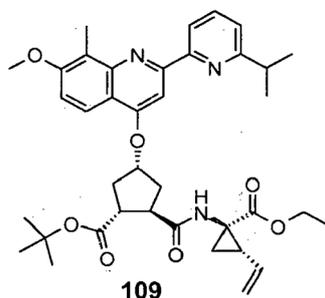


- 5 Se añadió gota a gota POCl_3 (0,88 ml, 9,53 mmol) a -25°C a lo largo de 5 min., bajo nitrógeno, a una solución agitada de ácido 6-isopropilpiridin-2-carboxílico (**106**, 1,43 g, 8,66 mmol) y 6-acetil-3-metoxi-2-metilfenilamina (1,55 g, 8,66 mmol) en piridina seca (70 ml). La solución resultante se agitó a -10°C durante 2,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo 3 veces con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/AcOEt, 3:1) para dar 3,54 g (72%) del compuesto del epígrafe **107**: $m/z = 327$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa E: Síntesis de 4-hidroxi-2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**108**).

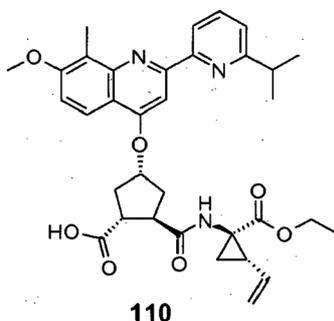


- 15 Se añadieron 2,5 equivalentes de KOH recientemente molido junto con agua (50 μl) a una solución de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida de ácido 6-isopropilpiridin-2-carboxílico (**107**, 0,70 g, 2,14 mmol) en piridina (5 ml). La mezcla se calentó mediante irradiación de microondas a 133°C durante 55 min., a continuación 80-85% de la piridina se evaporó bajo presión reducida. El residuo se vertió sobre hielo y se neutralizó con ácido acético. El precipitado se separó por filtración y a continuación se secó para dar 0,62 g (95%) del compuesto del epígrafe **108** (1,8 g, 95%): $m/z = 309$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 20 Etapa F: Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-ciclopentanocarboxílico (**109**).



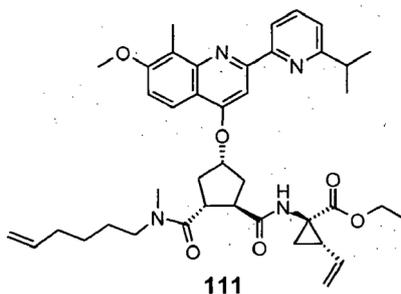
- 25 El compuesto del epígrafe se preparó con un rendimiento aislado de 62% a partir de éster *tert*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentanocarboxílico y 4-hidroxi-2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**108**) siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de éster *tert*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**98**): $m/z = 658$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa G: Síntesis de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**110**)



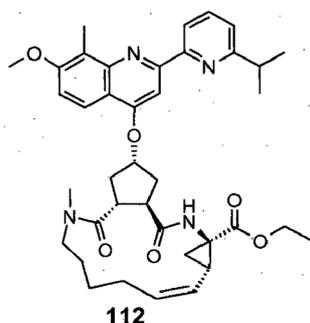
5 Se añadió TFA (5 ml) a temperatura ambiente a una solución de éster *tert*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-piridin-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**109**, 590 mg, 0,90 mmol) y trietilsilano (280 mg, 2,5 eq.) en CH_2Cl_2 (5 ml). Después de 2h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado **110**, que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

10 Etapa H: Síntesis de éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxil}amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**111**)



15 El compuesto del epígrafe **111** se preparó con un rendimiento aislado de 70% a partir de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**110**) siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxil}amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**100**): $m/z = 697$ (M+H)⁺.

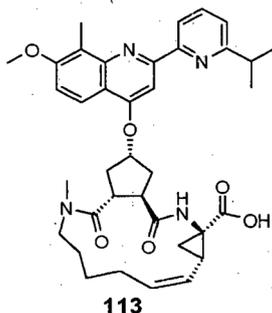
Etapa I: Síntesis de éster etílico de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**112**).



20 Se disolvió éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxil}amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (**111**, 438 mg, 0,50 mmol) en 1,2-dicloroetano seco.

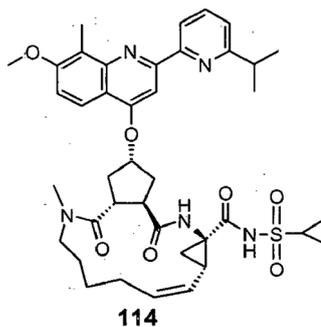
5 A continuación, se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la solución durante 30 min. antes de que se añadiera catalizador de 1ª generación de Hoveyda-Grubbs (15 mg). La solución resultante se sometió a reflujo durante 3 h y a continuación se añadió más catalizador (20 mg). Después de 2 h a reflujo, se añadieron otros 10 mg del catalizador. Después de 12 h a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió separador MP-TMT (Agronaut Technologies Inc.) (~300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El catalizador se descartó mediante filtración sobre gel de sílice (gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1:0 a 98:2) para dar 220 mg (66%) del compuesto del epígrafe **112**: $m/z = 669$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa J: Síntesis de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**113**).



10 Una solución de LiOH (40 mg) en agua (1,5 ml) se añadió a una solución de éster etílico de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**112**, 220 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de MeOH (3 ml) y THF (1 ml). La solución resultante, sucesivamente, se calentó hasta 55°C durante 3 h y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, el pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta pH 6 con ácido acético y se añadió agua (3 ml). La solución resultante se extrajo con CHCl_3 . A continuación, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dar 200 mg (95%) del compuesto del epígrafe **113** como un polvo blanco: $m/z = 641$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

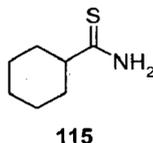
Etapa K: Síntesis de {17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}amida de ácido ciclopropanosulfónico (**114**).



20 Una solución de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**113**, 200 mg, 0,31 mmol), DMAP (76,5 mg, 0,62 mmol) y EDC (151 mg, 0,78 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (la activación del ácido se controló mediante LC-MS). A continuación, se añadió ciclopropilsulfonamida (191 mg, 1,56 mmol), seguido por DBU (228 μl , 1,56 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se neutralizó con ácido acético y se evaporó. El residuo se redisolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 90 mg (39%) del compuesto del epígrafe **114**: $m/z = 744$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

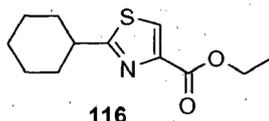
Ejemplo 24: (6S)-{17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}amida de ácido ciclopropanosulfónico (**123**) y (6R)-{17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}amida de ácido ciclopropanosulfónico (**124**).

5 Etapa A: Síntesis de amida de ácido ciclohexanocarbotioico (**115**).



Se añadió pentasulfuro de fósforo (9,0 g, 200 mmol) en tres porciones a lo largo de 5 h a una suspensión de ciclohexanocarboxamida (10 g, 78,6 mmol) en éter dietílico (300 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se filtró. Las aguas madres se evaporaron para dar 5,5 g (49%) del compuesto del epígrafe **115**.

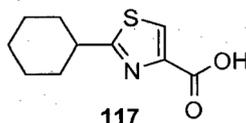
10 Etapa B: Síntesis de éster etílico de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**116**).



Una solución de amida de ácido ciclohexanocarbotioico (**115**, 5,5 g, 38,3 mmol) y 3-bromopiruvato de etilo (90%, 8,3 g, 38,3 mmol) en THF (200 ml) se calentó hasta reflujo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de heptano/AcOEt, 90:10 a 75:25) para proporcionar 6,8 g (74%) del compuesto del epígrafe **116** como un líquido transparente.

15

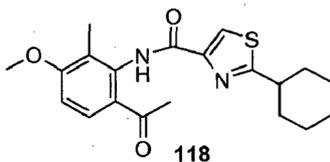
Etapa C: Síntesis de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**117**).



Se añadió LiOH 1 M (50 ml a una solución de éster etílico de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**116**, 6,8 g, 28,5 mmol) en agua. La solución se mantuvo a temperatura ambiente y se controló mediante LC-MS. Cuando se completó la hidrólisis, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido miriático y se extrajo con acetato de etilo y éter dietílico. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 5,0 g (83%) del compuesto del epígrafe **117**: *m/z* = 212 (M+H)⁺.

20

Etapa D: Síntesis de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**118**).

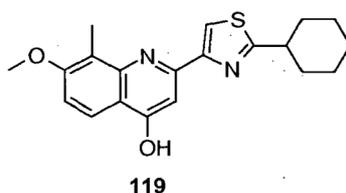


Se añadió gota a gota POCl₃ (1,4 ml, 14,9 mmol), a -35°C a lo largo de 5 min. a una solución agitada de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**117**, 1,5 g, 7,1 mmol) y 2-acetil-5-metoxi-6-metilnilina (1,27 g, 7,1 mmol) en piridina seca (40 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción, sucesivamente, se calentó hasta temperatura ambiente durante 2,5 h, se evaporó y se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 2,6 g (95%) del compuesto del epígrafe **118**: *m/z* = 373 (M+H)⁺.

25

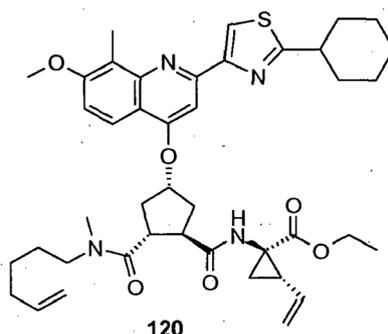
30

Etapa E: Síntesis de 2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**119**).



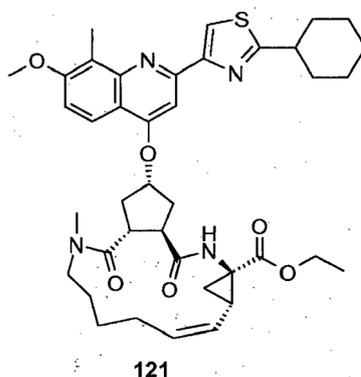
Se añadió KOH recientemente molido (2 mmol, 112 mg) a una solución de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida de ácido 2-ciclohexil-tiazol-4-carboxílico (**118**, 373 mg, 2 mmol) en piridina (20 ml). La mezcla se dividió en varias
5 partidas y cada partida se calentó individualmente mediante irradiación de microondas a 150°C durante 30 min. A continuación, las diferentes partidas se combinaron y la piridina se evaporó. El residuo se trató con ácido cítrico acuoso para dar una suspensión, que posteriormente se diluyó con un pequeño volumen de EtOH y a continuación se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía en columna (gradiente de CH₂Cl₂:MeOH, 1:0 a 93:7) para dar 1,8 g (72,5%) del compuesto del epígrafe **119** como un polvo blanco: *m/z* = 355 (M+H)⁺.

Etapa F: Síntesis de éster etílico de ácido 1-[[4-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentanocarbonil]amino]-2-vinilciclo-propanocarboxílico (**120**).



El compuesto del epígrafe **120** se preparó con un rendimiento de 42% a partir de éster etílico de ácido 1- [[4-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-ciclopentanocarbonil]amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico (**120**) siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de éster etílico de ácido
15 1-[[2-(hex-5-enilmetil-carbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarbonil]amino]-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (**111**): *m/z* = 743 (M+H)⁺.

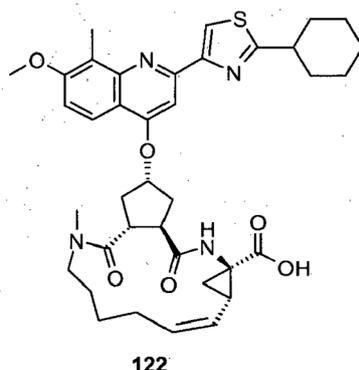
Etapa G: Síntesis de éster etílico de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**121**).



El compuesto del epígrafe **121** se preparó con un rendimiento de 50% a partir de éster *terc*-butílico de ácido 2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**119**) y éster *terc*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentanocarboxílico siguiendo el procedimiento presentado para la preparación

de éster etílico de ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**101**): $m/z = 715$ (M+H)⁺.

Etapa H: Síntesis de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**122**).



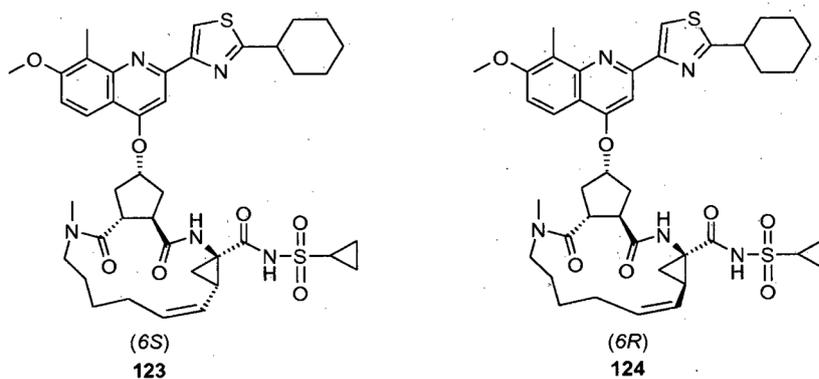
5

Una solución acuosa de LiOH (1M, 5 ml) se añadió a una solución de éster etílico de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**121**) en MeOH (10 ml), THF (20 ml) y agua (5 ml). La solución resultante se agitó a 50°C durante 19 h. A continuación, el pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta 6 con ácido miriático (3 M, 1,7 ml). La solución resultante se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/AcOH, 74:25:1) para dar 273 mg (95%) del compuesto del epígrafe **122** como un polvo blanco: $m/z = 687$ (M+H)⁺.

10

Etapa I: Síntesis de (6S)-{17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carbonil}amida de ácido ciclopropanosulfónico (**123**) y (6R)-{17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carbonil}amida de ácido ciclopropanosulfónico (**124**).

15

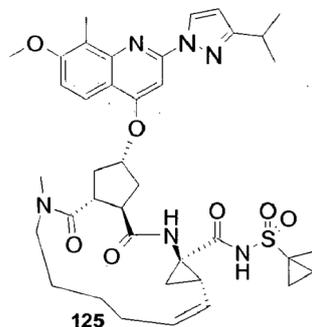


20

Una solución de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**122**, 173 mg, 0,25 mmol) y CDI (81 mg, 0,5 mmol) en THF (7,5 ml) se calentó hasta reflujo durante 2 h (la activación del ácido se controló mediante LC-MS). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron sucesivamente ciclopropilsulfonamida (91 mg, 0,75 mmol) y DBU (8 µl, 0,575 mmol). Después de 12 h, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético, se evaporó. El residuo se redisolvió en agua y acetonitrilo y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa para dar 21 mg (11%) del compuesto del epígrafe (**123**, primer isómero): $m/z = 790$ (M+H)⁺ y 35 mg (18%) del segundo isómero **124**: $m/z = 790$ (M+H)⁺.

25

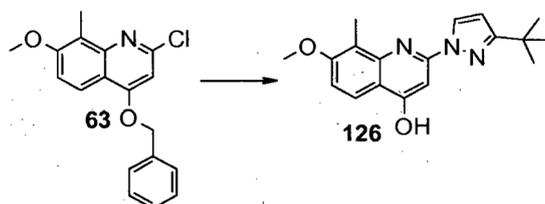
Ejemplo 25: Preparación de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil][1-(metil)ciclopropil]sulfonamida (**125**).



5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**) y 1-metilciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 747$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,79-0,92 (m, 2H), 1,20-2,03 (m, 19H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,52-2,64 (m, 5H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (td, $J = 13,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,30-5,47 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,9 (s an, 1H).

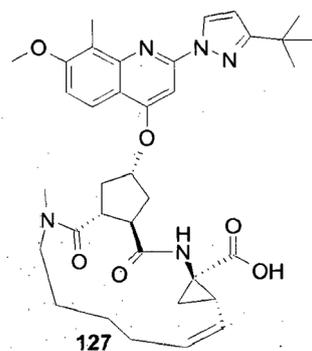
Ejemplo 26: Preparación de ácido 17-[2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**127**).

15 Etapa 1: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**126**).



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**) y 3-*tert*-butilpirazol siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**): $m/z = 312$ (M+H)⁺.

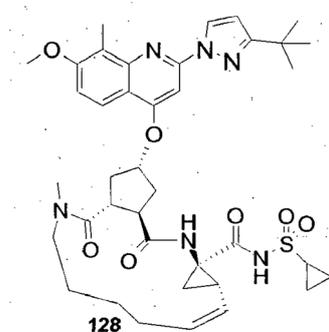
20 Etapa 2: Síntesis de ácido 17-[2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-il-oxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**127**).



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**126**) y el producto intermedio **26** siguiendo el procedimiento (Etapa D-F) presentado para la preparación de ácido 17-[7-

metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**): $m/z = 644$ (M+H)⁺.

Ejemplo 27: Preparación de *N*-[17-[2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**128**).



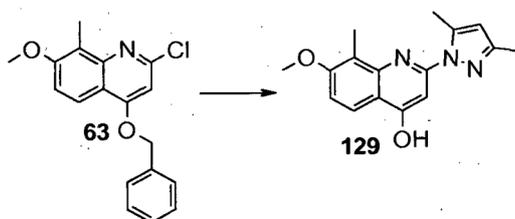
5

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de ácido 17-[2-(3-*tert*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**127**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 747$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,95-1,12 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 2H), 1,31-1,55 (m, 11H), 1,63-2,05 (m, 4H), 2,20-2,55 (m, 9H), 2,80-2,98 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,36-3,47 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,26-5,46 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,42 (s an, 1H), 7,13 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,9 (s an, 1H).

10

15 Ejemplo 28: Preparación de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**130**).

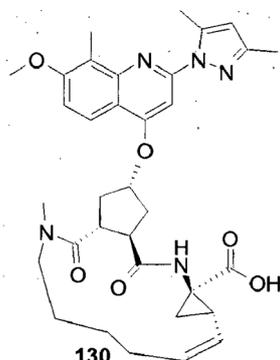
Etapla 1: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**129**).



20

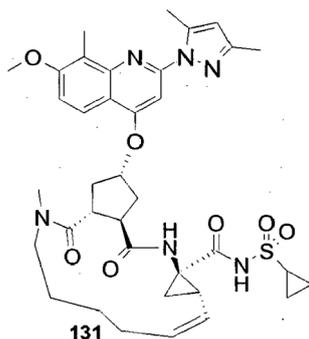
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**) y 3,5-dimetilpirazol siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**): $m/z = 284$ (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**130**).



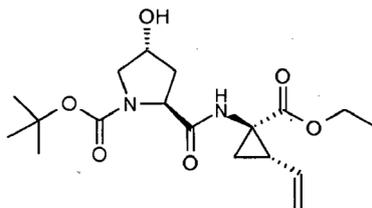
- 5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**129**) y el producto intermedio **26** siguiendo el procedimiento (Etapa D-F) presentado para la preparación de ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**): $m/z = 616$ (M+H)⁺.

Ejemplo 29: Preparación de *N*-[17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**131**).



- 10 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**130**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento presentado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 719$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,70-0,96 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 5H), 1,4-1,55 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,99-5,1 (m, 1H), 5,21-5,33 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 10,80 (s an, 1H).

- 20 Ejemplo 30

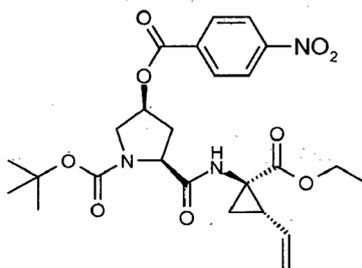


Éster *tert*-butilico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (**132**)

Prolina protegida con Boc (4 g, 17,3 mmol), HATU (6,9 g, 18,2 mmol) y éster etílico de ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico preparado como se describe en el documento WO03/099274 (3,5 g, 18,3 mmol) se

5 disolvieron en DMF (60 ml) y se enfriaron hasta 0° sobre un baño de hielo. Se añadió diisopropiletamina (DIPEA) (6 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió diclorometano (~80 ml) y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso, ácido cítrico, agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter → metanol al 7% en éter) dio el compuesto del epígrafe puro (6,13 g, 96%).

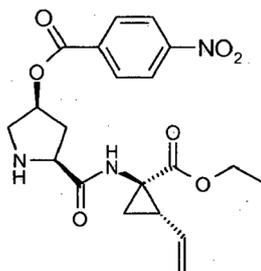
Ejemplo 31



Éster *tert*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-nitro-benzoiloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (**133**)

10 El compuesto **132** (6,13 g, 16,6 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (4,17 g, 25 mmol) y PPh₃ (6,55 g, 25 mmol) se disolvieron en THF (130 ml). La solución se enfrió hasta ~0° y se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (5,1 g, 25 mmol). A continuación, el enfriamiento se retiró y la mezcla se dejó durante la noche en condiciones ambiente. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso (60 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (pentano-éter, 2:1 → pentano-éter, 1:2 → metanol al 2% en éter) dio el compuesto del epígrafe puro (6,2 g, 72%).

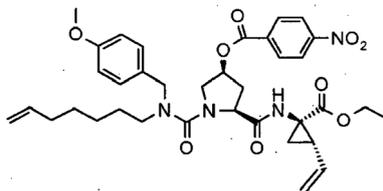
Ejemplo 32



Éster 5-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ílico de ácido 4-nitrobenzoico (**134**)

20 El compuesto **133** (6,2 g, 12 mmol) se disolvió en una mezcla enfriada con hielo de ácido trifluorometanosulfónico al 33% en diclorometano. A continuación, el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante ~1,5 h. El disolvente se evaporó y se añadió carbonato sódico 0,25 M y la mezcla se extrajo con diclorometano. La evaporación dio el compuesto del epígrafe (4,8 g, 95%) como un polvo amarillento.

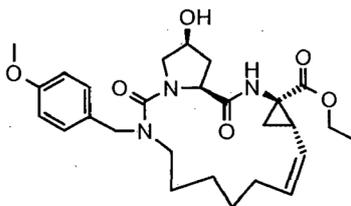
Ejemplo 33



Éster 5-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-1-[hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-carbamoil]-pirrolidin-3-ílico de ácido 4-nitrobenzoico (**135**)

- 5 Se añadieron NaHCO_3 (1 cucharada) y fosgeno en tolueno (1,93 M, 11,5 ml, 22 mmol) a una solución de compuesto **134** (4,5 g, 10,8 mmol) en THF (160 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación 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 la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía de desarrollo rápido en columna sobre gel de sílice (EtOAc:tolueno 25:75 \rightarrow 40:60) dio el compuesto del epígrafe (6,59 g, 90%) como un jarabe pardo claro.

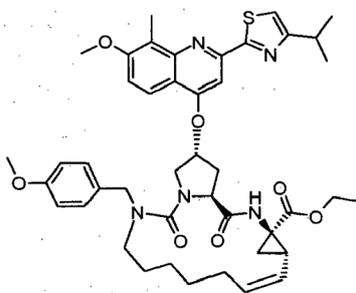
Ejemplo 34



- 15 Éster etílico de ácido 18-hidroxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**136**)

- El compuesto **135** (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 catalizador de Hoveyda-Grubbs (II) (50 mg, 5 mol%) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó y el éster en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), metanol (50 ml) y agua (50 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C sobre un baño de hielo. Se añadió hidróxido de litio acuoso (20 ml, 1M) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. A continuación, el volumen se dobló con agua y la mezcla se acidificó con ácido acético. La extracción (diclorometano) seguida por cromatografía de desarrollo rápido (metanol 1 \rightarrow 5% en éter) dio el compuesto del epígrafe puro (450 mg, 61%). MS (M+H)⁺ 500.

Ejemplo 35

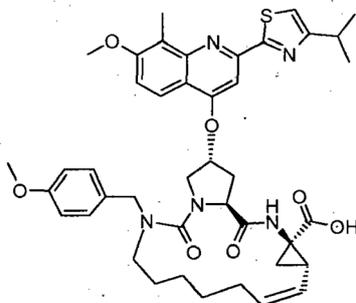


- 25 Éster etílico de ácido 18-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**137**)

El alcohol **136** (230 mg, 0,460 mmol), el quinolinol **36** (218 mg, 0,690 mmol) y trifetilfosfina (182 mg, 0,690 mmol) se disolvieron en THF seco y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota DIAD (130 μl , 0,690 mmol) a la

solución agitada a 0°C durante 30 minutos, después de los cuales se dejó que la solución alcanzara temperatura ambiente y posteriormente se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna (tolueno/acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del epígrafe (366 mg) (M+H)⁺ calc.: 796,4; encontrado: 796,7.

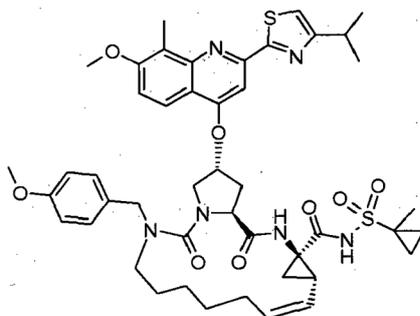
5 Ejemplo 36



Ácido 18-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-14-(4-metoxibencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**138**)

10 El éster etílico **137** (366 mg, 0,460 mmol) se disolvió en THF/MeOH/H₂O 2:1:1 (30 ml) y se añadió gota a gota a temperatura ambiente durante 5 minutos LiOH 1 M (4,6 ml, 4,40 mmol), después de lo cual la solución se agitó durante la noche. La mezcla se acidificó hasta pH 3-4 mediante la adición de ácido cítrico sólido y los disolventes orgánicos se evaporaron. La fase acuosa se diluyó con salmuera (50 ml) y a continuación se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera y posteriormente se secó, se filtró y se concentró. A continuación, el material en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna (acetato de etilo/metanol 7:1) para dar el compuesto del epígrafe (212 mg, 60%). (M+H)⁺ calc: 768,3; encontrado: 768,7.

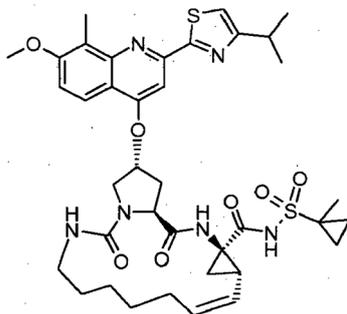
Ejemplo 37



20 [18-[2-(4-Isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida de ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (**139**)

Se añadió EDC (69 mg, 0,359 mmol) al ácido **138** (212 mg, 0,276 mmol) disuelto en diclorometano (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 7 horas, la TLC y la LC-MS indicaron la conversión completa de la materia prima en la oxazolidinona correspondiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, después de lo cual la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadieron ciclopropilmetilsulfonamida (53 mg, 0,394 mmol) y DBU (78 µl, 0,525 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 10% y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna (tolueno/acetato de etilo 1:1, 1:2, acetato de etilo, acetato de etilo/metanol 9:1) para dar el compuesto del epígrafe (108 mg, 44%) como un sólido incoloro. Pureza por LC-MS: > 95%. (M+H)⁺ calc.: 885,4; encontrado: 885,7.

Ejemplo 38

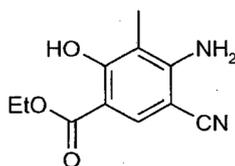


{18-[2-(4-Isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{*4,6*}]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida de ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico (**140**)

- 5 Se añadieron trietilsilano (38 μ l, 0,240 mmol) y TFA (9 ml) al compuesto **139** (106 mg, 0,120 mmol) disuelto en diclorometano (18 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron y se coevaporaron tres veces con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna (tolueno/acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del epígrafe (73 mg, 80%) como un sólido ligeramente amarillo. Pureza por LC-MS: >95%. (M+H)⁺ calc: 765,3; encontrado: 765,7.

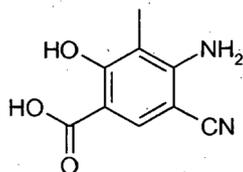
Ejemplo 39: Ruta alternativa para la preparación del compuesto **34**

Etapa A: Síntesis de éster etílico de ácido 4-amino-5-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (**141**)



- 15 Se añadió acetato de etilpropionilo (25 g, 0,17 mol) a una solución de etóxido sódico (1,3 l) (recientemente preparado mediante la adición de sodio metálico (7,9 g, 0,35 mol) a etanol (1,3 l)) a 0°C y la solución se agitó a TA durante 1 h. Se añadió etoximetilmalononitrilo (21 g, 0,17 mol) a TA a la solución anterior y la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se neutralizó hasta pH = 7 mediante la adición de HCl 1,5 N y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua (100 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío a 50°C para dar el producto en bruto (27 g). El sólido en bruto se lavó con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo, lo que dio el compuesto del epígrafe puro (22,5 g, 59%). TLC: EtOAc/ éter de petróleo, 3:7, R_f = 0,4

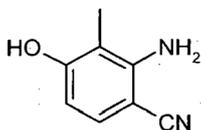
Etapa B: Síntesis de ácido 4-amino-5-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (**142**)



- 25 Se añadió el compuesto **74** (22 g, 0,1 mol) a TA a una solución de LiOH x H₂O (8,4 g, 0,2 mol) en etanol/agua (1:1, 300 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, el residuo obtenido se diluyó con agua (100 ml), se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (1:1, 2 x 200 ml). La capa acuosa se separó, se acidificó hasta pH = 5 usando HCl 1,5 N y el producto sólido obtenido se separó por filtración. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 300 ml), se secó y se concentró para

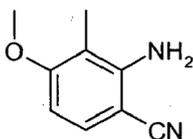
dar más producto. Los productos combinados se lavaron con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo para dar el compuesto del epígrafe puro (19 g, > 95%). TLC: MeOH/cloroformo, 1:4, $R_f = 0,2$

Etapa C: Síntesis de 2-amino-4-hidroxi-3-metilbenzonitrilo (**143**)



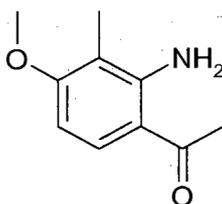
- 5 Una mezcla del compuesto **75** (19 g, 0,1 mol) en quinolina (50 ml) se calentó hasta 170°C durante 2 h (hasta que cesaba la efervescencia). La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se añadió solución acuosa de NaOH (1 M, 500 ml) seguido por éter de petróleo (500 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se lavó adicionalmente con éter de petróleo (2 x 300 ml) para retirar la quinolina completamente. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N hasta pH = 5, el sólido se separó por filtración y se secó bajo vacío. El sólido obtenido se lavó adicionalmente con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo para dar el compuesto del epígrafe puro (12 g, 82%). TLC: EtOAc/éter de petróleo, 3:7, $R_f = 0,35$

Etapa D: Síntesis de 2-amino-4-metoxi-3-metilbenzonitrilo (**144**)



- 15 Una mezcla del compuesto **76** (12 g, 0,08 mol), K_2CO_3 (11 g, 0,08 mol) en DMF seca (200 ml) se agitó durante 15 min. a TA. Se añadió a esto MeI (13,6 g, 0,096 mol) y la mezcla se agitó durante 4 h a RT. La mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml), se extrajo con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para dar un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con éter de petróleo para dar el compuesto del epígrafe puro (12 g, 93%). TLC: éter de petróleo/EtOAc, 7:3, $R_f = 0,4$

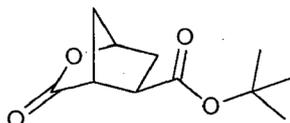
20 Etapa E: Síntesis de 1-(2-amino-4-metoxi-3-metil-fenil)-etanona (**34**)



- 25 Se añadió gota a gota a 0°C MeMgBr en éter dietílico (3 M, 100 ml, 0,296 mol) a una solución del compuesto **77** (12 g, 0,074 mol) en THF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y a continuación a 55°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se desactivó con HCl 1,5 N enfriado con hielo hasta que cesó la efervescencia (pH = 6). La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un sólido pardo. El sólido en bruto se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se añadió éter de petróleo (150 ml) y se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice para retirar impurezas coloreadas y se concentró. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo, lo que dio el compuesto del epígrafe puro (9 g, 68%) como un sólido amarillo. TLC: éter de petróleo/ EtOAc, 7:3, $R_f = 0,4$.

Ejemplo 40:

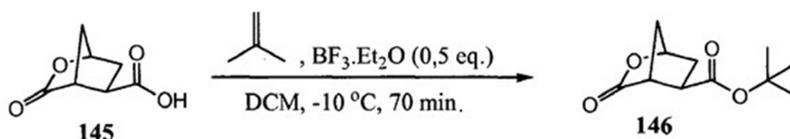
Síntesis de éster *tert*-butilico de ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2.1]heptano-5-carboxílico (**146**)



5 Se añadieron DMAP (14 mg, 0,115 mmol) y Boc_2O (252 mg, 1,44 mmol) a una solución agitada de **145** (180 mg, 1,15 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 bajo una atmósfera inerte de argón a 0°C . Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna (gradiente de tolueno/acetato de etilo 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1), lo que dio el compuesto del epígrafe (124 mg, 51%) como cristales blancos.

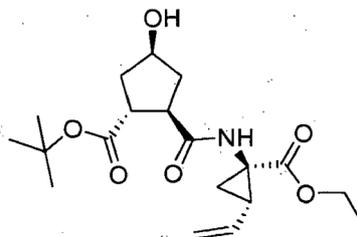
10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1,45 (s, 9H), 1,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,10-2,19 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 4,99 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CD_3OD) δ 27,1, 33,0, 37,7, 40,8, 46,1, 81,1, 81,6, 172,0, 177,7.

Método alternativo para la preparación del compuesto **146**



15 El compuesto **145** (13,9 g, 89 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml) y a continuación se enfrió hasta aproximadamente -10°C bajo nitrógeno. A continuación, se burbujeó isobutileno en la solución hasta que el volumen total se hubo incrementado hasta aproximadamente 250 ml, lo que dio una solución turbia. Se añadió $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (5,6 ml, 44,5 mmol, 0,5 eq.) y la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente -10°C bajo nitrógeno. Después de 10 min., se obtuvo una solución transparente. La reacción se controló mediante TLC (EtOAc-tolueno 3:2 acidificados con una pocas gotas de ácido acético y hexano-EtOAc 4:1, tiñendo con solución básica de permanganato). A los 70 min., solo quedaban pequeñas cantidades del **145** y se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml) a la mezcla de reacción, que a continuación se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 150 ml), a continuación se secó con sulfito sódico, se filtró y el residuo se evaporó hasta un residuo oleoso. Al añadir hexano al residuo, el producto precipitó. La adición de más hexano y el calentamiento hasta reflujo dieron una solución transparente en la que cristalizó el producto. Los cristales se recogieron mediante filtración y se lavaron con hexano (ta) y a continuación se secaron al aire 72 h dando agujas incoloras (12,45 g, 58,7 mmol, 66%).

Síntesis de (1*R*,2*R*,4*S*)-2-((1*R*,2*S*)-Éster *tert*-butilico de ácido 1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxílico (**147**)



30 El compuesto **146** (56 mg, 0,264 mmol) se disolvió en dioxano/agua 1:1 (5 ml) y la mezcla se enfrió hasta 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 los cuales la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se evaporó y coevaporó con tolueno. El residuo cristalino se disolvió en DMF (5 ml) y se añadieron hidrocloreto de (1*R*,2*S*)-éster etílico de ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,313 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (138 μl , 0,792 mmol) y la solución se enfrió hasta 0°C . Se añadió HATU (120 mg, 0,316 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 0°C y durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se evaporó y se extrajo con EtOAc, se lavó con

salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna (tolueno/EtOAc 1:1) produjo el compuesto del epígrafe (86 mg, 89%) como un aceite incoloro. El aceite proporcionado se cristalizó en acetato de etilo-hexano.

Ejemplo 41: Actividad de los compuestos de fórmula (I)

5 Ensayo con replicones

Se examinó la actividad de los compuestos de fórmula (I) en la inhibición de la replicación de ARN de VHC en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) exhibían actividad contra replicones de VHC funcionales en un cultivo celular. Los ensayos celulares se basaron en una construcción de expresión bicistrónica, según se describió por Lohmann y cols. (1999) *Science* vol. 285 pp. 110-113 con modificaciones descritas por Krieger y cols. (2001) *Journal of Virology* 75: 4614-4624, en una estrategia de cribado de múltiples objetivos. En esencia, el método fue como sigue.

El ensayo utilizó la línea celular establemente transfectada Huh-7 luc/neo (en lo sucesivo denominada Huh-Luc). Esta línea celular aloja un ARN que codifica una construcción de expresión bicistrónica que comprende las regiones NS3-NSSB naturales de VHC tipo 1b traducidas de un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES, por sus siglas en inglés) del virus de la encefalomiocarditis (VEMC), precedido por una porción indicadora (luciferasa de FfL) y una porción marcadora seleccionable (neo^R, neomicina fosfotransferasa). La construcción está limitada por NTR (regiones no traducidas, por sus siglas en inglés) 5' y 3' procedentes de VHC tipo 1b. El cultivo continuado de las células con replicones en presencia de G418 (neo^R) depende de la replicación del ARN de VHC. Las células con replicones establemente transfectadas que expresan ARN de VHC, que se replica autónomamente y hasta altos niveles, codificando entre otras cosas luciferasa, se usan para cribar los compuestos antivirales.

Las células con replicones se sembraron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de prueba y referencia que se añadieron en diversas concentraciones. Después de una incubación de tres días, se midió la replicación de VHC al ensayar la actividad de luciferasa (usando sustratos y reactivos de ensayo de luciferasa estándar y un generador de imágenes de microplacas de velocidad ultraalta ViewLuxTM de Perkin Elmer). Las células con replicones en los cultivos de referencia tienen una alta expresión de luciferasa en ausencia de un inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa se controló sobre las células Huh-Luc, permitiendo una curva de dosis-respuesta para cada compuesto de prueba. A continuación, se calcularon los valores de EC₅₀, valor que representa la cantidad del compuesto requerida para disminuir en 50% el nivel de actividad de luciferasa detectada o, más específicamente, la capacidad del ARN del replicón de VHC genéticamente conectado para replicarse.

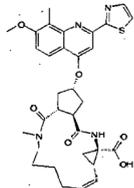
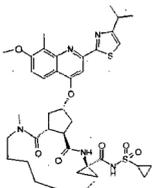
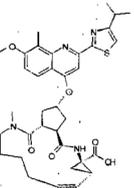
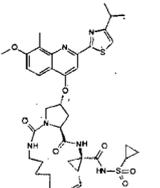
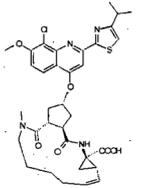
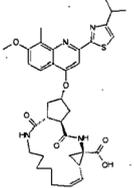
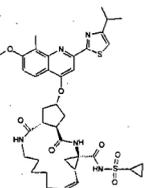
Ensayo de inhibición

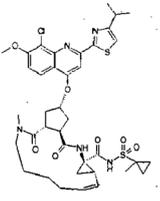
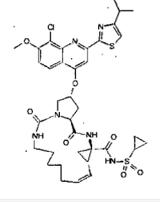
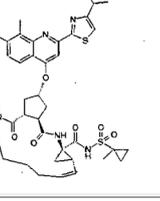
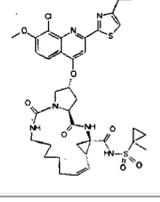
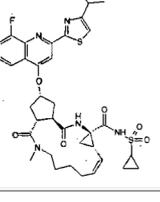
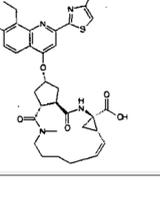
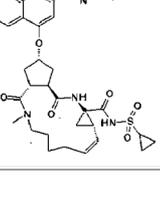
El objetivo de este ensayo in vitro fue medir la inhibición de complejos de NS3/4A proteasa de VHC por los compuestos de la presente invención. Este ensayo proporciona una indicación de cuán eficaces serían los compuestos de la presente invención en la inhibición de la actividad proteolítica de NS3/4A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

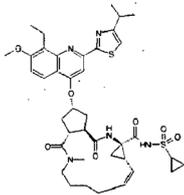
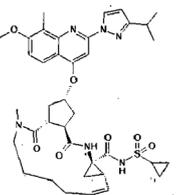
La inhibición de la enzima NS3 proteasa del virus de la hepatitis C de longitud completa se midió esencialmente como se describió en Poliakov, 2002 *Prot Expression & Purification* 25 363 371. En resumen, la hidrólisis de un sustrato depsipeptídico, Ac-DED(Edans)EEAbuq[OO]ASK(Dabcyl)-NH₂ (AnaSpec, San José, EE. UU. de A.), se midió espectrofluorométricamente en presencia de un cofactor peptídico, KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Universidad de Uppsala, Suecia). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. La enzima (1 nM) se incubó en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 10 mM, glicerol al 40%, n-octil-D-glucósido al 0,1%, con cofactor e inhibidor de NS4A 25 μM a 30°C durante 10 min., después de los cuales la reacción se inició mediante la adición de sustrato 0,5 μM. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, se sometieron a ultrasonidos durante 30 s y se sometieron a turbulencia. Las soluciones se almacenaron -20°C entre medidas.

La concentración final de DMSO en la muestra de ensayo se ajustó hasta 3,3%. La velocidad de hidrólisis se corrigió para efectos de filtro internos según los procedimientos publicados [Liu, 1999 *Analytical Biochemistry* 267 331-335]. Los valores de K_i se estimaron mediante análisis de regresión no lineal (GraFit, Eritacus Software, Staines, MX, Reino Unido), usando un modelo para la inhibición competitiva y un valor fijo para K_m (0,15 μM). Se realizaron un mínimo de dos repeticiones para todas las medidas.

La siguiente Tabla 1 lista compuestos que se prepararon según uno cualquiera de los ejemplos anteriores. Las actividades de los compuestos probados también se presentan en la Tabla 1.

Compuesto nº	estructura	EC ₅₀ (µM) Ensayo de replicones	Ki (µM) Ensayo enzimático
29		10	-
47		0,00618	0,00050
46		0,91	-
91		8,54 x 10 ⁻³	5,00 x 10 ⁻⁵
55		0,36743075	5,00 x 10 ⁻³
81		10	1
82		8,321539	9,40 x 10 ⁻³

Compuesto nº	estructura	EC ₅₀ (µM) Ensayo de replicones	Ki (µM) Ensayo enzimático
57		1,87 x 10 ⁻³	3,00 x 10 ⁻⁴
94		3,26 x 10 ⁻³	1,00 x 10 ⁻⁴
48		2,33 x 10 ⁻³	2,50 x 10 ⁻⁴
95		4,04 x 10 ⁻³	1,00 x 10 ⁻⁴
75		5,75 x 10 ⁻²	-
71		10	-
103		6,30 x 10 ⁻³	-

Compuesto nº	estructura	EC ₅₀ (µM) Ensayo de replicones	Ki (µM) Ensayo enzimático
72		6,60 x 10 ⁻²	-
66		0,0036	-

Ejemplo 32: Efectos en vivo de ritonavir sobre la farmacocinética del compuesto nº 47 en la rata

Se investigaron la farmacocinética oral del compuesto nº 47 en ratas Sprague-Dawley macho y hembra después de una sola dosis de 10 mg/kg, usando una formulación en PEG400 al 50%/agua, y la influencia de "reforzar" con 10 mg/kg de ritonavir.

Cuatro ratas Sprague-Dawley (SD) macho y cuatro hembra (peso corporal aprox. 200-250 g) se dividieron aleatoriamente en 2 grupos de 2 machos y hembras cada uno (reforzados y no reforzados) basándose en el peso corporal. El peso de los animales individuales no difería demasiado de la media del grupo. Los animales se mantuvieron en ayunas poco antes de la prueba. Se dejó agua de bebida disponible a voluntad.

Las ratas del grupo no reforzado recibieron una sola dosis oral de 10 mg/kg del compuesto nº 47, formulado como 3 mg/ml de PEG400 al 50%/agua a pH 8. Las ratas del grupo reforzado recibieron una sola dosis oral de ritonavir, aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación oral individual con 10 mg/kg de compuesto nº 47. Las formulaciones farmacológicas se administraron mediante una sonda oral

Se recogió una muestra de sangre de 0,5 ml de cada rata 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h y 8 h después de la dosificación. Las concentraciones plasmáticas se determinaron usando HPLC-MS. Los resultados se muestran en la tabla 2 posteriormente, expresados como cambio en número de veces en el parámetro farmacocinético del grupo reforzado en comparación con el grupo no reforzado.

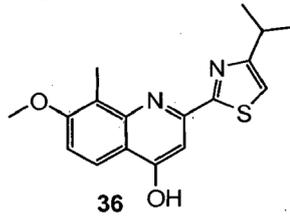
Tabla 2

	parámetro farmacocinético	ritonavir
Compuesto nº 47	C _{máx}	2,2
	AUC	2,5

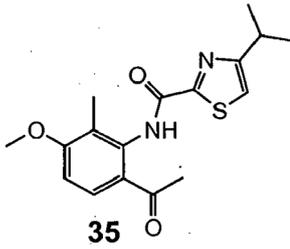
Estos resultados demuestran que el ritonavir mejora sustancialmente la farmacocinética del compuesto nº 47 en la rata, con exposiciones globales expresadas como un AUC que se incrementa en más de dos veces.

REIVINDICACIONES

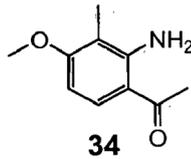
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



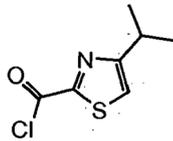
que comprende el cierre de anillo y la deshidratación de un compuesto de fórmula



5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (35) se prepara al acoplar un compuesto de fórmula



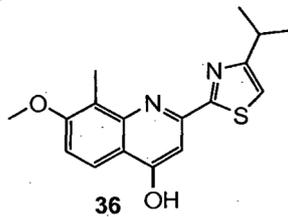
con un compuesto que tiene la fórmula



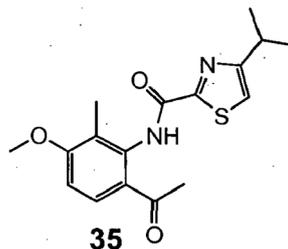
10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la función hidroxilo en el compuesto de fórmula (36) se convierte en un grupo de salida.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el grupo de salida es un halógeno o un grupo arilsulfonilo.

5. Un compuesto de fórmula

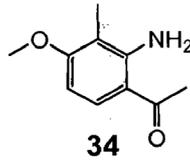


6. Un compuesto de fórmula

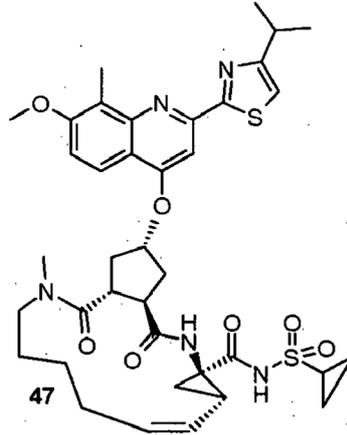


20

7. Un compuesto de fórmula



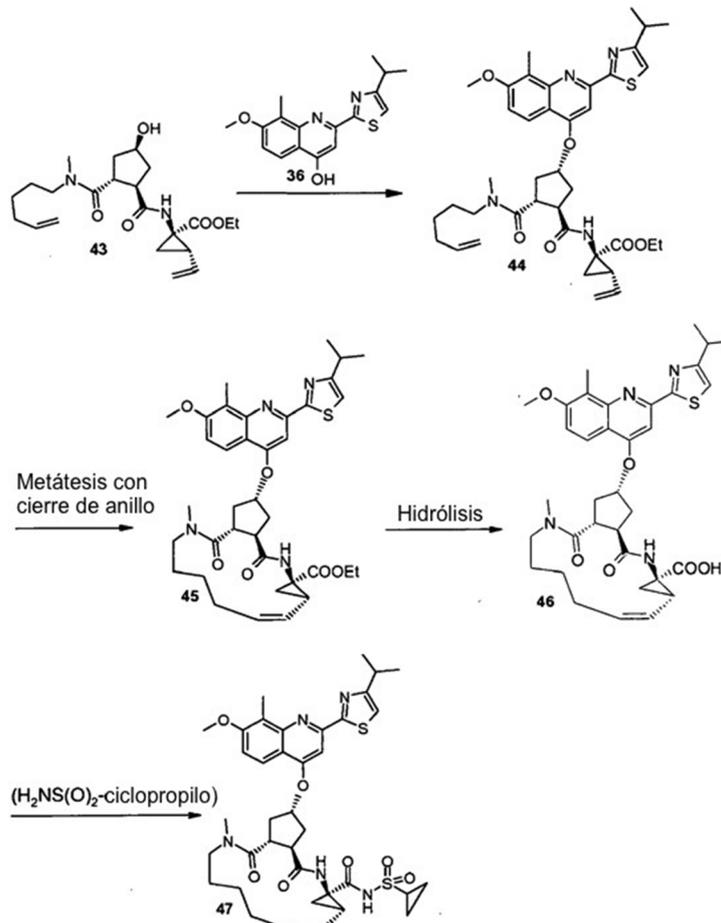
8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



5

o un N-óxido, una sal o un estereoisómero del mismo, procedimiento que comprende un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, seguido por conversión a partir del mismo.

10 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que la conversión comprende las siguientes etapas:



15

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto 43 se prepara según en siguiente esquema:

