(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 359 938**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 245/04 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06778069 .2**
(96) Fecha de presentación : **28.07.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1919898**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

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

(30) Prioridad: **29.07.2005 EP 05107070**
03.02.2006 EP 06101279

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

(73) Titular/es: **TIBOTEC PHARMACEUTICALS**
Eastgate Village Eastgate Little Island
CO Cork, IE
MEDIVIR AB.

(72) Inventor/es:
Raboisson, Pierre Jean-Marie Bernard;
De Kock, Herman Augustinus;
Simmen, Kenneth Alan;
Jönsson, Carl Erik Daniel;
Nilsson, Karl Magnus;
Rosenquist, Åsa Annica Kristina;
Samuelsson, Bengt Bertil;
Antonov, Dmitry;
Salvador Odén, Lourdes;
Ayesa Álvarez, Susana y
Classon, Björn Olof

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos del virus de la hepatitis C.

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibidora sobre la replicación del virus de la hepatitis C (HCV). La misma concierne adicionalmente a composiciones que comprenden estos compuestos como ingredientes activos y a procesos para la preparación de estos compuestos y 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. HCV es un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* en el género *hepacivirus*, y está estrechamente relacionado con el género *flavivirus*, que incluye cierto número de virus implicados en enfermedades humanas, tales como virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia de *pestivirus* animales, que incluye el virus de la diarrea viral de los bovinos (BVDV). HCV es un virus de RNA monocatenario de sentido positivo, con un genoma de aproximadamente 9.600 bases. El genoma comprende regiones no traducidas tanto 5' como 3' que adoptan estructuras de RNA secundarias, y un marco de lectura abierta central que codifica una sola poliproteína de alrededor de 3010-3030 aminoácidos. La poliproteína codifica 10 productos génicos que son generados a partir de la poliproteína precursora por una serie orquestada de escisiones endoproteolíticas co- y post-traduccionales mediadas por proteasas tanto del hospedador como del virus. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína central de la nucleocápsida, y dos glicoproteínas E1 y E2 de la envoltura. Las proteínas no estructurales (NS) codifican ciertas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa), así como proteínas de función desconocida. La replicación del genoma viral está mediada por una RNA-polimerasa dependiente de RNA, codificada por una proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la función de polimerasa, se ha demostrado que las funciones de helicasa y proteasa virales, codificadas ambas en la proteína bifuncional NS3, son esenciales para la replicación del RNA de HCV. Además de la serina-proteasa NS3, HCV codifica también una metaloproteinasa en la región NS2.

Después de la infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrollan hepatitis crónica dado que el HCV se replica preferentemente en los hepatocitos pero no es directamente citopático. En particular, la falta de una respuesta enérgica de los linfocitos T y la alta propensión del virus a mutar parecen promover una tasa elevada de infección crónica. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis hepática que conduce a su vez a cirrosis, enfermedad hepática de etapa final, y HCC (carcinoma hepatocelular), convirtiéndola en la causa principal de los trasplantes de hígado.

Existen 6 genotipos principales de HCV y más de 50 subtipos, que están distribuidos geográficamente de modo diferente. El HCV tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y los Estados Unidos. La gran heterogeneidad genética del HCV tiene implicaciones diagnósticas y clínicas importantes, explicando quizás las dificultades en el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a la terapia.

La transmisión del HCV puede ocurrir por contacto con sangre o productos de sangre contaminados, por ejemplo después de transfusiones de sangre o uso de drogas intravenosas. La introducción de tests de diagnóstico utilizados en la selección de sangre ha conducido a una tendencia decreciente en la incidencia del HCV post-transfusión. Sin embargo, dada la lenta progresión a la enfermedad hepática de etapa final, las infecciones existentes continuarán presentando una carga médica y económica importante durante décadas.

Las terapias actuales del HCV están basadas en interferón alfa (IFN-α) (pegilado) en combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación proporciona una respuesta virológica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados por los virus del genotipo 1 y aproximadamente 80% de los infectados por los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia limitada sobre el HCV tipo 1, esta terapia de combinación tiene efectos secundarios importantes y es deficientemente tolerada en muchos pacientes. Los efectos secundarios principales incluyen síntomas parecidos a la gripe, anormalidades hematológicas, y síntomas neuropsiquiátricos. Por tanto, existe necesidad de tratamientos más eficaces, cómodos y mejor tolerados.

Recientemente, dos inhibidores peptidomiméticos de la proteasa del HCV han ganado atención como candidatos clínicos, a saber BILN-2061 descrito en WO00/59929 y VX-950 descrito en WO03/87092. Cierto número de inhibidores similares de la proteasa de HCV han sido descritos también en la bibliografía académica y de patentes. Se ha puesto ya de manifiesto que la administración sostenida de BILN-2061 o VX-950 selecciona mutantes de HCV que son resistentes al fármaco respectivo, denominados mutantes de escape de fármaco. Estos mutantes de escape de fármaco tienen mutaciones características en el genoma de la proteasa del HCV, particularmente D168V, D168A y/o A156S. De acuerdo con ello, se requieren fármacos adicionales con patrones de resistencia diferentes que proporcionen opciones de tratamiento a los pacientes que fallan, y es probable que la terapia de combinación con fármacos múltiples sea la norma en el futuro, incluso para tratamiento de primera línea.

La experiencia con fármacos del HIV, y en particular con los inhibidores de la proteasa de HIV, ha puesto de manifiesto ulteriormente que la farmacocinética subóptima y los regímenes de dosificación complejos dan rápidamente como resultado fallos de cumplimiento inadvertidos. Esto significa, a su vez, que la concentración valle de 24 horas (concentración mínima en plasma) para los fármacos respectivos en un régimen de HIV cae frecuentemente por debajo del umbral CI_{90} o DE_{90} durante largas partes del día. Se considera que un nivel valle de 24 horas de al menos la CI_{50}, y más realísticamente, la CI_{90} o DE_{90}, es esencial para ralentizar el desarrollo de mutantes de escape de fármaco.

La consecución de la farmacocinética y el metabolismo de los fármacos necesarios para permitir tales niveles valle constituyen un reto difícil para el diseño de fármacos. La fuerte naturaleza peptidomimética de los inhibidores de la proteasa de HCV de la técnica anterior, con enlaces peptídicos múltiples, plantea dificultades farmacocinéticas para regímenes de dosificación eficaces.

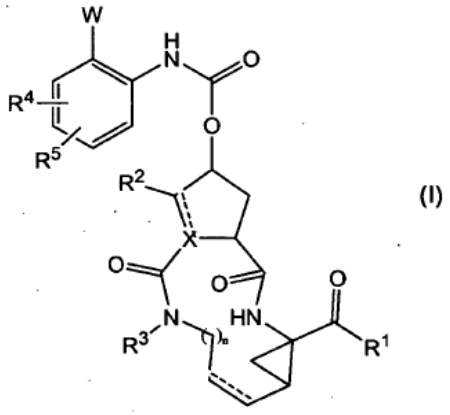
Existe necesidad de inhibidores de HCV que puedan resolver las desventajas de la terapia actual del HCV tales como efectos secundarios, eficacia limitada, aparición de resistencia, y fallos de cumplimiento.

WO05/037214 se refiere a ácidos carboxílicos macrocíclicos y acilsulfonamidas como inhibidores de la replicación del HCV, así como composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C y métodos de tratamiento de la fibrosis hepática.

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

Adicionalmente, 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 están fácilmente disponibles por procedimientos de síntesis conocidos en la técnica.

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



(I)

y los *N*-óxidos, sales, y estereoisómeros de la misma, en donde cada línea de trazos (representada por - - - - -) representa un enlace doble opcional;

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

R^1 es $-OR^6$, $-NH-SO_2R^7$;

R^2 es hidrógeno, y donde **X** es C o CH, **R^2** puede ser también C_{1-6}alquilo;

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

n es 3, 4, 5 ó 6;

R^4 y **R^5**, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alcoxicarbonilo, amino, azido, mercapto, C_{1-6}alquiltio, polihaloC_{1-6}alquilo, arilo o Het;

W es arilo o Het;

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

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

arilo, como grupo o parte de un grupo, es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o di-C_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, C_{3-7}cicloalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C_{1-6}alquil-piperazinilo, 4-C_{1-6}alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C_{1-6}alquilo;

Het, como grupo o parte de un grupo, es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, hidroxi, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o di-C_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, C_{3-7}cicloalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C_{1-6}alquil-piperazinilo, 4-C_{1-6}alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C_{1-6}alquilo.

La invención se refiere adicionalmente a métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, sales de adición y formas estereoquímicamente isómeras de la misma, sus compuestos intermedios, y el uso de los compuestos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, y formas estereoquímicamente isómeras de la misma, para uso como medicamento. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente para administración a un individuo que padece infección de HCV. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente con otros agentes anti-HCV.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I), o un *N*-óxido, sal de adición, o formas estereoquímicamente isómeras de la misma, para la fabricación de un medicamento para inhibición de la replicación del HCV. O bien, la descripción se refiere a un método de inhibición de la replicación del HCV 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, sal de adición, o formas estereoquímicamente isómeras de la misma.

Como se utilizan en lo anterior y en lo sucesivo, se aplican las definiciones siguientes a no ser que se indique otra cosa.

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

El término "polihaloC_{1-6}alquilo", como grupo o parte de un grupo, v.g. en polihaloC_{1-6}alcoxi, se define como C_{1-6}alquilo mono- o polihalo-sustituido, en particular C_{1-6}alquilo sustituido con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más átomos de halógeno, tal como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo. Se incluyen también grupos perfluoroC_{1-6}alquilo, que son grupos C_{1-6}alquilo en los cuales todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, v.g. pentafluoroetilo. En el caso en que más de un átomo de halógeno está unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloC_{1-6}alquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en esta memoria, "C_{1-4}alquilo", como 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; "C_{1-6}alquilo" abarca radicales C_{1-4}alquilo y los homólogos superiores de los mismos que tienen 5 ó 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-pentilo, y análogos. De interés entre los grupos C_{1-6}alquilo, es C_{1-4}alquilo.

El término "C_{2-6}alquenilo", como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un enlace doble, 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 análogos. Entre los grupos C_{2-6}alquenilo presenta interés C_{2-4}alquenilo.

El término "C_{2-6}alquinilo", como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un enlace triple, 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 análogos. De interés entre los grupos C_{2-6}alquinilo es C_{2-4}alquinilo.

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

C_{1-6}alcanodiílo define radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiílo, 1,4-butanodiílo, 1,2-propanodiílo, 2,3-butanodiílo, 1,5-pentanodiílo, 1,6-hexanodiílo y análogos. De interés entre C_{1-6}alcanodiílo es C_{1-4}alcanodiílo.

C_{1-6al}coxi significa C_{1-6}alquiloxi en donde C_{1-6}alquilo es como se define arriba.

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

El radical Het es un heterociclo como se especifica en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. Ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazinolilo, isotiazinolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (con inclusión de 1, 2, 3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo y análogos. De interés entre los radicales Het son aquéllos que son insaturados, en particular aquéllos que tienen un carácter aromático. De interés adicional son aquellos radicales Het que tienen uno o dos nitrógenos.

Cada uno de los radicales Het o W mencionados en este párrafo y en los siguientes pueden estar sustituidos opcionalmente con el número y clase 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 o W mencionados en este párrafo y en los siguientes pueden estar sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes hidroxi. Tales anillos sustituidos con hidroxi pueden existir como sus formas tautómeras que llevan grupos ceto. Por ejemplo, un resto 3-hidroxipiridazina puede encontrarse en su forma tautómera 2*H*-piridazin-3-ona. Donde Het es piperazinilo, el mismo está sustituido preferiblemente en su posición 4 por un sustituyente enlazado al nitrógeno 4 con un átomo de carbono, v.g. 4-C_{1-6}alquilo, 4-polihaloC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{3-7}cicloalquilo.

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

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

Debe indicarse que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden ser cualesquiera en dicho resto con tal que el mismo sea químicamente estable.

Los radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles a no ser que se indique otra cosa. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

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

Siempre que se utilizan más adelante en esta memoria, debe entenderse que el término "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o términos similares, incluye los compuestos de fórmula (I), cada uno y cualquiera de los subgrupos de los mismos, 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) especificados en esta memoria, así como los *N*-óxidos, sales, y las posibles formas estereoisómeras de los mismos. Otra realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, así como las sales como las posibles formas estereoisómeras de la misma.

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

Con referencia a los casos en que se utiliza (*R*) o (*S*) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral dentro de un sustituyente, la designación se hace teniendo en consideración el compuesto total y no el sustituyente aisladamente considerado.

A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mixtura de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, que puede poseer dicho compuesto. Dicha mixtura 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 mezclados unos con otros, deben considerarse abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios que se mencionan en esta memoria se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereoisómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, el término "estereoisoméramente puro" concierne a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso de estereoisómero de al menos 80% (es decir como mínimo 90% de un isómero y como máximo 10% del otro u otros isómeros posibles) hasta un exceso de estereoisómero de 100% (es decir 100% de un isómero y nada del otro u otros); de modo más particular, compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso de estereoisómero de 90% hasta 100%, de modo aún más particular que tienen un exceso de estereoisómero de 94% hasta 100% y de modo muy particular que tienen un exceso de estereoisómero de 97% hasta 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoisómeramente puro" deben interpre-

tarse de manera similar, pero haciendo referencia entonces al exceso enantiomérico, y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mixtura en cuestión.

Formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención pueden obtenerse por aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros por cristalización selectiva de sus sales diastereoisómeras con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. En estos métodos se emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse separadamente por métodos convencionales. Métodos físicos de separación apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, v.g. cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos y los compuestos intermedios utilizados en la preparación de los mismos, no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta. Una persona experta en la técnica puede determinar la configuración absoluta de tales compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

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

Debe entenderse también que la presente descripción incluye profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco", como se utiliza a lo largo de este texto, significa los derivados farmacológicamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, tales que el producto resultante de la biotransformación *in vivo* del derivado es el fármaco activo como se define en los compuestos de fórmula (I). La referencia por Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15) que describe profármacos se incorpora generalmente por la presente. Los profármacos tienen preferiblemente excelente solubilidad en agua, biodisponibilidad incrementada y son metabolizados fácilmente en los inhibidores activos *in vivo*. Los profármacos de un compuesto de la presente invención pueden prepararse por modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de tal modo que las modificaciones se escinden, sea por manipulación de rutina o *in vivo*, para dar el compuesto paterno.

Se prefieren profármacos éster farmacéuticamente aceptables que son hidrolizables *in vivo* y se derivan de aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo hidroxi o un grupo carboxilo. Un éster hidrolizable *in vivo* es un éster que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol paterno. Esteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen C_{1-6}alcoximetil-ésteres, por ejemplo metoximetilo, C_{1-6}alcanoiloximetil-ésteres, por ejemplo pivaloiloximetilo, ftalidil-ésteres, C_{3-8}cicloalcoxicarboniloxiC_{1-6}alquil-ésteres, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil-ésteres, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y C_{1-6}alcoxicarboniloxietil-ésteres, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, que pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres fosfato y α-aciloxialquil-éteres y compuestos afines que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para dar el grupo hidroxi paterno. Ejemplos de α-aciloxialquil-éteres incluyen acetoxi-metoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres alquil-carbonato), dialquilcarbamoílo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoílo (para dar carbamatos), dialquilamino-acetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoílo incluyen morfolino y piperazino enlazados a través de un átomo de nitrógeno del anillo por un grupo metileno a la posición 3 o 4 del anillo benzoílo.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las cuales el contra-ion es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar uso también, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Debe entenderse que las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido y base terapéuticamente activas y no tóxicas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con un ácido apropiado de este tipo. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhí-

drico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos afines; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los 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 los ácidos afines.

Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido pueden convertirse también en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales apropiadas con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogas, sales con bases orgánicas, v.g. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos.

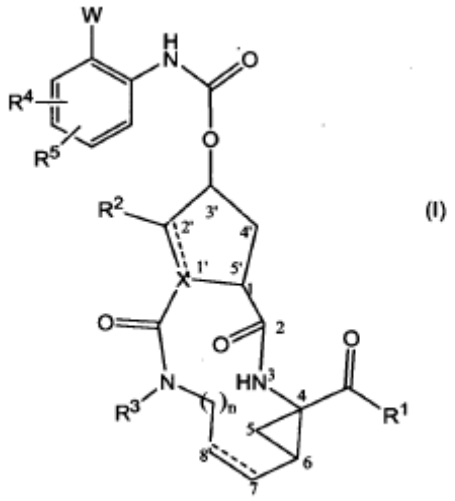
El término sal de adición, como se utiliza anteriormente en esta memoria, comprende también los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos. Dichos solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y análogos.

El término "amina cuaternaria", como se utiliza anteriormente en esta memoria, define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, v.g. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Pueden utilizarse también otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles satisfactorios, tales como alquil-trifluorometanosulfonatos, alquil-metanosulfonatos y alquil-p-toluenosulfonatos. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones de carga opuesta farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse utilizando resinas cambiadoras de iones. Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para formar el denominado *N*-óxido.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de fijación de metales, propiedades quelantes o propiedades formadoras de complejos, y por consiguiente pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Debe entenderse que dichos derivados metalados de los compuestos de fórmula (I) están incluidos dentro del alcance de la presente descripción.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Dichas formas, aunque no se indican específicamente en la fórmula anterior, deben considerarse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Como se ha mencionado arriba, los compuestos de fórmula (I) tienen varios centros asimétricos. Con objeto de hacer referencia más eficientemente a cada uno de estos centros asimétricos, se utilizará el sistema de numeración que se indica en la fórmula estructural siguiente:

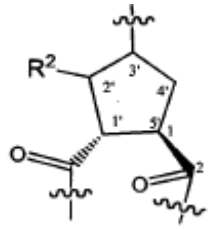


(I)

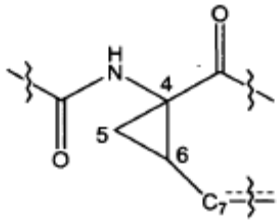
Los centros asimétricos están presentes en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo, así como en el átomo de carbono 3' del anillo de 5 miembros, el átomo de carbono 2' cuando el sustituyente R^2 es C_{1-6}alquilo, y en el átomo de carbono 1' cuando X es CH. Cada uno de estos centros asimétricos puede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

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

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

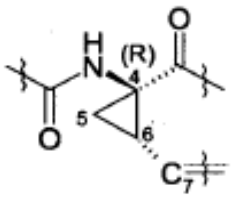


Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo como se representa en el fragmento estructural siguiente:

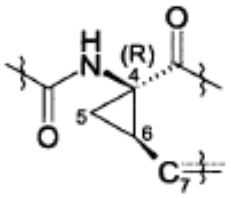


en donde C_7 representa el carbono de la posición 7 y los carbonos de la posición 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo de ciclopropano.

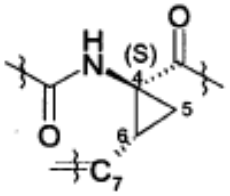
A pesar de otros posibles centros asimétricos en otros segmentos de los compuestos de fórmula (I), la presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mixturas de diastereoisómeros, tales como los diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) en los cuales el carbono de la posición 7 tiene la configuración syn respecto al carbonilo o syn respecto a la amida como se muestra a continuación:



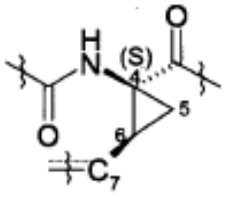
C7 syn respecto a carbonilo



C7 syn respecto a amida



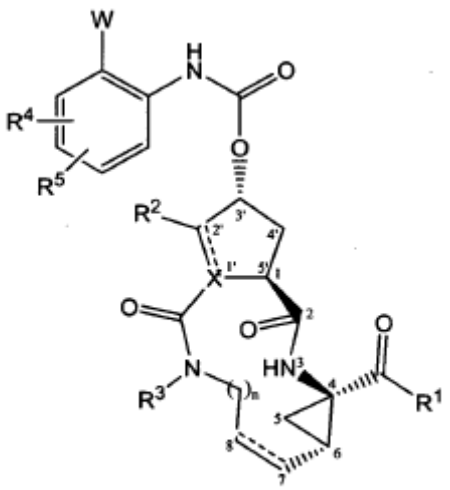
C7 syn respecto a carbonilo



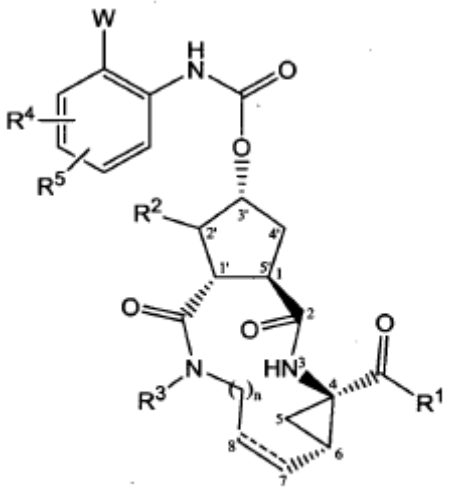
C7 syn respecto a amida

Una realización concierne a compuestos de fórmula (I) en donde el carbono de la posición 7 tiene la configuración syn respecto al carbonilo. Otra realización concierne a compuestos de fórmula (I) en donde la configuración en el carbono de la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) son aquéllos en los cuales el carbono de la posición 7 tiene la configuración syn respecto al carbonilo y en donde la configuración en el átomo de carbono de la posición 4 es R.

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



(I-a)



(I-b)

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

(a) R^2 es hidrógeno;

(b) X es nitrógeno;

(c) está presente un enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8.

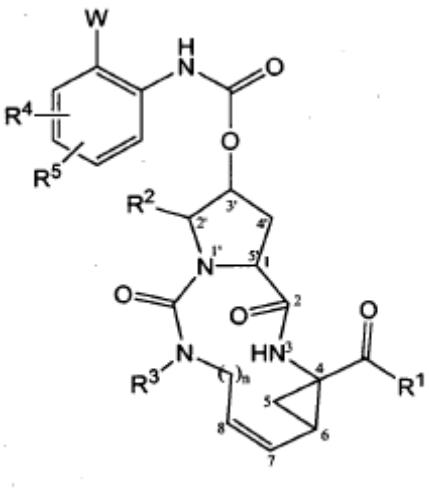
Una realización de la presente invención concierne a compuestos de fórmula (I) o de las fórmulas (I-a), (I-b), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), en donde se aplican una o más de las condiciones siguientes:

(a) R^2 es hidrógeno;

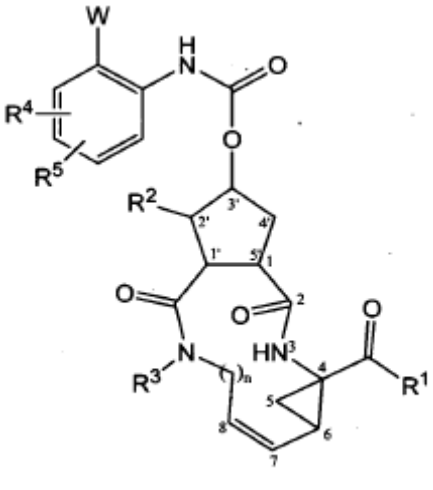
(b) X es CH;

(c) está presente un enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8.

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



(I-c)

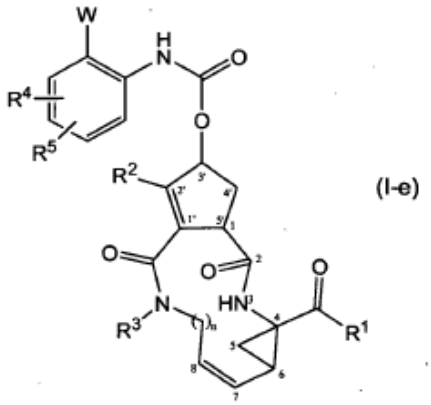


(I-d)

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

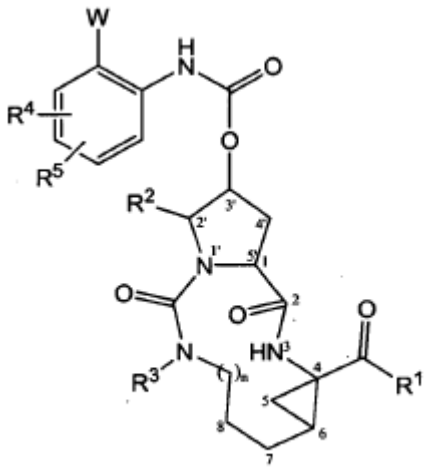
El enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8 en los compuestos de fórmula (I), o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), puede encontrarse en una configuración cis o *trans*. Preferiblemente, el enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8 está en configuración cis, como se representa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

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

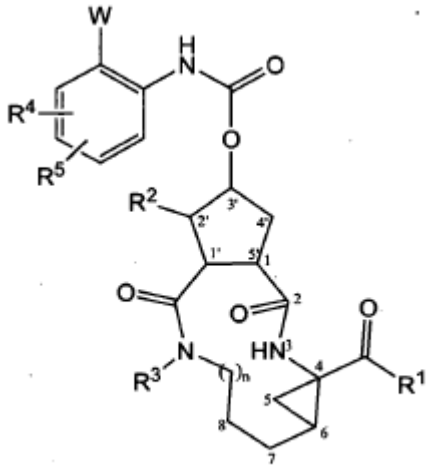


(I-e)

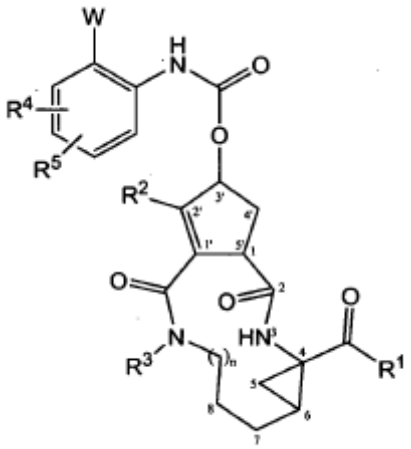
Otro subgrupo particular adicional de compuestos de fórmula (I) son los representados por las fórmulas estructurales siguientes:



(I-f)



(I-g)



(I-h)

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

En (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y (I-h), en caso aplicable, **X, W, n, R^1, R^2, R^3, R^4** y **R^5** son como se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria.

Se comprenderá que los subgrupos arriba definidos de compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), así como cualesquier otro subgrupo definido en esta memoria, debe considerarse que comprenden también cualesquiera profármacos, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras de tales compuestos.

Cuando n es 2, el resto -CH_2- delimitado por "n" corresponde a etanodiílo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 3, el resto -CH_2- delimitado por "n" corresponde a propanodiílo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 4, el resto -CH_2- delimitado por "n" corresponde a butanodiílo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 5, el resto -CH_2- delimitado por "n" corresponde a pentanodiílo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 6, el resto -CH_2- delimitado por "n" corresponde a hexanodiílo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los cuales n es 4 ó 5.

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

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

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

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

Realizaciones adicionales de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es -$NHS(=O)_2R^7$, en particular en donde R^7 es ciclopropilo sustituido con C_{1-4}alquilo, 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 donde R^1 es -$NHS(=O)_2R^7$, en particular en donde R^7 es 1-metilciclopropilo.

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

(a) R^2 es hidrógeno;

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

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

(a) X es N, C (estando unido X por un enlace doble) o CH (estando unido X por un enlace simple) y R^2 es hidrógeno;

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

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

(a) R^3 es hidrógeno;

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

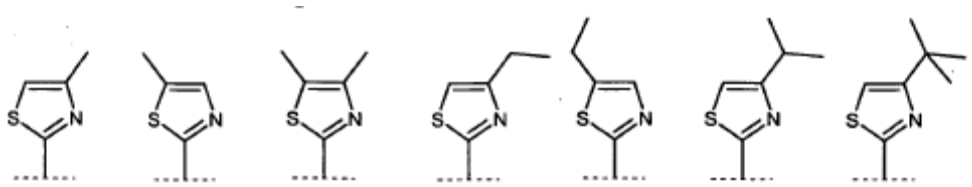
(c) R^3 es C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo.

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

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde W es fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o morfolinilo; sustituidos todos ellos opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de los mencionados en relación con arilo y Het en las definiciones de los compuestos de fórmula (I), o de cualquiera de los subgrupos de los mismos.

Otros subgrupos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde W es fenilo, naftilo (en particular naf-1-ilo, o naf-2-ilo), pirrolilo (en particular pirrol-1-ilo), piridilo (en particular 3-piridilo), pirimidinilo (en particular pirimidin-4-ilo), piridazinilo (en particular piridazin-3-ilo y piridazin-2-ilo), 6-oxo-piridazin-1-ilo, triazolilo (en particular 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, de modo más particular 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo (en particular tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo9, pirazolilo (en particular pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo), imidazolilo (en particular imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo), tiazolilo (en particular tiazol-2-ilo), pirrolidinilo (en particular pirrolidin-1-ilo), piperidinilo (en particular piperidin-1-ilo), piperazinilo (en particular 1-piperazinilo), 4-C_{1-6}alquilpiperazinilo (en particular 4-C_{1-6}alquilpiperazin-1-ilo, de modo más particular 4-metil-piperazin-1-ilo), furanilo (en particular furan-2-ilo), tienilo (en particular tien-3-ilo), morfolinilo (en particular morfolin-4-ilo); sustituidos opcionalmente todos ellos con uno o dos sustituyentes seleccionados de C_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alquilo, o C_{1-6}alcoxicarbonilo.

Subgrupos adicionales de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde W es tiazol-2-ilo sustituido con uno o dos C_{1-6}alquilo, tales como metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo. Subgrupos preferidos de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados en esta memoria, en donde W se selecciona de las estructuras siguientes:



Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^4 y R^5, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halo, nitro, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alcoxicarbonilo, C_{1-6}alquiltio, polihaloC_{1-6}alquilo, ciano, arilo o Het.

Realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde R^4 y R^5, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halo, nitro, carboxilo, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metiltio, etiltio, isopropiltio, *terc*-butiltio, trifluorometilo o ciano.

Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en donde uno de R^4 y R^5 es hidrógeno.

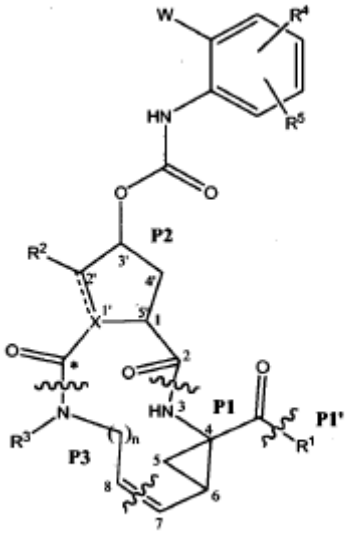
Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde uno de R^4 y R^5 es halo (en particular fluoro, trifluorometilo o C_{1-6}alquilo (en particular metilo). Otras realizaciones preferidas son aquéllas en las cuales uno de R^4 y R^5 es halo (en particular fluoro), trifluorometilo o metilo, y el otro de R^4 y R^5 es hidrógeno.

Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde uno de R^4 y R^5 se encuentra en posición para con respecto al grupo W. Realizaciones preferidas adicionales son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en donde uno de R^4 y R^5 es halo (en particular fluoro), trifluorometilo o metilo, y se encuentra en posición para con respecto al grupo W; el otro de R^4 y R^5 puede ser como se define arriba o puede ser hidrógeno.

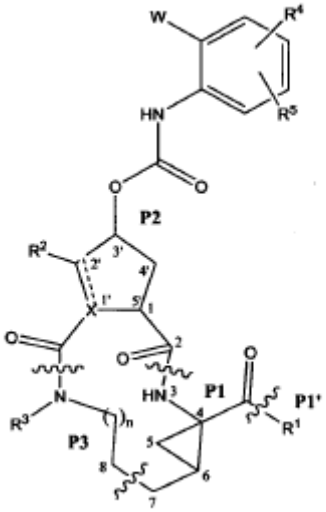
Los compuestos de fórmula (I) están constituidos por tres bloques de construcción P1, P2, P3. El bloque de construcción P1 contiene adicionalmente una cola P1'. El grupo carbonilo marcado con un asterisco en el compuesto (I-c) siguiente puede formar parte del bloque de construcción P2 o del bloque de construcción P3. Por razones de química, el bloque de construcción P2 de los compuestos de fórmula (I) en donde X es C, incorpora el grupo carbonilo unido a la posición 1'.

El enlace de los bloques de construcción P1 con P2, P2 con P3, y P1 con P1' (cuando R^1 es -NH-SO_2R^7) implica formación de un enlace amida. El enlace de los bloques P1 y P3 implica formación de enlace doble. El enlace de los bloques de construcción P1, P2 y P3 para preparar los compuestos (I-i) o (I-j) puede realizarse en cualquier secuencia dada. Uno de los pasos implica una ciclación, como resultado de la cual se forma el macrociclo.

Se representan a continuación compuestos (I-i) que son compuestos de fórmula (I) en la cual los átomos de carbono C7 y C8 están unidos por un enlace doble, y compuestos (I-j) que son compuestos de fórmula (I) en la cual los átomos de carbono C7 y C8 están unidos por un enlace simple. Los compuestos de fórmula (I-j) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I-i) por reducción del enlace doble en el macrociclo:



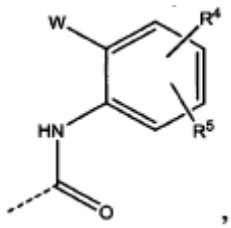
(I-i)



(I-j)

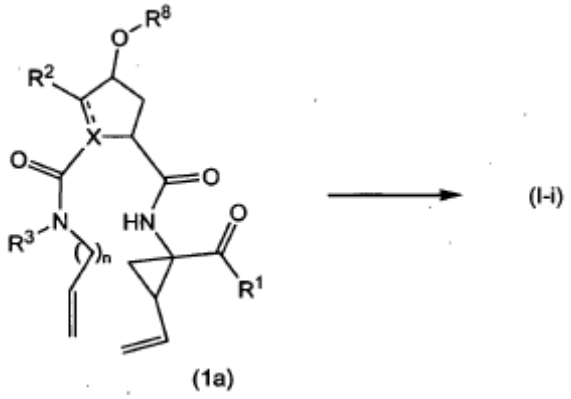
Debe entenderse que los procedimientos de síntesis descritos más adelante en esta memoria son aplicables tanto para los racematos, los compuestos intermedios o compuestos finales estereoquímicamente puros, como cualesquiera mezclas de estereoisómeros. Los racematos o mixturas de productos estereoquímicos pueden separarse en formas estereoisómeras en cualquier etapa de los procedimientos de síntesis. En una realización, los compuestos intermedios y productos finales tienen la estereoquímica arriba especificada en los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b).

En los procedimientos de síntesis descritos más adelante en esta memoria, R^8 representa un radical



en donde la línea de puntos representa el enlace por el cual está unido el radical al resto de la molécula.

En una realización preferida, los compuestos (I) en los que el enlace entre C_7 y C_8 es un enlace doble, que son compuestos de fórmula (I-i), como se define arriba, se pueden preparar como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



(1a)

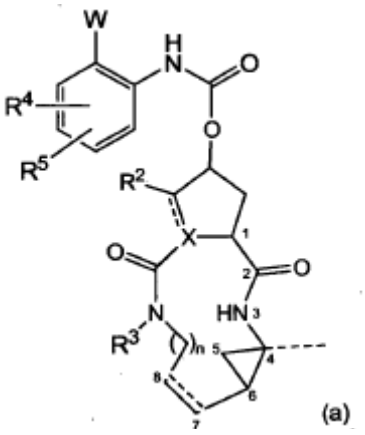
La formación del macrociclo puede llevarse a cabo por una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como v.g. el catalizador basado en Ru consignado por Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. S.,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

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

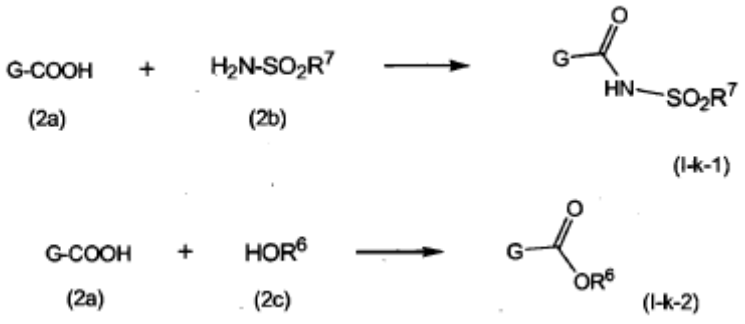
Las reacciones de metátesis pueden conducirse en un disolvente adecuado tal como por ejemplo éteres, v.g. THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, $CHCl_3$, 1,2-dicloroetano y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno. En una realización preferida, la reacción de metátesis se conduce en tolueno. Estas reacciones se conducen a temperaturas elevadas en atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) en donde el enlace entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir los compuestos de fórmula (I-j), se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I-i) por una reducción del enlace doble C_7-C_8 en los compuestos de fórmula (I-i). Esta reducción puede conducirse por hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble tal como, por ejemplo, Pt, Pd, Rh, Ru o níquel Raney. Presenta interés el Rh sobre alúmina. La reacción de hidrogenación se conduce preferiblemente en un disolvente tal como, v.g. un alcohol tal como metanol, etanol, o un éter tal como THF, o mixturas de los mismos. También puede añadirse agua a estos disolventes o mixturas de disolventes.

El grupo R^1 puede conectarse al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis, es decir antes o después de la ciclación, o antes o después de la ciclación y reducción como se describe anteriormente en esta memoria. Los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 representa $-NHSO_2R^7$, compuestos que se representan por la fórmula (I-k-1), se pueden preparar por enlace del grupo R^1 a P1 por formación de un enlace amida entre ambos restos. Análogamente, los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 representa $-OR^6$, es decir los compuestos (I-k-2), se pueden preparar por unión del grupo R^1 a P1 por formación de un enlace éster. En una realización, los grupos $-OR^6$ se introducen en el último paso de la síntesis en los compuestos (I) como se reseña en los esquemas de reacción siguientes, en donde G representa un grupo:



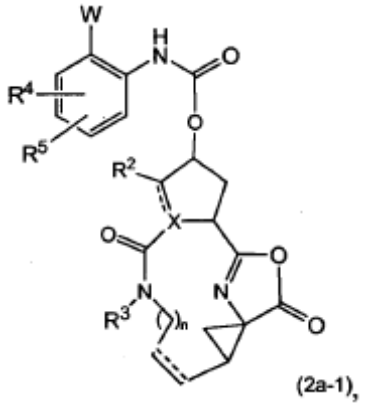
(a)



El compuesto intermedio (2a) se puede acoplar con la amina (2b) por una reacción de formación de amida tal como cualquiera de los procedimientos para la formación de un enlace amida descritos más adelante en esta memoria. En particular, (2a) se puede tratar con un agente de acoplamiento, por ejemplo *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (disponible comercialmente como PyBOP®), en un disolvente tal como un éter, v.g. THF o un hidrocarburo halogenado, v.g. diclorometano, cloroformo, dicloroetano y puede hacerse reaccionar con la sulfonamida deseada (2b), preferiblemente después de reacción de (2a) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (2a) con (2b) se conducen preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo

una trialquilamina tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El compuesto intermedio (2a) puede convertirse también en una forma activada, v.g. una forma activada de fórmula general (G-CO-Z, en donde Z representa halo, o el resto de un éster activo, v.g. Z es un grupo ariloxi tal como fenoxi, p-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi, y análogos; 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 v.g. C_{1-4}alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t.butilo, isobutilo, o bencilo). La forma activada G-CO-Z se hace reaccionar con la sulfonamida (2b).

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

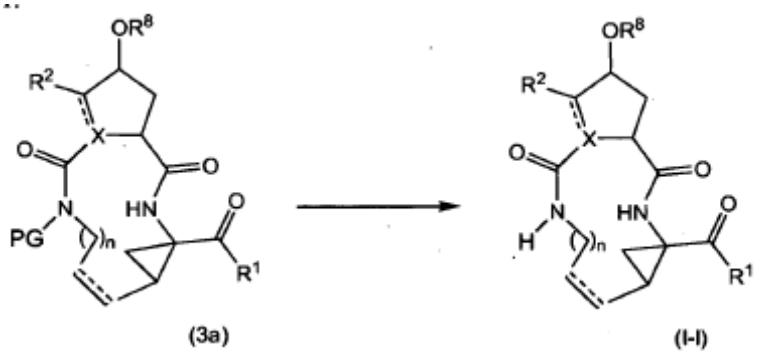


(2a-1),

en donde X, W, R^2, R^3, R^4, R^5, n son como se ha especificado arriba y en donde los centros estereogénicos pueden tener la configuración estereoquímica especificada anteriormente, por ejemplo como en (I-a) o (I-b). Los compuestos intermedios (2a-1) pueden aislarse de la mixtura de reacción utilizando metodología convencional, y el compuesto intermedio (2a-1) aislado se hace reaccionar luego con (2b), o la mixtura de reacción que contiene (2a-1) puede hacerse reaccionar ulteriormente con (2b) sin aislamiento de (2a-1). En una realización, en donde la reacción con el agente de acoplamiento se conduce en un disolvente inmiscible con el agua, la mixtura de reacción que contiene (2a-1) puede lavarse con agua o con agua ligeramente básica a fin de eliminar todos los productos secundarios solubles en agua. La solución lavada así obtenida puede hacerse reaccionar luego con (2b) sin pasos de purificación adicionales. Por otra parte, el aislamiento de los compuestos intermedios (2a-1) puede proporcionar ciertas ventajas en el sentido de que el producto aislado, después de purificación adicional opcional, puede hacerse reaccionar con (2b), dando lugar a menos productos secundarios y un acabado más fácil de la reacción.

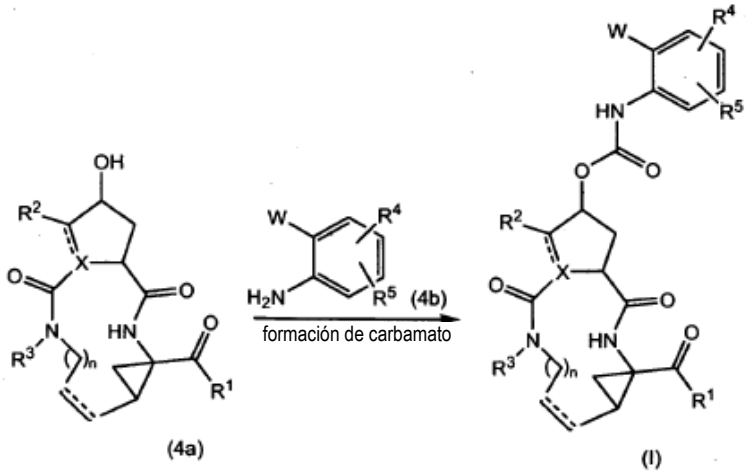
El compuesto intermedio (2a) puede acoplarse con el alcohol (2d) por una reacción de formación de éster. Por ejemplo, (2a) y (2c) se hacen reaccionar juntos con eliminación de agua sea físicamente, v.g. por eliminación azeotrópica del agua, o químicamente por utilización de un agente deshidratante. El compuesto intermedio (2a) puede convertirse en una forma activada (G-CO-Z), tal como las formas activadas mencionadas anteriormente, y se hace reaccionar ulteriormente con el alcohol (2c). Las reacciones de formación de ésteres se conducen preferiblemente en presencia de una base tal como un carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, v.g. hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o una amina terciaria tal como las aminas mencionadas en esta memoria en relación con las reacciones de formación de amidas, en particular una trialquilamina, v.g. trietilamina. Disolventes que pueden utilizarse en las reacciones de formación de ésteres comprenden éteres tales como THF; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, CH_2Cl_2; hidrocarburos tales como tolueno; disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, DMA; y los disolventes análogos.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 es hidrógeno, compuestos que se representan por (I-1), se pueden preparar también por eliminación de un grupo protector PG de un compuesto intermedio correspondiente protegido en el nitrógeno (3a), como el esquema de reacción siguiente. El grupo protector PG, en particular, es cualquiera de los grupos protectores de nitrógeno mencionados más adelante en esta memoria y puede eliminarse utilizando procedimientos mencionados también más adelante:



Los materiales de partida (3a) en la reacción anterior se pueden preparar siguiendo los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero utilizando compuestos intermedios en los cuales el grupo **R**^{3} es PG.

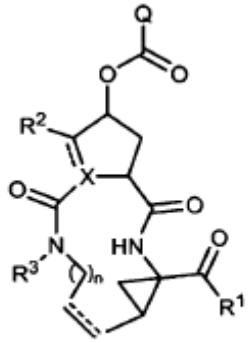
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también por reacción de un compuesto intermedio (4a) con una anilina (4b) en presencia de un reactivo de formación de carbamato como se reseña en el esquema de reacción siguiente en donde los diversos radicales tienen los significados especificados anteriormente:



La reacción de los compuestos intermedios (4a) con el reactivo de formación de carbamato se conduce en los mismos disolventes y bases que los utilizados para la formación del enlace amida como se describe más adelante en esta memoria.

Las reacciones de formación de carbamato pueden conducirse utilizando una diversidad de métodos, en particular por reacción de aminas con cloroformiatos de alquilo; por reacción de alcoholes con cloruros de carbamoílo o isocianatos; por reacciones que implican complejos metálicos o agentes de transferencia de acilo. Véase por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis"; 1999; Wiley and Sons, p. 309-348. El monóxido de carbono y ciertos catalizadores metálicos pueden utilizarse para sintetizar carbamatos a partir de diversas materias primas, con inclusión de aminas. Metales tales como paladio, iridio, uranio y platino pueden utilizarse como catalizadores. Pueden utilizarse también métodos que utilizan dióxido de carbono para la síntesis de carbamatos que han sido también publicados (véase por ejemplo, Yoshida, Y., et al., *Bull. Chem. Soc.* Japan 1989, 62, 1534; y Aresta, M., et al., *Tetrahedron,* 1991, 47, 9489).

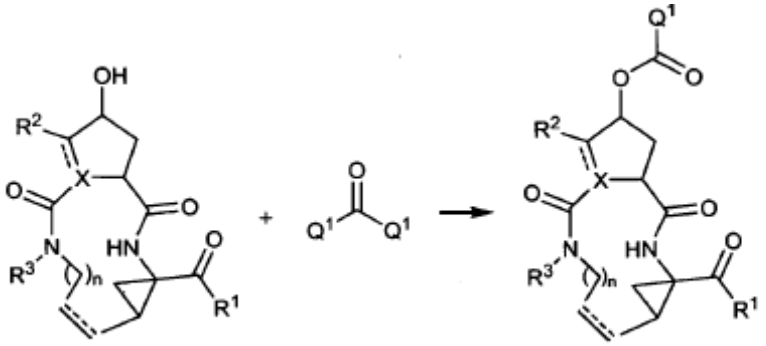
Un enfoque para la preparación de carbamatos implica el uso de compuestos intermedios



(4b)

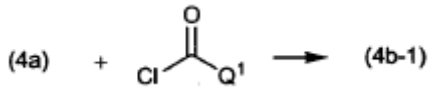
en donde Q es un grupo lábil tal como halo, en particular cloro y bromo, o un grupo utilizado en ésteres activos para formación de enlace amida, tales como los mencionados anteriormente, por ejemplo fenoxi o fenoxi sustituido, tal como p. cloro y p. nitrofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi, N-hidroxi-succinimidilo, y análogos. Los compuestos intermedios (4b) se pueden derivar de alcoholes (4a) y fosgeno, formando así un cloroformiato, o por transferencia del cloro en el último a compuestos intermedios (5a) que son compuestos intermedios de fórmula (5) en donde Q es Q^1. En este y en los siguientes procedimientos de reacción, Q^1 representa cualquiera de los restos éster activos tales como los mencionados anteriormente. Los compuestos intermedios (4b) se hacen reaccionar con (4a), obteniéndose los compuestos (I).

Los compuestos intermedios (4b-1), que son compuestos intermedios (4b) en donde Q es Q^1, pueden prepararse también por reacción del alcohol (4a) con carbonatos Q^1-CO-Q^1 tales como, por ejemplo, bisfenol, bis-(fenol sustituido) o bis-N-hidroxi-succinimidil-carbonatos:



(4c) (4b-1)

Los reactivos (5a) pueden prepararse también a partir de cloroformiatos Cl-CO-Q^1 como sigue:



(4a) (4b-1)

Las reacciones anteriores para preparar los reactivos (4b-1) se pueden conducir en presencia de las bases y disolventes mencionados más adelante en esta memoria para la síntesis de enlaces amida, en particular trietilamina y diclorometano.

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

Otra metodología de síntesis alternativa adicional es la formación de un enlace amida entre los bloques de construcción P2 y P3, seguido por el acoplamiento del bloque de construcción P1 al resto P3 en P3-P2, y una formación final de enlace amida entre P1 y P2 en P1-P3-P2 con cierre de anillo concomitante.

Los bloques de construcción P1 y P3 pueden enlazarse a una secuencia P1-P3. Si se desea, el enlace doble que une P1 y P3 puede reducirse. La secuencia P1-P3 así formada, reducida o no, puede acoplarse al bloque de construcción P2 y la secuencia P1-P3-P2 formada de este modo puede ciclarse subsiguientemente, por formación de un enlace amida.

Los bloques de construcción P1 y P3 en cualquiera de los enfoques previos pueden enlazarse por formación de enlace doble, v.g. por la reacción de metátesis de olefinas descrita más adelante en esta memoria, o por una reacción de tipo Wittig. Si se desea, el enlace doble así formado puede reducirse, análogamente a como se ha descrito arriba para la conversión de (I-i) en (I-j). El enlace doble puede reducirse también en una etapa posterior, es decir después de la adición de un tercer bloque de construcción, o después de la formación del macrociclo. Los bloques de construcción P2 y P1 se unen por formación del enlace amida y P3 y P2 se unen por formación de carbamato o éster.

La cola P1' puede unirse al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo antes o después del acoplamiento de los bloques de construcción P2 y P1; antes o después del acoplamiento del bloque de construcción P3 a P1; o antes o después del cierre del anillo.

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

La formación de enlaces amida puede llevarse a cabo utilizando procedimientos estándar tales como los utilizados para acoplamiento de aminoácidos en la síntesis de péptidos. Lo último implica el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de una sustancia reaccionante con un grupo amino de la otra sustancia reaccionante para formar una unión de enlace amida. La formación del enlace amida puede realizarse por reacción de los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento o por conversión de la funcionalidad carboxilo en una forma activa tal como un éster activo, anhídrido mixto o un cloruro o bromuro de ácido carboxílico. Descripciones generales de tales reacciones de acoplamiento y los reactivos utilizados en ellas pueden encontrarse en libros de texto generales sobre química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2ª edición revisada, Springer-Verlag, Berlín, Alemania (1993).

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

Una formación preferida de enlace amida se lleva a cabo empleando N-etiloxicarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o N-isobutiloxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). Al contrario que en el 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 carboxilo y amina en un disolvente orgánico (pueden utilizarse una gran diversidad de disolventes). A continuación se añade EEDQ o IIDQ en exceso y la mixtura se deja en agitación a la temperatura ambiente.

Las reacciones de acoplamiento se conducen preferiblemente en un disolvente inerte, tal como hidrocarburos halogenados, v.g. 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, v.g. trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, 4-DMAP o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La temperatura de reacción puede variar entre 0ºC y 50ºC y el tiempo de reacción puede variar entre 15 min y 24 h.

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

Los grupos carboxilo pueden protegerse como un éster que puede escindirse para dar el ácido carboxílico. Grupos protectores que pueden utilizarse incluyen 1) alquil-ésteres tales como metilo, trimetilsililo y *terc*-butilo; 2) alquilaril-ésteres tales como bencilo y bencilo sustituido; o 3) ésteres que pueden ser escindidos por una base moderada o por medios de reducción moderados tales como tricloroetil- y fenacil-ésteres.

Los grupos amino pueden protegerse por una diversidad de grupos protectores en 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 *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxi-carbonilo, y aliloxicarbonilo;

4) grupos alquil-carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo;

5) grupos alquilo tales como trifenilmetilo, bencilo o bencilo sustituido tal como 4-metoxibencilo;

6) trialquilsililo, tal como trimetilsililo o t.Bu-dimetilsililo; y

7) grupos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoílo. Grupos protectores de amino interesantes son Boc y Fmoc.

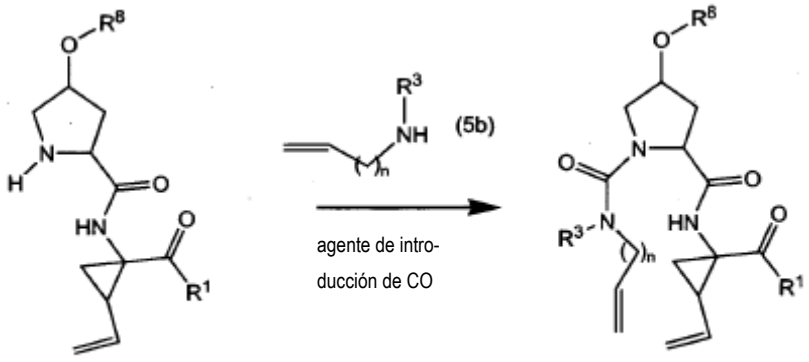
Preferiblemente, el grupo protector de amino se escinde antes del paso de acoplamiento siguiente. La eliminación de los grupos protectores de N puede realizarse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se utiliza el grupo Boc, los métodos de elección son ácido trifluoroacético, puro o en diclorometano, o HCl en dioxano o en acetato de etilo. La sal de amonio resultante se neutraliza luego sea antes del acoplamiento o in situ con soluciones básicas tales como tampones acuosos o aminas terciarias en diclorometano o acetonitrilo o dimetilformamida. Cuando se utiliza el grupo Fmoc, los reactivos de elección son piperidina o piperidina sustituida en dimetilformamida, pero puede utilizarse cualquier amina secundaria. La desprotección se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0ºC y la temperatura ambiente, usualmente alrededor de 15-25ºC, o 20-22ºC.

Otros grupos funcionales que pueden interferir en las reacciones de acoplamiento de los bloques de construcción pueden protegerse también. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden protegerse como benciléteres o benciléteres sustituidos, v.g. 4-metoxibencil-éter, benzoil-ésteres o benzoil-ésteres sustituidos, v.g. 4-nitrobenzoil-éster, o con grupos trialquilsililo (v.g. trimetilsililo o *terc*-butildimetilsililo).

Otros grupos amino pueden estar protegidos por grupos protectores que pueden escindirse selectivamente. Por ejemplo, cuando se utiliza Boc como el grupo protector de α-amino, son adecuados los grupos protectores de la cadena lateral siguientes: pueden utilizarse restos p-toluenosulfonilo (tosilo) para proteger grupos amino adicionales; pueden utilizarse bencil(Bn)-éteres para proteger los grupos hidroxi; y pueden utilizarse bencil-ésteres para proteger otros grupos carboxilo. O bien cuando se selecciona Fmoc para la protección de α-amino, son aceptables usualmente grupos protectores basados en *terc*-butilo. Por ejemplo, puede utilizarse Boc para grupos amino adicionales; terc-butil-éteres para grupos hidroxilo, y *terc*-butil-ésteres para grupos carboxilo adicionales.

Cualquiera de los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa del procedimiento de síntesis pero, preferiblemente, los grupos protectores de cualquiera de las funcionalidades no implicadas en los pasos de reacción se eliminan una vez que se ha completado la construcción del macrociclo. La eliminación de los grupos protectores puede hacerse de cualquier manera que venga dictada por la elección de los grupos protectores, maneras que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos intermedios de fórmula (Ia) en donde X es N, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (Ia-1), pueden prepararse utilizando una reacción de formación de urea, partiendo de compuestos intermedios (5a) que se hacen reaccionar con una alquenamina (5b) en presencia de un agente de introducción de carbonilo como se reseña en el esquema de reacción siguiente:

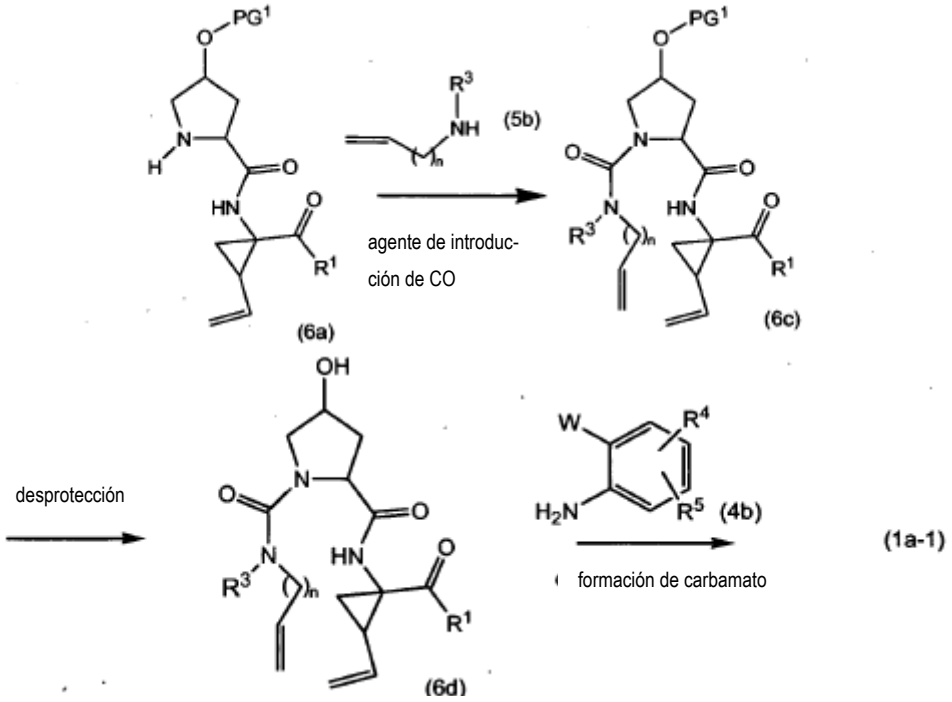


(5a) (1a-1)

Los agentes de introducción de carbonilo (CO) incluyen fosgeno, o derivados de fosgeno tales como carbonil-diimidazol (CDI), y análogos. En una realización se hace reaccionar (5a) con el agente de introducción de CO en presencia de una base adecuada y un disolvente, que pueden ser las bases y disolventes utilizados en las reacciones de formación de

amida descritas anteriormente. Después de ello, se añade la amina (5b), obteniéndose así los compuestos intermedios (1a-1) como en el esquema anterior. En una realización particular, la base es un hidrogenocarbonato, v.g. $NaHCO_3$, o una amina terciaria tal como trietilamina y análogas, y el disolvente es un éter o un hidrocarburo halogenado, v.g. THF, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, y análogos. Una ruta alternativa utilizando condiciones de reacción similares implica hacer reaccionar primeramente el agente de introducción de CO con la amina (5b) y hacer reaccionar a continuación el compuesto intermedio así formado con (5a).

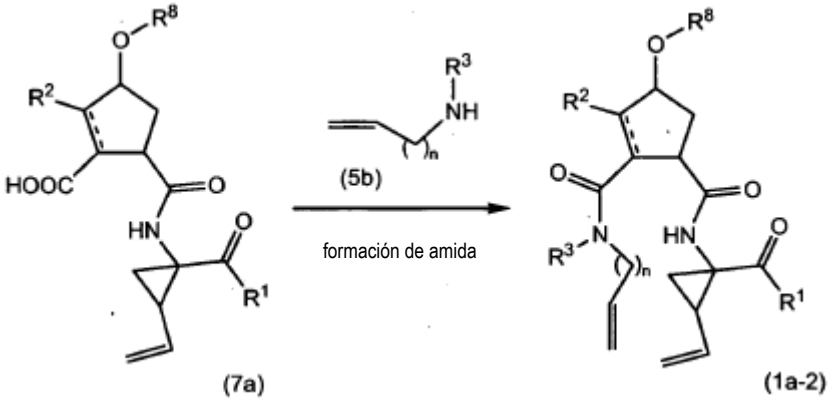
Los compuestos intermedios (1a-1) pueden prepararse alternativamente como sigue:



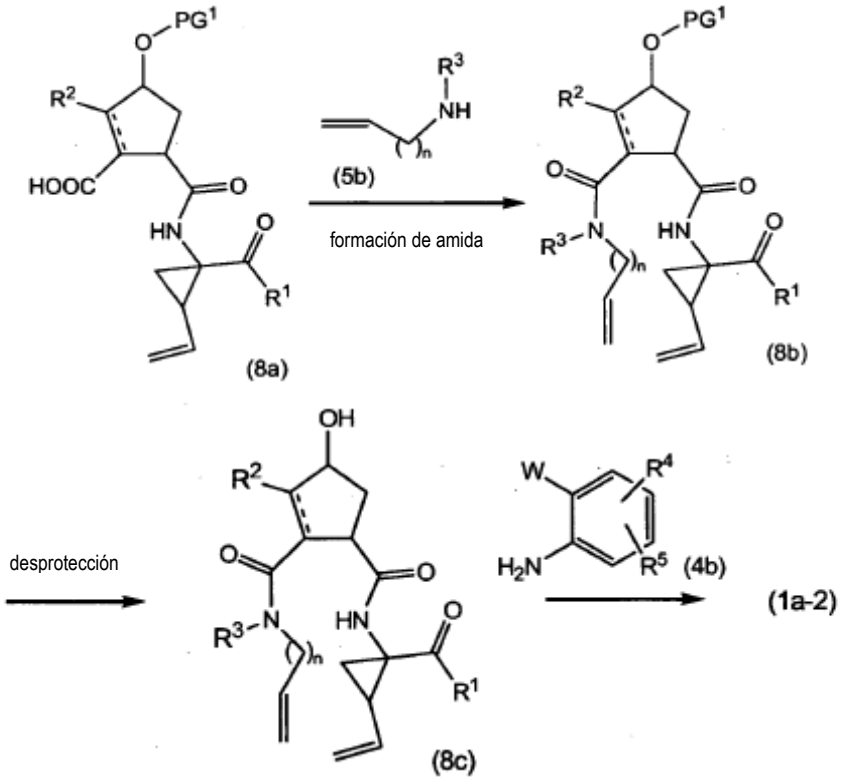
PG^1 es un grupo protector de O, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados en esta memoria, y en particular es un grupo benzoílo o benzoílo sustituido, tal como 4-nitrobenzoílo. En el último caso, este grupo puede eliminarse por reacción con un hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), en particular donde PG^1 es 4-nitrobenzoílo, con LiOH, en un medio acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico soluble en agua tal como un alcanol (metanol, etanol) y THF.

Los compuestos intermedios (6a) se hacen reaccionar con (5b) en presencia de un agente de introducción de carbonilo, similar a los arriba descritos, y esta reacción produce los compuestos intermedios (6c). Estos se desprotegen, en particular utilizando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente. El alcohol resultante (6d) se hace reaccionar con los compuestos intermedios (4b) en una reacción de formación de carbamato, como se ha descrito arriba para la reacción de (4a) con (4b), y esta reacción da como resultado los compuestos intermedios (1a-1).

Los compuestos intermedios de fórmula (1a), en donde X es C, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (1a-2), se pueden preparar por una reacción de formación de amida partiendo de los compuestos intermedios (7a) que se hacen reaccionar con una alquenamina (5b) como se muestra en el esquema de reacción siguiente, utilizando condiciones de reacción para preparación de amidas tales como las arriba descritas:

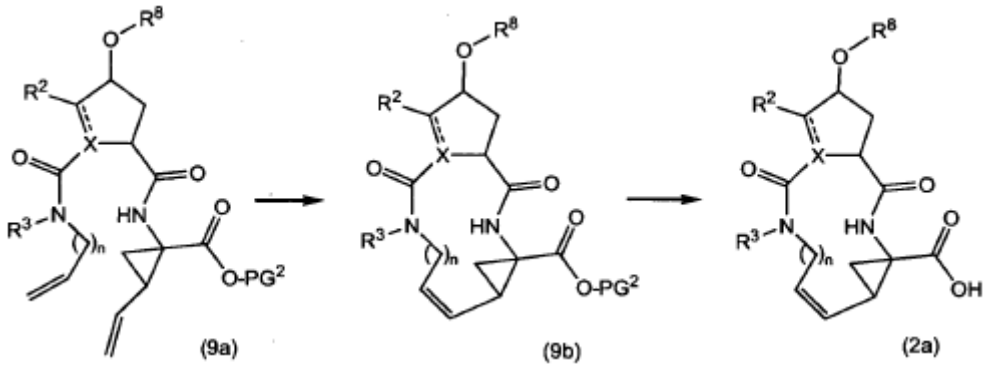


Los compuestos intermedios (1a-1) pueden prepararse alternativamente como sigue:



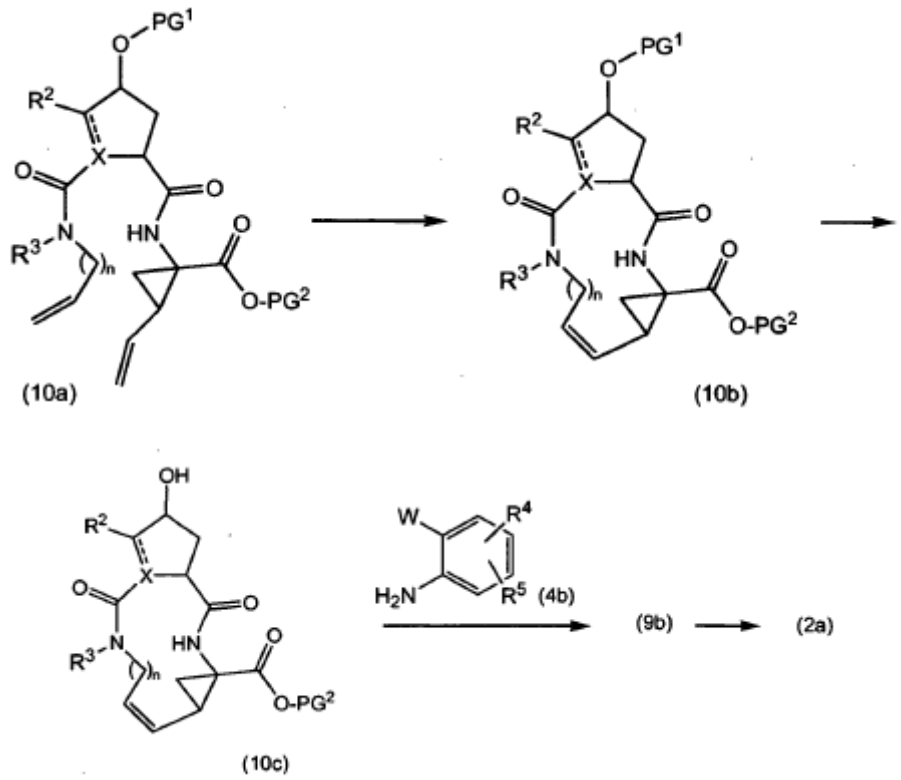
PG^1 es un grupo protector de O como se ha descrito arriba. Pueden utilizarse las mismas condiciones de reacción que se han descrito anteriormente: formación de amida como se ha descrito arriba, eliminación de PG^1 como en la descripción de los grupos protectores e introducción de R^8 como en las reacciones de (4a) con las anilinas (4b).

Los compuestos intermedios de fórmula (2a) se pueden preparar por ciclación en primer lugar de una amida abierta (9a) para dar un éster macrocíclico (9b), que se convierte a su vez en un compuesto intermedio (2a) como sigue:



PG^2 es un grupo protector de carboxilo, v.g. uno de los grupos protectores de carboxilo arriba mencionados, en particular un C_{1-4}alquil- o bencil-éster, v.g., un metil-, etil- o t.butil-éster. La reacción de (9a) para dar (9b) es una reacción de metátesis y se conduce como se ha descrito arriba. La eliminación de PG^2 como se ha expuesto arriba, produce los compuestos intermedios (2a). Donde PG^1 es un C_{1-4}alquil-éster, el mismo se elimina por hidrólisis alcalina, v.g. con NaOH o preferiblemente LiOH, en un disolvente acuoso, v.g. una mixtura C_{1-4}alcanol/agua, tal como metanol/agua o etanol/agua. Un grupo bencilo puede eliminarse por hidrogenación catalítica.

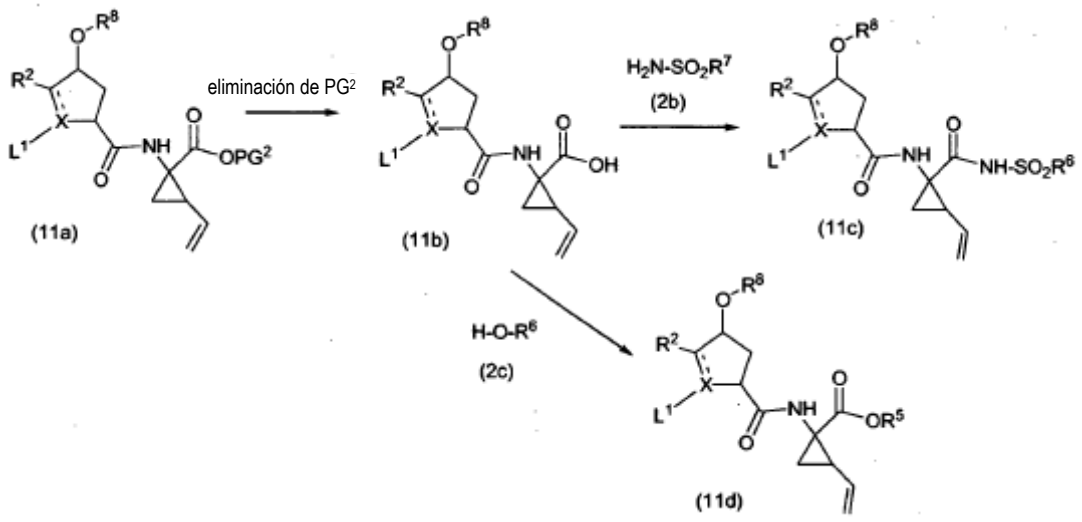
En una síntesis alternativa, pueden prepararse los compuestos intermedios (2a) como sigue:



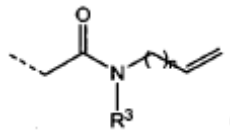
El grupo PG^1 se selecciona de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente en PG^2. PG^2 puede ser v.g. metil- o etil-ésteres, que pueden eliminarse por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso PG^1 v.g. es t.butilo o bencilo. O alternativamente, PG^2 puede ser t.butil-ésteres eliminables en condiciones débilmente ácidas o PG^1 puede ser bencil-ésteres eliminables con ácido fuerte o por hidrogenación catalítica, siendo en los dos últimos casos PG^1, v.g., un éster benzoico tal como un éster 4-nitrobenzoico.

En primer lugar, los compuestos intermedios (10a) se ciclan para dar los ésteres macrocíclicos (10b), se desprotegen los últimos por eliminación del grupo PG^1 para dar compuestos intermedios (10c), que se hacen reaccionar con anilinas (4b), seguido por eliminación del grupo protector de carboxilo, PG^2. La ciclación, desprotección de PG^1 y PG^2, y el acoplamiento con (4b) son como se ha descrito arriba.

Los grupos R^1 pueden introducirse en cualquier etapa de la síntesis, sea como la última etapa como se ha descrito arriba, o anteriormente, antes de la formación del macrociclo, como se ilustra en el esquema siguiente:



En el esquema anterior, R^2, R^6, R^7, R^8, X y PG^2 son como se define arriba y L^1 es un grupo P3:

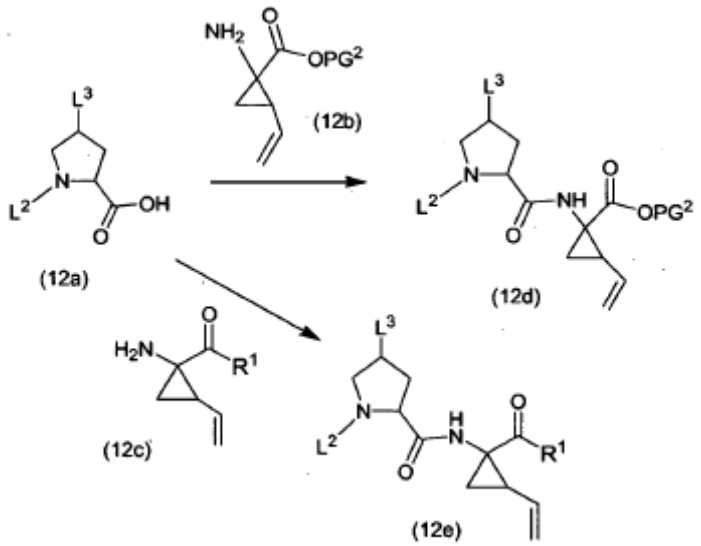

(b),

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

Los compuestos intermedios (11c) y (11d) en los que L^1 representa un grupo (b) corresponden a los compuestos intermedios (1a) y pueden procesarse ulteriormente como se ha especificado arriba.

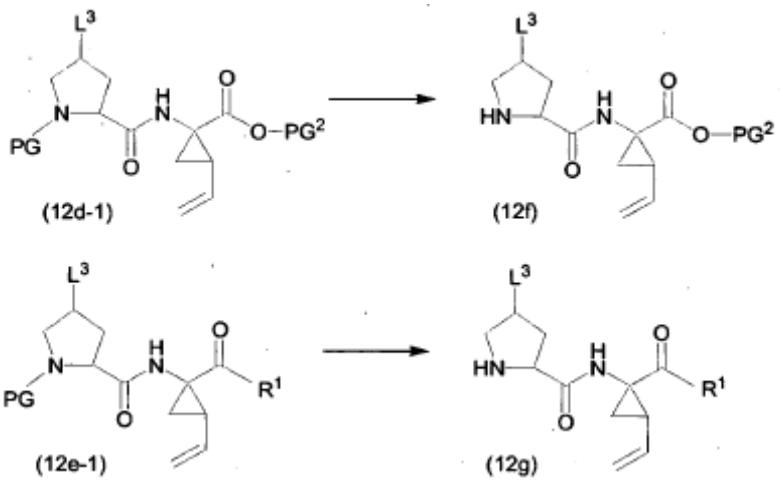
Acoplamiento de los bloques de construcción P1 y P2

Los bloques de construcción P1 y P2 se enlazan utilizando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos arriba descritos. El bloque de construcción P1 puede tener un grupo protector de carboxilo PG^2 (como en (12b)) o puede estar unido ya al grupo P1' (como en (12c)). L^2 es un grupo protector de N (PG), o un grupo (b), como se ha especificado arriba. L^3 es hidroxi, -OPG^1 o un grupo -O-R^8 como se ha especificado arriba. Donde en cualquiera de los esquemas de reacción siguientes L^3 es hidroxi, antes de cada etapa de reacción, el mismo puede protegerse como un grupo -OPG^1 y, en caso deseado, desprotegerse subsiguientemente para dar de nuevo una función hidroxi libre. Análogamente al modo arriba descrito, la función hidroxi puede convertirse en un grupo -O-R^8:



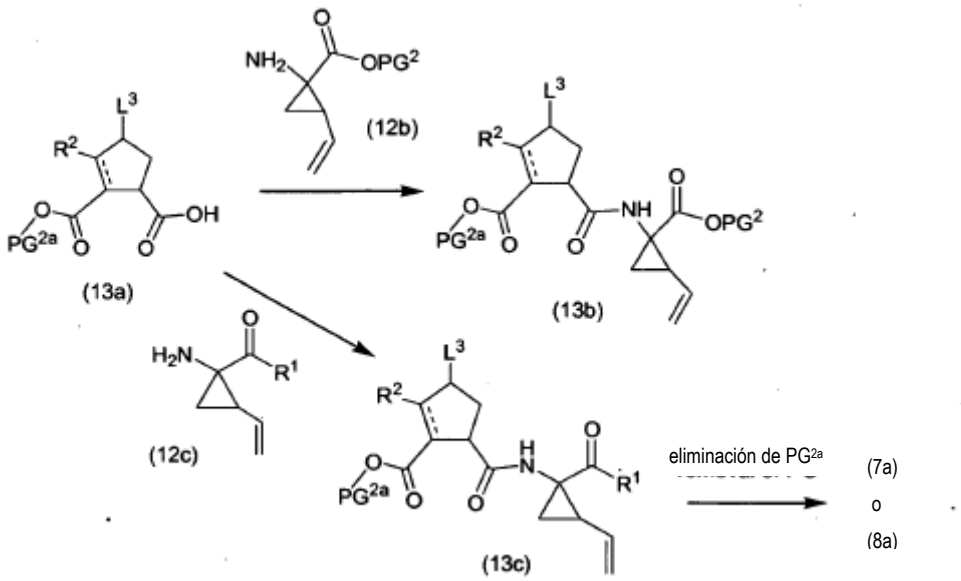
En el procedimiento del esquema anterior, un ciclopropil-aminoácido (12b) o (12c) se acopla a la función ácido del bloque de construcción P2 (12a) con la formación de un enlace amida, siguiendo los procedimientos arriba descritos. Se obtienen compuestos intermedios (12d) o (12e). Donde en los últimos L^2 es un grupo (b), los productos resultantes son secuencias P3-P2-P1 que abarcan algunos de los compuestos intermedios (11c) o (11d) en el esquema de reacción previo. La eliminación del grupo protector de ácido en (12d), utilizando las condiciones apropiadas para el grupo protector utilizado, seguida por el acoplamiento con una amina H_2N-SO_2R^7 (2b) o con HOR^6 (2c) como se ha descrito arriba, produce de nuevo los compuestos intermedios (12e), en donde -COR^1 son grupos amida o éster. Donde L^2 es un grupo protector de N, el mismo puede eliminarse produciendo que los compuestos intermedios (5a) o (6a). En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC y PG^2 es metilo o etilo. Donde, adicionalmente, L^3 es hidroxi, el material de partida (12a) es Boc-L-hidroxiprolina. En una realización particular, PG es BOC, PG^2 es metilo o etilo y L^3 es -O-R^8.

En una realización, L^2 es un grupo (b) y estas reacciones implican el acoplamiento de P1 a P2-P3, lo cual da como resultado los compuestos intermedios (1a-1) o (1a) arriba mencionados. En otra realización, L^2 es un grupo PG protector de N, que es como se ha especificado arriba, y la reacción de acoplamiento da como resultado compuestos intermedios (12d-1) o (12e-1), de los cuales puede eliminarse el grupo PG, utilizando condiciones de reacción arriba mencionadas, obteniéndose los compuestos intermedios (12-f) o respectivamente (12g), que abarcan compuestos intermedios (5a) y (6a) como se ha especificado arriba:

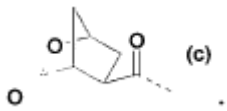


En una realización, el grupo L^3 en los esquemas anteriores representa un grupo -O-PG^1 que puede introducirse en un material de partida (12a) en donde L^3 es hidroxi. En este caso, PG^1 se selecciona de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente en el grupo L^2 que es PG.

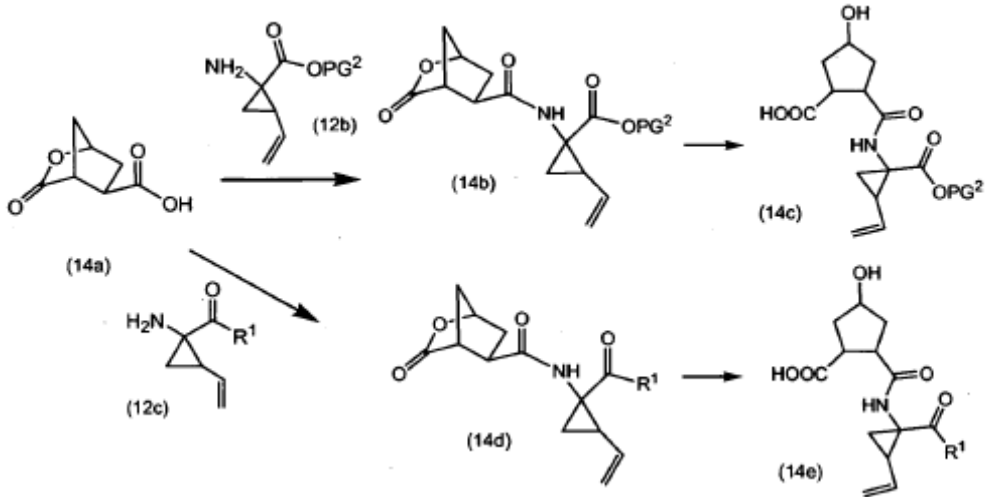
De manera similar, bloques de construcción P2 en los cuales X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, pueden enlazarse a bloques de construcción P1 tal como se reseña en el esquema siguiente en el cual R^1, R^2, L^3, PG^2 y PG^{2a} son grupos protectores de carboxilo. PG^{2a} se selecciona típicamente de tal modo que el mismo puede escindirse selectivamente en un grupo PG^2. La eliminación del grupo PG^{2a} en (13c) produce los compuestos intermedios (7a) o (8a), que pueden hacerse reaccionar con (5b) como se ha descrito arriba:



En una realización particular, donde X es C, R^2 es H, y donde X y el carbono que lleva R^2 están unidos por un enlace simple (siendo P2 un resto ciclopentano), PG^{2a} y L^3 considerados juntos forman un enlace y el bloque de construcción P2 se representa por la fórmula:



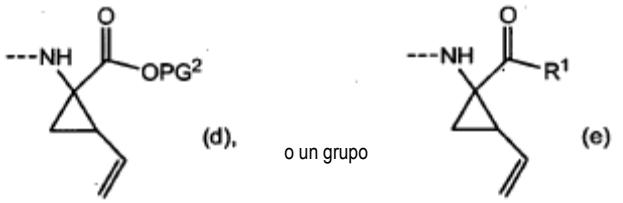
El ácido bicíclico (14a) se hace reaccionar con (12b) o (12c) análogamente a como se ha descrito arriba para dar (14b) y (14c) respectivamente, en donde la lactona se abre para dar los compuestos intermedios (14c) y (14e). La lactona puede abrirse utilizando procedimientos de hidrólisis de ésteres, por ejemplo utilizando las condiciones de reacción arriba descritas para la eliminación alcalina de un grupo PG^1 en (9b), en particular utilizando condiciones básicas tales como un hidróxido de metal alcalino, v.g. NaOH, KOH, y en particular LiOH.

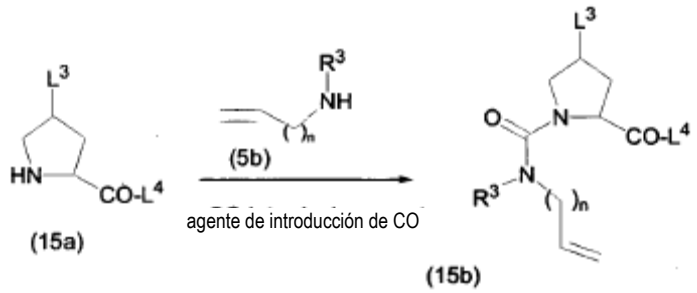


Los compuestos intermedios (14c) y (14e) pueden procesarse ulteriormente como se describe más adelante en esta memoria.

Acoplamiento de los bloques de construcción P3 y P2

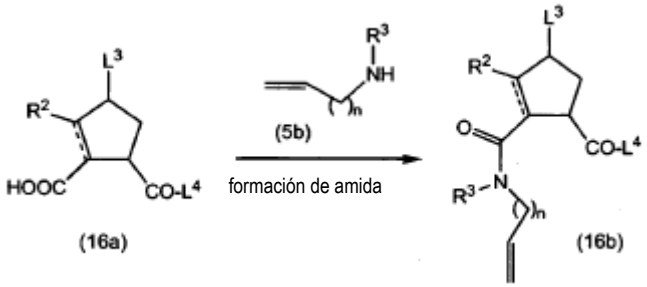
Para bloques de construcción P2 que tengan un resto pirrolidina, los bloques de construcción P3 y P2 o P3 y P2-P1 se enlazan utilizando una reacción de formación de urea siguiendo los procedimientos arriba descritos para el acoplamiento de (5a) con (5b). Un procedimiento general para acoplamiento de los bloques P2 que tienen un resto pirrolidina se representa en el esquema de reacción siguiente en el cual L^3 es como se ha especificado arriba y L^4 es un grupo -O-PG^2, un grupo



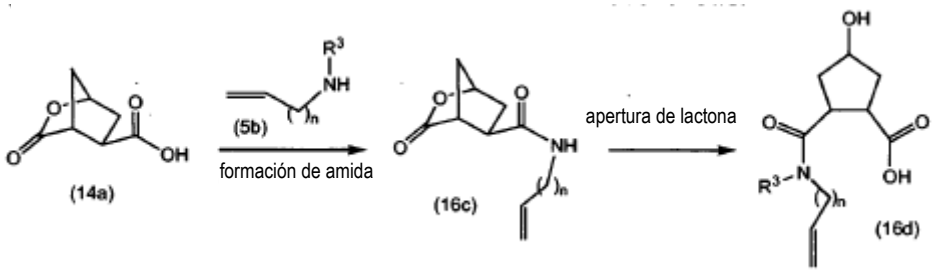


En una realización, L^4 en (15a) es un grupo -OPG^2, el grupo PG^2 puede eliminarse y el ácido resultante acoplarse con ciclopropil-aminoácidos (12a) o (12b), produciéndose los compuestos intermedios (12d) o (12e) en donde L^2 es un radical (d) o (e).

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



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



La lactona bicíclica (14a) se hace reaccionar con (5b) en una reacción de formación de amida para dar la amida (16c) en la cual el puente lactona se abre para dar (16d). Las condiciones de reacción para la formación de amida y las reacciones de apertura de la lactona son como se ha descrito arriba o como se describe más adelante en esta memoria. El compuesto intermedio (16d), a su vez, puede acoplarse a un grupo P1 como se ha descrito arriba.

Las reacciones en los dos esquemas anteriores se conducen utilizando los mismos procedimientos que se han descrito arriba para las reacciones de (5a), (7a) u (8a) con (5b), y en particular de reacciones anteriores en las cuales L^4 es un grupo (d) o (e) corresponden a las reacciones de (5a), (7a) o (8a) con (5b), como se ha descrito arriba.

Los bloques de construcción P1, P1', P2 y P3 utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar partiendo de compuestos intermedios conocidos en la técnica. Cierto número de tales síntesis se describen más adelante en esta memoria con mayor detalle.

Los bloques de construcción individuales pueden prepararse primeramente y acoplarse a continuación juntos o, alternativamente, pueden acoplarse juntos precursores de los bloques de construcción y modificarse en una etapa posterior para obtener la composición molecular deseada.

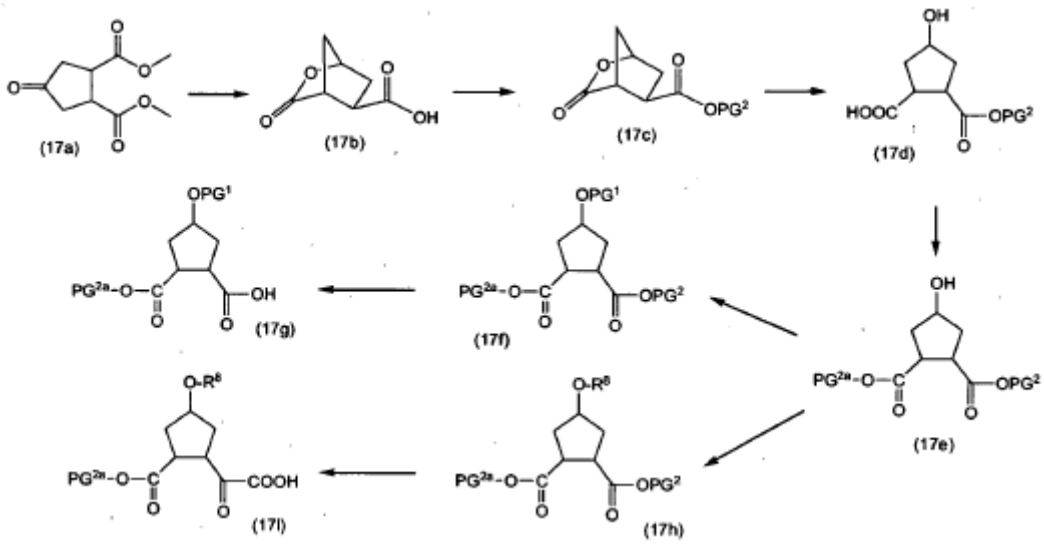
Las funcionalidades en cada uno de los bloques de construcción pueden protegerse para evitar reacciones secundarias.

Síntesis de los bloques de construcción P2

Los bloques de construcción P2 contienen un resto pirrolidina, ciclopentano, o ciclopenteno sustituido con un grupo -O-R^8.

Los bloques de construcción P2 que contienen un resto pirrolidina pueden derivarse de hidroxi-prolina disponible comercialmente.

La preparación de los bloques de construcción P2 que contienen un anillo ciclopentano puede realizarse como se muestra en el esquema siguiente:

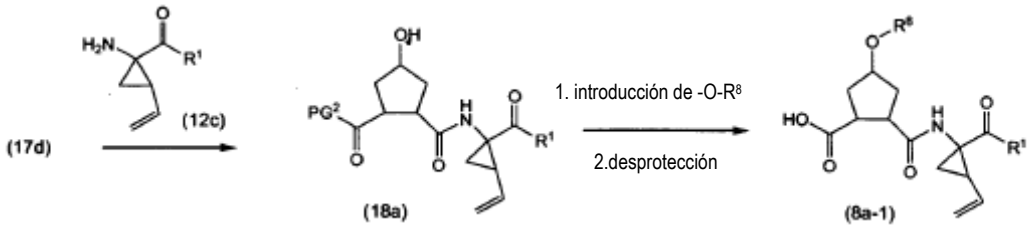


El ácido bicíclico (17b), puede prepararse, por ejemplo, a partir de 3,4-bis(metoxicarbonil)-ciclopentanona (17a), como ha sido descrito por Rosenquist et al. en Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Un primer paso en este procedimiento implica la reducción del grupo ceto con un agente reductor como borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol, seguido por hidrólisis de los ésteres y finalmente cierre de anillo para dar la lactona bicíclica (17b) utilizando

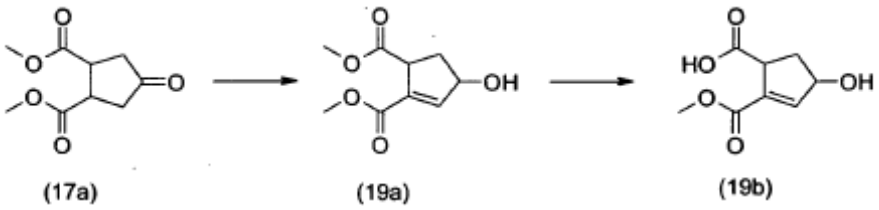
procedimientos de formación de lactonas, en particular por utilización de anhídrido acético en presencia de una base débil tal como piridina. La funcionalidad ácido carboxílico en (17b) puede protegerse luego por introducción de un grupo protector de carboxilo apropiado, tal como un grupo PG^2, que es como se ha especificado arriba, proporcionándose así el éster bicíclico (17c). En particular, el grupo PG^2 es lábil en medio ácido, tal como un grupo t.butilo y se introduce v.g. por tratamiento con isobuteno en presencia de un ácido de Lewis o con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de una base tal como una amina terciaria como dimetilamino-piridina o trietilamina en un disolvente como diclorometano. La apertura de lactona de (17c) utilizando las condiciones de reacción arriba descritas, en particular con hidróxido de litio, produce el ácido (17d), que puede utilizarse ulteriormente en reacciones de acoplamiento con los bloques de construcción P1. El ácido libre en (17d) puede protegerse también, preferiblemente con un grupo protector de ácido PG^{2a} que puede escindirse selectivamente en PG^2, y la función hidroxi puede convertirse en un grupo $-OPG^1$ o en un grupo $-O-R^8$. Los productos obtenidos por la eliminación del grupo PG^2 son compuestos intermedios (17g) y (17i) que corresponden a los compuestos intermedios (13a) o (16a) arriba especificados.

Los compuestos intermedios con estereoquímica específica pueden prepararse por resolución de los compuestos intermedios en la secuencia de reacción anterior. Por ejemplo, (17b) puede resolverse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica, v.g. por formación de sal con una base ópticamente activa o por cromatografía quiral, y los estereoisómeros resultantes pueden procesarse ulteriormente como se ha descrito arriba. Los grupos OH y COOH en (17d) se encuentran en posición cis. Los análogos trans pueden prepararse por inversión de la estereoquímica en el carbono que lleva la función OH utilizando reactivos específicos en las reacciones de introducción de OPG^1 u $O-R^8$ que invierten la estereoquímica, tal como, v.g., por aplicación de una reacción de Mitsunobu.

En una realización, los compuestos intermedios (17d) se acoplan a bloques P1 (12b) o (12c), reacciones de acoplamiento que corresponden al acoplamiento de (13a) o (16a) con los mismos bloques P1, utilizando las mismas condiciones. La introducción subsiguiente de un sustituyente $-O-R^8$ como se ha descrito arriba, seguida por eliminación del grupo de protección de ácido PG^2 proporciona los compuestos intermedios (8a-1), que son una subclase de los compuestos intermedios (7a), o parte de los compuestos intermedios (16a). Los productos de reacción de la eliminación de PG^2 pueden acoplarse ulteriormente a un bloque de construcción P3. En una realización, PG^2 en (17d) es t.butilo, que puede eliminarse en condiciones ácidas, v.g. con ácido trifluoroacético:

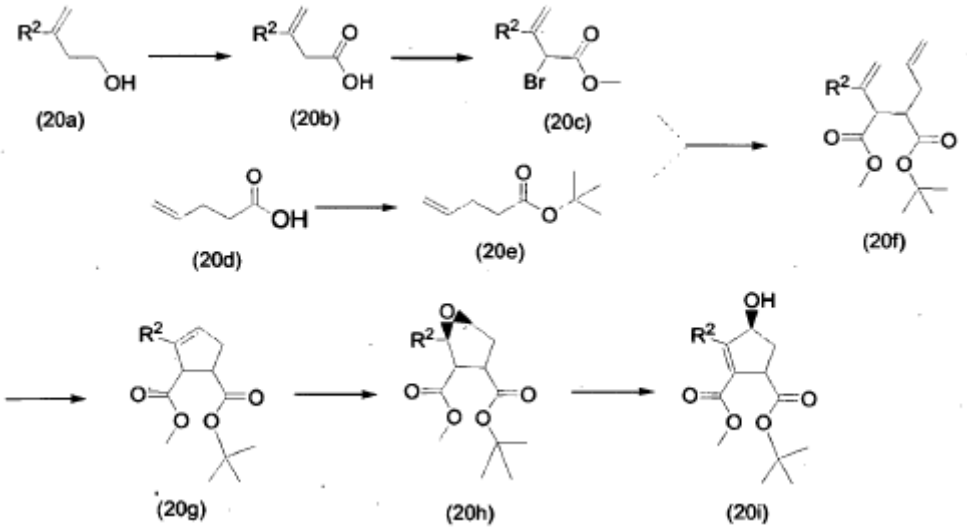


Un bloque de construcción P2 insaturado, es decir un anillo ciclopenteno, puede prepararse como se ilustra en el esquema siguiente:



Una reacción de bromación-eliminación de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona (17a) como ha sido descrita por Dolby et al. en J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285, seguida por reducción de la funcionalidad ceto con un agente reductor como borohidruro de sodio, proporciona el ciclopentenol (19a). La hidrólisis selectiva de ésteres utilizando por ejemplo hidróxido de litio en un disolvente como una mezcla de dioxano y agua, proporciona el ciclopentenol-monoéster sustituido con hidroxi (19b).

Un bloque de construcción P2 insaturado en donde R^2 puede ser también distinto de hidrógeno, puede prepararse como se muestra en el esquema siguiente:

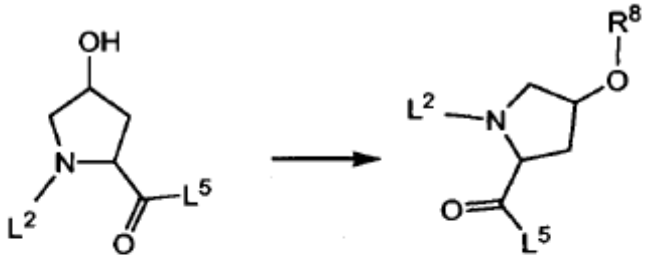


La oxidación del 3-metil-3-buten-1-ol (20a) disponible comercialmente, en particular por un agente oxidante como clorocromato de piridinio, proporciona (20b), que se convierte en el metil-éster correspondiente, v.g. por tratamiento con cloruro de acetilo en metanol, seguido por una reacción de bromación con bromo, produciéndose el α-bromo-éster (20c). El último puede condensarse luego con el alquenil-éster (20e), obtenido a partir de (20d) por una reacción de formación de éster. El éster en (20e) es preferiblemente un t.butil-éster que puede prepararse a partir del ácido correspondiente disponible comercialmente (20d), v.g. por tratamiento con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de una base como dimetilaminopiridina. El compuesto intermedio (20e) se trata con una base tal como diisopropil-amiduro de litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, seguido por reacción con (20c) para dar el alquenil-diéster (20f). La ciclación de (20f) por una reacción de metátesis de olefinas, realizada como se ha descrito arriba, proporciona el derivado de ciclopenteno (20g). La epoxidación estereoselectiva de (20g) puede llevarse a cabo utilizando el método de epoxidación asimétrica de Jacobsen para obtener el epóxido (20h). Finalmente, una reacción de apertura del epóxido en condiciones básicas, v.g. por adición de una base, en particular DBN (1,5-diazabiciclo-[4.3.0]non-5-eno), proporciona el alcohol (20i). Opcionalmente, el enlace doble en el compuesto intermedio (20i) puede reducirse, por ejemplo por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador como paladio sobre carbono, proporcionando el compuesto de ciclopentano correspondiente. El t.butil-éster puede eliminarse para dar el ácido correspondiente, que se acopla subsiguientemente a un bloque de construcción P1.

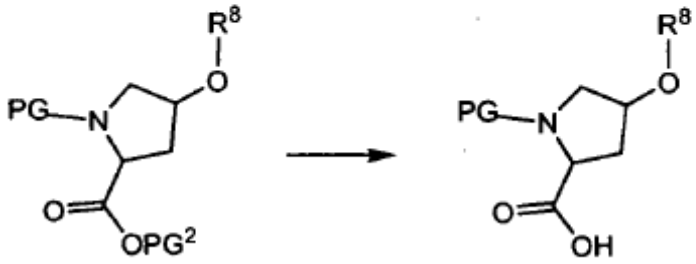
El grupo -O-R^8 puede introducirse en los anillos de pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno en cualquier etapa conveniente de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Un enfoque consiste en introducir primeramente el grupo -O-R^8 en dichos anillos y añadir subsiguientemente los otros bloques de construcción deseados, es decir P1 (opcionalmente con la cola P1') y P3, seguido por la formación del macrociclo. Otro enfoque consiste en acoplar los bloques de construcción P2, que no llevan sustituyente -O-R^8 alguno, con cada uno de P1 y P3, y añadir el grupo -O-R^8 sea antes o después de la formación del macrociclo. En el último procedimiento, los restos P2 tienen un grupo hidroxi, que puede protegerse por un grupo protector de hidroxi, PG^1.

Los grupos R^8 pueden introducirse en los bloques de construcción P2 por reacción de los compuestos intermedios hidroxi-sustituidos (21a) o (21b) con compuestos intermedios (4b) similares como se ha descrito arriba para la síntesis de (I) a partir de (4a). Estas reacciones se representan en los esquemas siguientes, en donde L^2 es como se ha especificado arriba y L^5 y L^{5a}, independientemente uno de otro, representan hidroxi, un grupo protector de carboxilo -OPG^2 o -OPG^{2a}, o L^5 puede representar también un grupo P1 tal como un grupo (d) o (e) como se ha especificado arriba, o L^{5a} puede representar también un grupo P3 tal como un grupo (b) como se ha especificado arriba. Los grupos PG^2 y PG^{2a} son como se ha especificado arriba. Donde los grupos L^5 y L^{5a} son PG^2 o PG^{2a}, los mismos se seleccionan de tal modo que cada grupo puede escindirse selectivamente en el otro. Por ejemplo, uno de L^5 y L^{5a} puede ser un grupo metilo o etilo y el otro un grupo bencilo o terc-butilo.

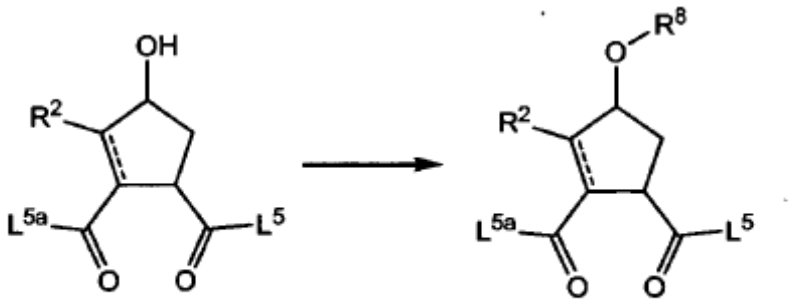
En una realización en (21a), L^2 es PG y L^5 es -OPG^2, o en (21d), L^{5a} es -OPG^2 y L^5 es -OPG^2 y los grupos PG^2 se eliminan como se ha descrito arriba.



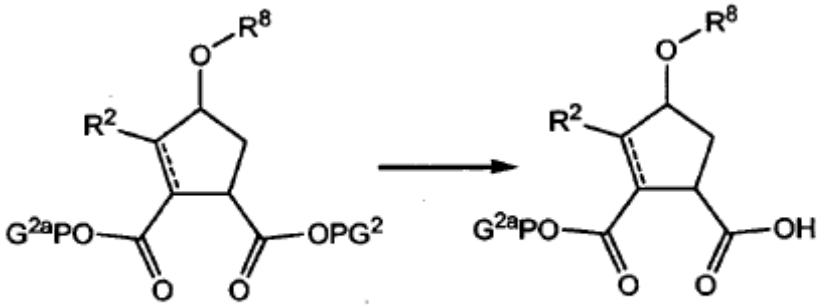
(21a) (21b)



(21b-1) (21c)



(21d) (21e)



(21e-1) (21f)

En otra realización, el grupo L^2 es BOC, L^5 es hidroxi y el material de partida (21a) es BOC-hidroxiprolina disponible comercialmente, o cualquier otra forma estereoisómera de la misma, v.g. BOC-L-hidroxiprolina, en particular el isómero trans de la última. Donde L^5 en (21b) es un grupo protector de carboxilo, el mismo puede eliminarse siguiendo procedimientos descritos anteriormente para (21c). En otra realización adicional, PG en (21b-1) es Boc y PG^2 es un alquil-éster inferior, en particular un metil-éster o etil-éster. La hidrólisis del último éster en el ácido puede realizarse por procedimientos estándar, v.g. hidrólisis ácida con ácido clorhídrico en metanol o con hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, en particular con LiOH. En otra realización, los análogos de ciclopentano o ciclopenteno hidroxi-sustituidos (21d) se convierten en (21e), que, donde L^5 y L^{5a} son -OPG^2 o -OPG^{2a}, pueden convertirse en los ácidos (21f) correspondientes por eliminación del grupo PG^2. La eliminación de PG^{2a} en (21e-1) conduce a compuestos intermedios similares.

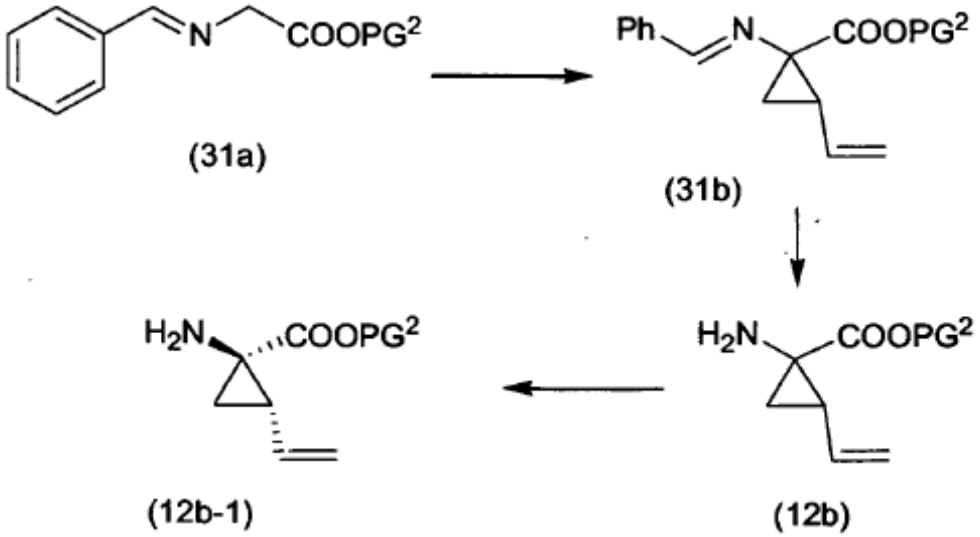
Compuestos intermedios (4b) que son derivados de anilina, se pueden preparar utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

Las anilinas descritas en esta memoria, como tales o incorporadas en los restos pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno en el grupo -OR^8 en los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los compuestos intermedios mencionados en esta memoria, pueden estar adicionalmente funcionalizadas. Los grupos halo pueden estar sustituidos por grupos C_{1-6al}coxi o heteroarilo. Un halo preferido para estas reacciones es fluoro. Usualmente, este tipo de reacción de sustitución aromática se conduce en presencia de una base, v.g. un alquilo o alcóxido de metal alcalino (v.g. butil-litio, metóxido- o etóxido de sodio) o, en un disolvente inerte en la reacción, tal como disolventes dipolares apróticos (DMA, DMF, DMSO, HMPT y análogos), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, dicloroetano) o éteres (THF, dioxano), y en algunos casos alcoholes tales como metanol y etanol. Los grupos nitro pueden reducirse a grupos amino utilizando procedimientos estándar. Pueden prepararse también anilinas sustituidas con heterociclilo por construcción del heterociclo, por ejemplo a partir de anilinas o los análogos nitrados precursores que se sustituyen ulteriormente con un grupo amida o tioamida. El último puede convertirse en un resto tiazol por condensación con α-bromocetonas.

Síntesis de los bloques de construcción P1

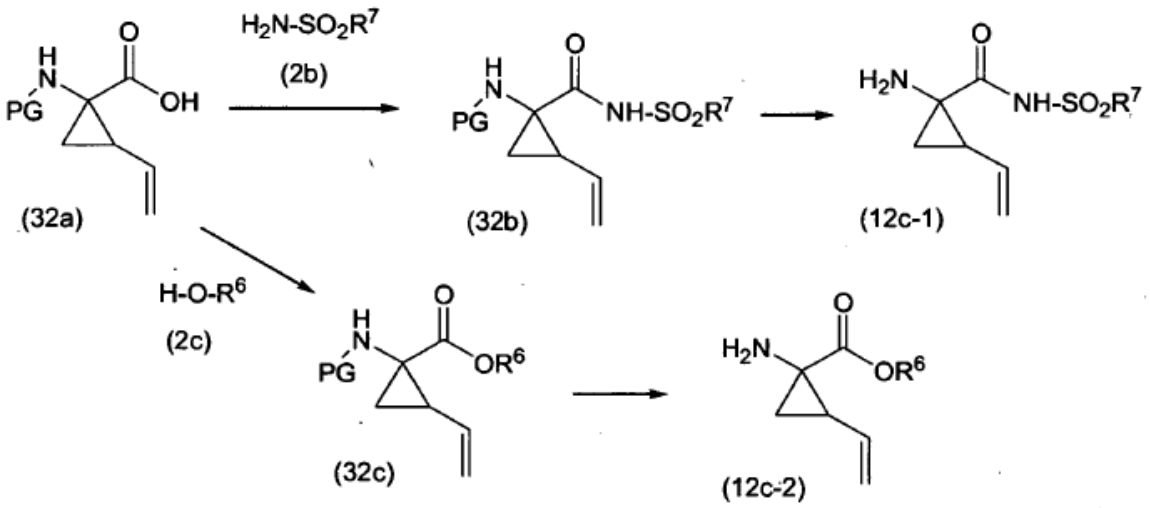
El aminoácido de ciclopropano utilizado en la preparación del fragmento P1 está disponible comercialmente o se puede preparar utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

En particular, el amino-vinil-ciclopropil-etil-éster (12b) puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en WO00/09543 o como se ilustra en el esquema siguiente, en donde PG^2 es un grupo protector de carboxilo como se ha especificado arriba:



El tratamiento de la imina disponible comercialmente u obtenible fácilmente (31a) con 1,4-dihalobuteno en presencia de una base produce (31b) que, después de hidrólisis, proporciona el ciclopropil-aminoácido (12b), que tiene el sustituyente alilo *sin* respecto al grupo carboxilo. La resolución de la mezcla de enantiómeros (12b) da como resultado (12b-1). La resolución se realiza utilizando procedimientos conocidos en la técnica tales como separación enzimática; cristalización con un ácido quiral; o derivatización química; o por cromatografía quiral en columna. Los compuestos intermedios (12b) o (12b-1) pueden acoplarse a los derivados apropiados P2 como se ha descrito arriba.

Los bloques de construcción P1 para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en donde R^1 es -OR^6 o -NH-SO_2R^7 se pueden preparar por reacción de los aminoácidos (32a) con el alcohol o amina apropiado respectivamente en condiciones estándar para formación de ésteres o amidas. Los ciclopropil-aminoácidos (32a) se preparan por introducción de un grupo PG protector de N, y eliminación de PG^2, y los aminoácidos (32a) se convierten en las amidas (12c-1) o los ésteres (12c-2), que son subgrupos de los compuestos intermedios (12c), como se reseña en el esquema de reacción siguiente, en donde PG es como se ha especificado arriba.



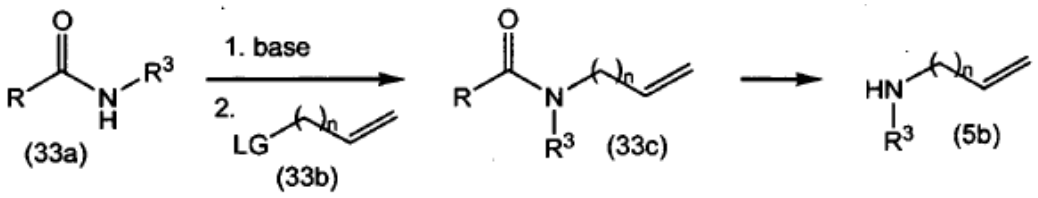
La reacción de (32a) con la amina (2b) es un procedimiento de formación de amidas. La reacción similar con (2c) es una reacción de formación de ésteres. Ambas pueden realizarse siguiendo los procedimientos arriba descritos. Esta reacción proporciona compuestos intermedios (32b) o (32c), de los cuales se elimina el grupo protector de amino por métodos estándar tales como los arriba descritos. Esto da a su vez como resultado el compuesto intermedio (12c-1) deseado. Los materiales de partida (32a) se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios (12b) arriba mencionados por introducción primeramente de un grupo PG protector de N y eliminación subsiguiente del grupo PG^2.

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

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

Síntesis de los bloques de construcción P3

Los bloques de construcción P3 están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con metodologías conocidas por los expertos en la técnica. Una de estas metodologías se muestra en el esquema siguiente y utiliza aminas monoaciladas, tales como trifluoroacetamida o una amina protegida con Boc.



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

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

El esquema siguiente ilustra otro método adicional para preparación de un bloque de construcción P3, a saber una síntesis de Gabriel de C_{5-8}alquenilaminas primarias, que puede llevarse a cabo por tratamiento de una ftalimida (34a) con una base, tal como NaOH o KOH, y con (33b), que es como se ha especificado arriba, seguido por hidrólisis de la N-alquenil-imida intermedia para generar una C_{5-8}alquenilamina primaria (5b-1):



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

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de oxidación en N puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida 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, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halo-sustituido, v.g. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros pueden separarse por métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, v.g. distribución en contracorriente, cromatografía líquida y análogas.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I), que son suficientemente básicos o ácidos, pueden convertirse en las formas de sal diastereoisómeras correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado, o respectivamente una base quiral. Dichas formas de sal diastereoisómeras se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de ellas por medio de álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto puede sintetizarse por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos pueden emplear ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En un aspecto adicional, la presente invención concierne a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en esta memoria, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) que se especifican en esta memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En este contexto, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente contra, estabilizar o reducir la infección viral, y en particular la invención viral de HCV, en individuos infectados o individuos expuestos al riesgo de ser infectados. En otro aspecto adicional, esta invención se refiere a un proceso de preparación de una composición farmacéutica como se especifica en esta memoria, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) que se especifican en esta memoria.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para administración sistémica de fármacos. 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 gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente para administración por vías oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales

como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mixtura de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes de su utilización. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo importante en la piel.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleadas en la técnica para administración por esta vía. Así, en general, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una solución. Cualesquiera sistemas desarrollados para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación oral o insuflación son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

Así, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica adaptada para administración por 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 por inhalación de una solución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosis unitaria, como se utiliza en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosis unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables y análogas, y múltiplos segregados de las mismas.

Los compuestos de fórmula (I) presentan propiedades antivirales. Infecciones virales y sus enfermedades asociadas que pueden tratarse utilizando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones causadas por el HCV y otros flavivirus patógenos tales como fiebre Amarilla, fiebre del Dengue (tipos 1-4), encefalitis de St. Louis, encefalitis Japonesa, encefalitis del valle Murray, virus del Nilo Occidental y virus Kunjin. Las enfermedades asociadas con HCV incluyen fibrosis, inflamación y necrosis hepática progresiva conducente a cirrosis, la enfermedad hepática de etapa final, y HCC; y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen fiebre amarilla, fiebre del dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Cierto número de los compuestos de esta invención son activos además contra cepas mutadas de HCV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención presentan un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, con inclusión de una semivida aceptable, AUC (área bajo la curva) y valores pico y carencia de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido insuficiente y retención tisular.

La actividad antiviral *in vitro* contra HCV de los compuestos de fórmula (I) se testó en un sistema de replicones celulares de HCV basado en Lohmann et al. (1999) Science 285: 110, 113, con las modificaciones ulteriores descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, que se ilustra ulteriormente en la sección de ejemplos. Este modelo, si bien no es un modelo completo de infección para HCV, está aceptado generalmente como el modelo más robusto y eficiente de replicación autónoma del RNA de HCV disponible actualmente. Los compuestos que exhiben actividad anti-HCV en este modelo celular se consideran candidatos para desarrollo ulterior en el tratamiento de las infecciones de HCV en los mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir entre compuestos que interfieren específicamente con las funciones del HCV y aquéllos que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicones de HCV, y como consecuencia causan una disminución en el RNA de HCV o concentración de enzimas informadoras asociadas. Se conocen en el campo ensayos para la evaluación de la citotoxicidad celular basados por ejemplo en la actividad de enzimas mitocondriales utilizando tintes rédox fluorógenos tales como resazurina. Adicionalmente, existen contrafiltros celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad de genes informadores asociados, tales como luciferasa de luciérnaga. Tipos de células apropiados pueden equiparse por transfección estable con un gen informador de luciferasa cuya expresión depende de un promotor génico constitutivamente activo, y dichas células pueden utilizarse como contrafiltro para eliminar los inhibidores no selectivos.

Debido a sus propiedades antivirales, en particular sus propiedades anti-HCV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus profármacos, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que sufren una infección viral, particularmente una infección de HCV, 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 HCV.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse por tanto como medicamentos. Dichos uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a individuos infectados por virus o a individuos propensos a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular la infección de HCV.

La presente invención se refiere también 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 infección de HCV.

La presente descripción se refiere adicionalmente a un método de tratamiento de un animal de sangre caliente infectado por un virus, o que se encuentra en riesgo de ser infectado por un virus, en particular por HCV, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad antiviralmente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), como se especifican en esta memoria.

Asimismo, la combinación de compuestos anti-HCV conocidos con anterioridad, tales como, por ejemplo, interferón-α (IFN-α), interferón-α pegilado y/o ribavirina, y un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse como medicamento en una terapia de combinación. El término "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene obligadamente (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) opcionalmente otro compuesto anti-HCV, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones de HCV, en particular, en el tratamiento de infecciones con HCV.

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

Los inhibidores de la polimerasa de HCV incluyen, pero sin carácter limitante, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 y R-1479.

Los inhibidores de las proteasas de HCV (inhibidores NS2-NS3 e inhibidores NS3-NS4A) incluyen, pero sin carácter limitante, los compuestos de W002/18369 (véase, v.g., 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. Otros agentes que pueden utilizarse son los descritos en W098/17679, W000/056331 (Vertex); WO98/22496 (Roche); WO99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO2005/073216, WO2005073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares.

Inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del HCV, con inclusión de helicasa NS3, inhibidores de metaloproteasas, inhibidores oligonucleotídicos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y análogos; siRNA's tales como SIRPLEX-140-N y análogos; RNA de horquilla corta (shRNA) codificado por vector; DNAzimas; ribozimas específicas de HCV tales como heptazima, RPI.13919 y análogos; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y análogos; inhibidores de α-glucosidasas tales como celgosivir, UT-231B y análogos; KPE-02003002; y BIVN 401.

Agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin carácter limitante: compuestos de isoformas de interferón naturales y recombinantes, con inclusión de α-interferón, β-interferón, γ-interferón, ω-interferón y análogos, tales como Intron A®, Roferon-A®, Canferon-A300®, Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® y análogos; compuestos de interferón derivatizados con polietilenglicol (pegilados), tales como PEG interferón-α-2a (Pegasys®), PEG interferón-α-2b (PEG-Intron®), IFN-a-con1 pegilado y análogos; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como el interferón albuferón alfa fusionado con albúmina y análogos; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, tales como resiquimod y análogos; interleuquinas; compuestos que mejoran el desarrollo de respuesta de las células T adyuvantes tipo 1, tales como SCV-07 y análogos; agonistas de los receptores de tipo peaje tales como CpG-10101 (actilón), isatoribina y análogos; timosina α-1; ANA-245; ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligén; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y análogos; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y análogas.

Otros agentes antivirales incluyen, pero sin carácter limitante, ribavirina, amantadina, viramidina, nitazoxanida, telbivudina; NOV-205; taribavirina; inhibidores de la entrada de ribosoma interno; inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores IMPDH (v.g. los compuestos de US5,807,876, US6,498,178, US6,344,465, US6,054,472, W097/40028, W098/40381, W000/56331, y ácido micofenólico y derivados del mismo, y con inclusión, pero sin carácter limitante, de VX-950, merimepodib (VX-497, VX-148, y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

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

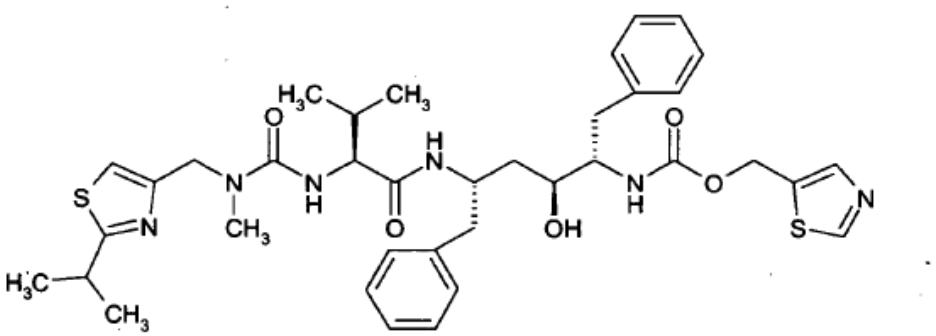
De acuerdo con ello, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se define arriba para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad de HCV en un mamífero infectado con virus HCV, en donde dicho medicamento se utiliza en una terapia de combinación, comprendiendo

preferiblemente dicha terapia de combinación un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto inhibidor de HCV, v.g. IFN-α (pegilado) y/o ribavirina.

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

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

El compuesto ritonavir, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y métodos para su preparación se describen en WO94/14436. Para formas de dosificación preferidas de ritonavir, véase US6.037.157, y los documentos citados en dicho lugar: US5.484.801, US08/402690, WO95/07696 y WO95/09614. Ritonavir tiene la fórmula siguiente:



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

En una realización de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar una combinación como se describe en esta memoria, que comprende el paso de combinar un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización alternativa de esta invención proporciona un proceso en el cual la combinación comprende uno o más agentes adicionales como se describen en esta memoria.

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

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

Las composiciones pueden formularse en formas adecuadas de dosificación farmacéutica tales como las formas de dosificación arriba descritas. Cada uno de los ingredientes activos pueden formularse por separado y las formulaciones pueden co-administrarse, o puede proporcionarse una formulación que contiene ambos y en caso deseado otros ingredientes activos.

Como se utiliza en esta memoria, debe entenderse que el término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea resultado, directo o indirecto, de la combinación de los ingredientes especificados.

En una realización, las combinaciones proporcionadas en esta memoria pueden formularse también como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia de HIV. En tal caso, el compuesto de fórmula

general (I) o cualquier subgrupo del mismo, se formulan en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y se formula por separado ritonavir en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Convenientemente, estas dos composiciones farmacéuticas separadas pueden formar parte de un kit para uso simultáneo, separado o secuencial.

Así, los componentes individuales de la combinación de la presente invención pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el curso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o simples. Debe entenderse por tanto que la presente invención abarca la totalidad de dichos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administración" debe interpretarse de acuerdo con ello. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran aproximadamente al mismo tiempo.

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 la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) con relación a la biodisponibilidad cuando dicho inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV 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 aumentar al menos una de las variables farmacocinéticas del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV 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 la proteasa de NS3/4a de HCV de fórmula (I) se administra solo.

Una realización adicional de la descripción se refiere a un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV que comprende administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de dicha mejora una combinación como se define en esta 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 la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) seleccionada de $t_{1/2}$, C_{min}, C_{max}, C_{SS}, AUC a las 12 horas, o AUC a las 24 horas; con la salvedad de que dicho uso no se practica en el cuerpo humano o animal.

El término "individual", como se utiliza en esta memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La biodisponibilidad se define como la fracción de dosis administrada que alcanza la circulación sistémica. $t_{1/2}$ representa la semivida o el tiempo requerido para que la concentración en plasma descienda a mitad de su valor original. C_{SS} es la concentración en estado estacionario, es decir la concentración para la cual la tasa de aporte de fármaco es igual a la tasa 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 concentración en plasma-tiempo durante un periodo de tiempo definido.

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

Cuando el inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) y ritonavir se administran en combinación, la relación en peso de inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir está comprendida convenientemente en el intervalo de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 1:15, o desde aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:15, o desde aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:15, como valor típico desde aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, y más típicamente desde aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8. Son útiles también relaciones en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir que van desde aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, o desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, o desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, o desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, o desde aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5. En un aspecto, la cantidad en peso de los inhibidores de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) es igual o mayor que la de ritonavir, en donde la relación en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir está comprendida convenientemente en el intervalo que va desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, típicamente desde aprox. 1:1 a aprox. 10:1, y más típicamente desde aprox. 1:1 a aprox. 8:1. Son útiles también relaciones en peso del inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) a ritonavir que van desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, o desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, o desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, o desde aproximadamente 3:2 a aproximadamente 3:1, o desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, o desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en esta memoria, significa aquella cantidad de compuesto o componente activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que es deseado, considerando la presente invención, por un investigador, veterinario, doctor en medi-

cina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que se esté tratando. Dado que la presente invención se refiere a combinaciones que comprenden dos o más agentes, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es aquella cantidad de los agentes considerados juntos tal que el efecto combinado produce la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) ritonavir, sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de ritonavir que, cuando se administran juntos, producen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz.

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

La dosificación y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y la condición física general del paciente particular así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente son por tanto únicamente líneas orientativas.

De acuerdo con una realización, el inhibidor de la proteasa NS3/4a de HCV de fórmula (I) y ritonavir pueden co-administrarse una o dos veces al día, con preferencia por vía oral, donde la cantidad de los compuestos de fórmula (I) por dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2500 mg, y la cantidad de ritonavir por dosis es de 1 a aproximadamente 2500 mg. En otra realización, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son desde aproximadamente 50 a aproximadamente 1500 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 50 a aproximadamente 1500 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración una o dos veces al día son de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 mg de ritonavir. En otra realización adicional, las cantidades por dosis para co-administración 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 adicional, las cantidades por dosis para co-administración 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 adicional, las cantidades por dosis para co-administración 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 adicional, las cantidades por dosis para co-administración 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

Combinaciones ilustrativas del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para 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, 1000/600, 200/666, 400/666, 600/666, 800/666, 1000/666, 1200/666, 200/800, 400/800, 600/800, 800/800, 1000/800, 1200/800, 200/1200, 400/1200, 600/1200, 800/1200, 1000/1200, and 1200/1200. Otras combinaciones ilustrativas del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosificación una o dos veces al día incluyen 1200/400, 800/400, 600/400, 400/200, 600/200, 600/100, 500/100, 400/50, 300/50, y 200/50.

En una realización de la presente descripción se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección de HCV o para inhibir la proteasa NS3 de HCV; y material de empaquetado que comprende una etiqueta que indica que la composición puede utilizarse para tratar infección por el virus de la hepatitis C; en donde la composición comprende un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma, o la composición que se describe en esta memoria.

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

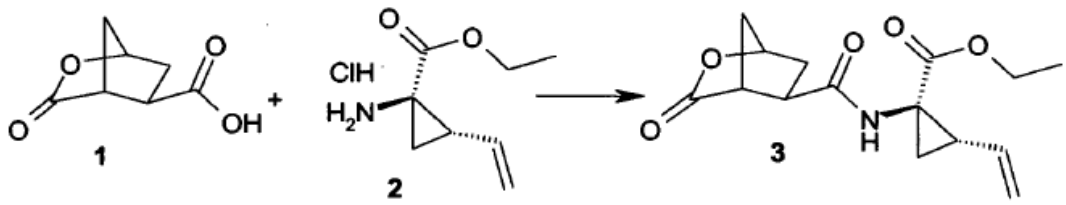
Los compuestos y combinaciones de la presente invención pueden utilizarse en ensayos diana-analito de alta capacidad tales como los que miden la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del HCV.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar la presente invención y no limitar la misma a ellos.

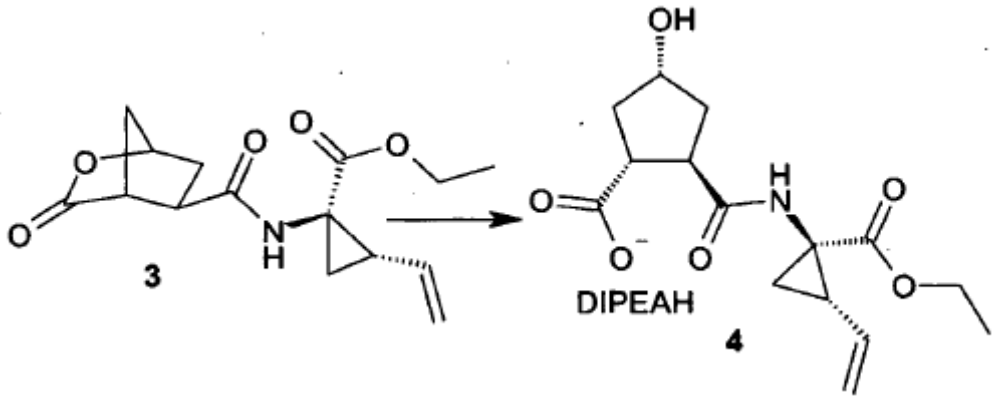
Generalidades: Los análisis LC/MS se realizaron en un Waters Alliance 2795 HT unido a un espectrómetro de masas Micromass ZMD utilizando ionización por electropulverización en modo positivo. *Eluyente*: A: agua, 0,1% TFA, B: acetonitrilo, 0,1% TFA. *Detección*: UV (red de diodos: 210-300 nm). *Gradientes*: Método A: 20 a 70% B en A (1,5 ml min^{-1}) durante 5 min. Método B: 30 a 80% B en A (1,5 ml min^{-1}) durante 5 min. Método C: 40 a 80% B en A (1,5 ml min^{-1}) durante 5 min. Método D: 50 a 90% B en A (1,5 ml min^{-1}) durante 5 min. Método E: 20 a 70% B en A (0,9 ml min^{-1}) durante 2,5 min. Método F: 30 a 80% en A (0,9 ml min^{-1}) durante 2,5 min. Método G: 40 a 80% B en A (0,9 ml min^{-1}) durante 2,5 min. Método H: 50 a 90% B en A (0,9 ml min^{-1}) durante 2,5 min. *Columna*: métodos A-D: Columna Phenomonex, Synergi MAX RP-80A (5,0 cm, 4,6 mm Ø, 4 µm). Métodos E-H: Columna Phenomonex, Synergi MAX RP-80A (3,0 cm, 3,0 mm Ø, 4 µm).

Ejemplo 1: Preparación del ácido 1-[(3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-amino]-2-vinil-ciclopropano-carboxílico-etil-éster (**3**).



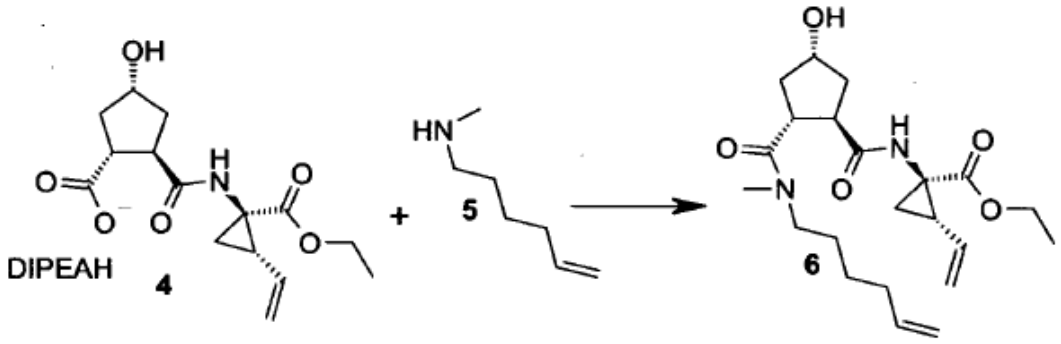
A una solución de **1** (857 mg, 5,5 mmoles), en DMF (14 ml) y DCM (25 ml) a la temperatura ambiente, se añadieron **2** (1,15 g, 6,0 mmoles), HATU (2,29 g, 6,0 mmoles) y DIPEA (3,82 ml, 22 mmoles). La reacción se agitó en atmósfera de N_2 a la temperatura ambiente durante 1 h. El análisis LC/MS indicó conversión completa, y la mixtura de reacción se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en DCM (100 ml) y HCl 0,1M (aq) y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (aq) y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto diana **3** (1,6 g, 99%). LC/MS (Método A): t_R = 2,46 min, >95%, m/z (ESI^+): 294 (MH^+).

Ejemplo 2: Preparación del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentano-carboxílico, sal de diisopropiletilamina (**4**):



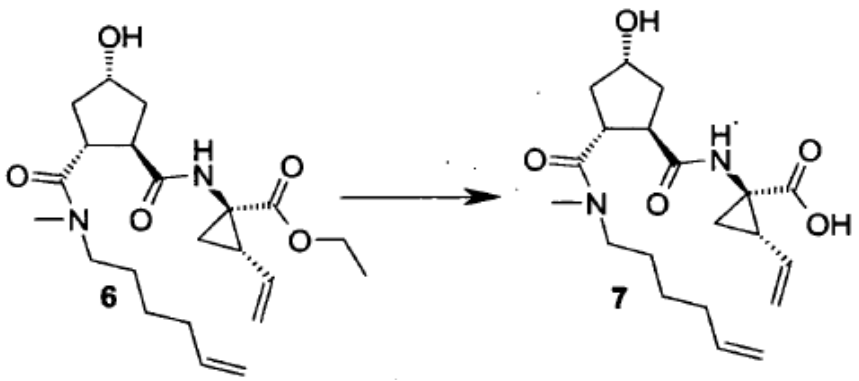
A una solución de **3** (800 mg, 2,73 mmoles) en agua (15 ml) en un recipiente de reacción microondas de 20 ml se añadió DIPEA (1,2 ml, 6,8 mmoles) y una varilla de agitación. Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y la suspensión espesa inmiscible se agitó enérgicamente antes de la inserción en la cámara del microondas. Después de 1 min de pre-agitación, la reacción se irradió durante 40 min a una temperatura de ajuste de 100ºC. Después de enfriar a 40ºC, la solución transparente se concentró a vacío, y el aceite pardo residual se co-evaporó 3 veces con acetonitrilo para eliminar cualquier agua residual. El producto bruto **4**, en forma de una sal de DIPEA, se llevó inmediatamente a la etapa siguiente. LC/MS (Método A): t_R = 1,29 min, >95%, m/z (ESI^+): 312 (MH^+).

Ejemplo 3: Preparación del ácido 1-{[2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentano-carbonil]amino}-2-vinilciclopropano-carboxílico-etil-éster (**6**):



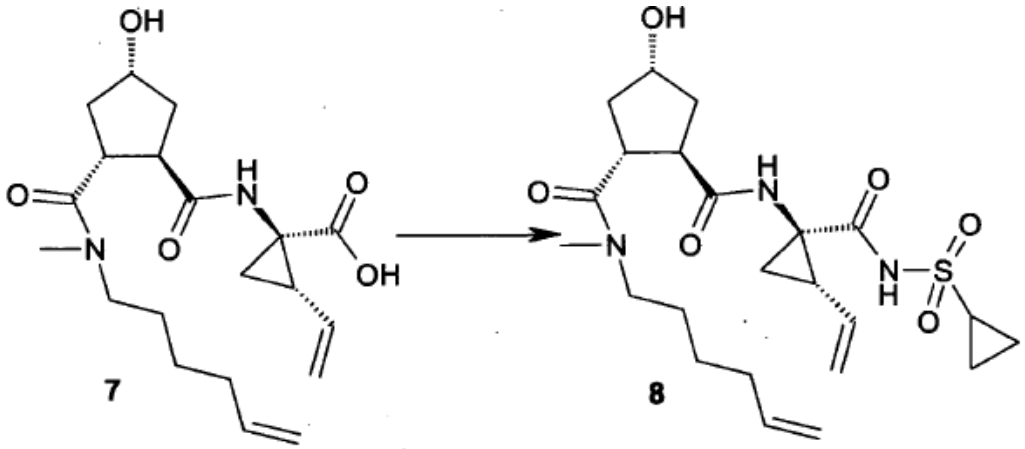
El compuesto **4** (5,5 mmoles) bruto se disolvió en DCM (50 ml) y DMF (14 ml), seguido por adición de HATU (2,09 g, 5,5 mmoles), **5** (678 mg, 6,0 mmoles) y DIPEA (3,08 ml, 17,5 mmoles) a la temperatura ambiente. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. El análisis LC/MS indicó conversión completa, y la mixtura de reacción se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con HCl 0,1M (aq), K_2CO_3 (aq) y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. La evaporación del disolvente a vacío dio un aceite que se purificó por cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto diana **6** (1,65 g, 74%). TLC (sílice): metanol/acetato de etilo 5:95, R_f = 0,5; LC/MS (Método A): t_R = 3,44 min, >95%, m/z (ESI^+) = 407 (MH^+).

Ejemplo 4: Preparación del ácido 1-{[2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentano-carbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico (**7**):



El compuesto **6** (493 mg, 1,21 mmoles) se disolvió en DMF (1 ml) y se transfirió a un recipiente de reacción microondas de 20 ml. A continuación, se añadieron LiOH acuoso (2 M, 10,5 ml) y una varilla de agitación. Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y la suspensión espesa inmiscible se agitó enérgicamente antes de inserción en la cámara del microondas. La reacción se irradió durante 30 min a 130ºC. La mixtura de reacción se enfrió a 40ºC y la solución clara se acidificó a pH 2 con HCl acuoso (1M, 24 ml) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto **7** (410 mg, 90%). LC/MS (Método A): t_R = 2,46 min, >95%, m/z (ESI^+): 379 (MH^+).

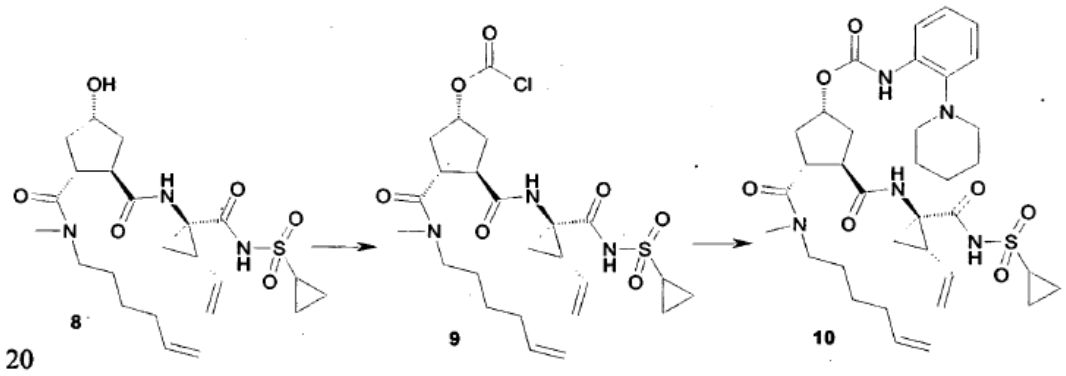
Ejemplo 5; Preparación del ácido 4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico, 1-[(1-ciclopropano-sulfonilamino-carbonil-2-vinil-ciclopropil)amida] 2-(hex-5-enil-metil-amida) (**8**):



El ácido **7** (410 mg, 1,09 mmoles) bruto se disolvió en DMF (1,5 ml) y DCM (4,5 ml), seguido por adición de EDAC (417 mg, 2,18 mmoles) a la temperatura ambiente. La mixtura se dejó incubar con agitación a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió DMAP (133 mg, 1,09 mmoles) seguido por otros 20 min de incubación a la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron una solución pre-mezclada de amida del ácido ciclopropanosulfónico (527 mg, 4,36 mmoles) y DBU (663 mg, 4,36 mmoles) en DMF (2 ml) y se añadió DCM (2 ml) seguido por calentamiento en el microondas a 100ºC durante 30 min. La solución roja resultante se concentró a vacío y se redisolvió en acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1M (aq) (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar la sulfonamida bruta que se purificó ulteriormente por cromatografía (sílice, acetato de etilo/metanol, 97,5:2,5) para dar el compuesto diana **8** (403 mg, 77%); LC/MS (Método A): t_R = 3,31 min, >95%, m/z (ESI^+) = 482 (MH^+).

Introducción del carbamato P2

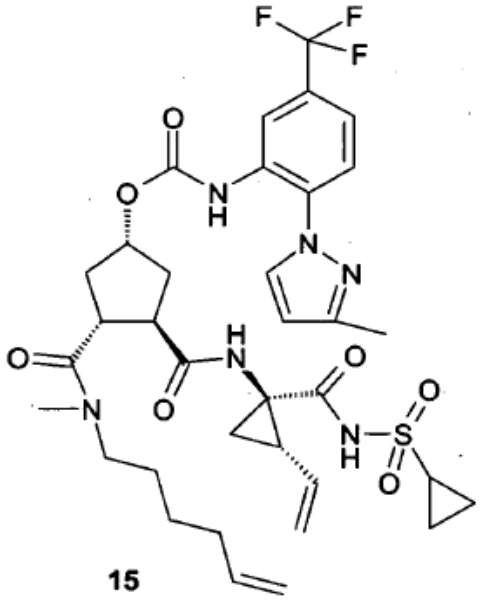
Ejemplo 6-1: Procedimiento A para formación de carbamato, ilustrado con la síntesis de ácido (2-piperidin-1-ilfenil)carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentil-éster (**10**):



El compuesto **8** (19,4 mg, 40 µmoles) se disolvió en DCM (1,8 ml) seguido por adición de $NaHCO_3$ sólido (14 mg, 160 µmoles) y una varilla de agitación. A esta suspensión espesa se añadió luego fosgeno en tolueno (1,93 M, 430 µl, 0,8 mmoles) y la mixtura se agitó enérgicamente durante 2 h para proporcionar el cloroformiato **9**. LC/MS (Método G): t_R = 2,65 min, >95%, m/z (ESI^+) = 544 (MH^+). El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se coevaporó 3 veces con DCM para eliminar cualquier fosgeno residual.

El cloroformiato **9** producido se redisolvió subsiguientemente en DCM (1 ml) y se añadió 2-piperidin-1-ilanilina (12 mg, 68 µmoles). La mixtura se mantuvo en agitación a la temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual la LC/MS indicó conversión completa. A continuación, se añadió DCM (1 ml) y la solución resultante se lavó dos veces con HCl 1M (aq), $NaHCO_3$ (aq) y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se filtró. La evaporación del disolvente a vacío dio un producto bruto que se purificó ulteriormente por LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto **10** (23,3 mg, 85%); LC/MS (Método G): t_R = 21,49 min, >95%, m/z (ESI^+) = 684 (MH^+).

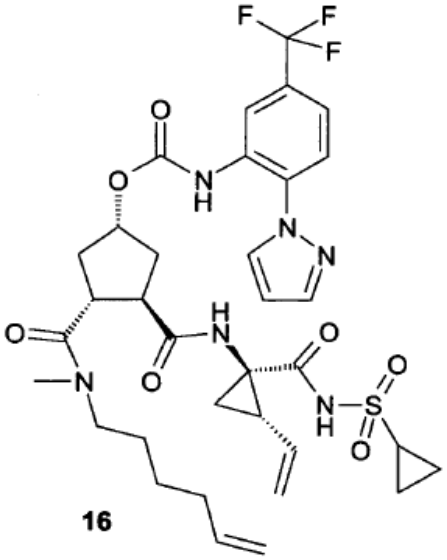
Ejemplo 6-2: Preparación del ácido [2-(3-metilpirazol-1-il)-5-trifluorometilfenil)-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enilmetil-carbamoil)ciclopentil-éster (**15**):



15

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-metilpirazol-1-il)-5-trifluorometilanilina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6-1. LC/MS (Método H): t_R = 2,20 min, >95%, m/z (ESI^+) = 749 (MH^+).

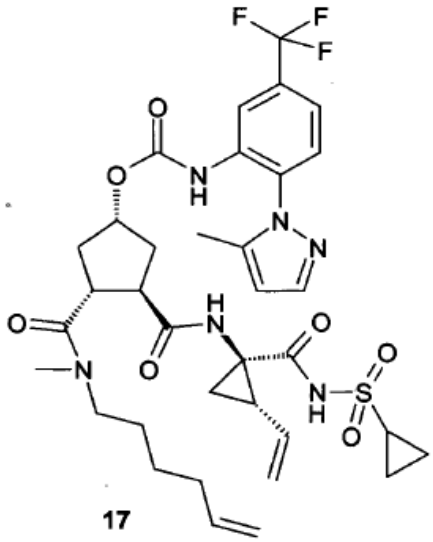
Ejemplo 6-3: Preparación del ácido (2-pirazol-1-il-5-trifluorometilfenil)carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**16**):



16

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-pirazol-1-il-5-trifluorometilanilina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6-1. LC/MS (Método H): t_R = 2,0 min, >95%, m/z (ESI^+) = 735 (MH^+).

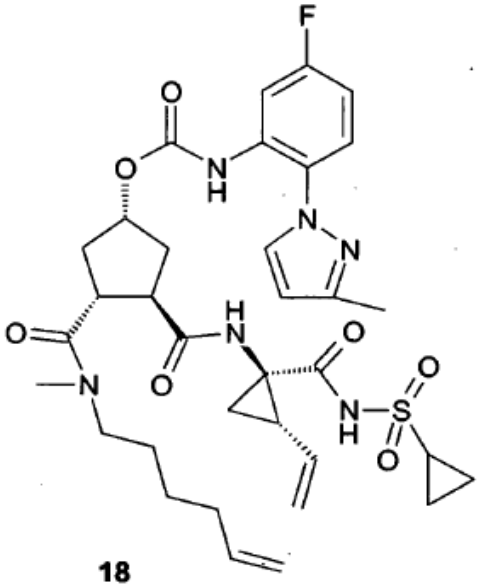
Ejemplo 6-4; Preparación del ácido [2-(5-metilpirazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-carbámico-3-(1-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enilmetil-carbamoil)ciclopentil-éster (**17**):



17

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(5-metilpirazol-1-il)-5-trifluorometilanilina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6-1. LC/MS (Método H): t_R = 1,93 min, >95%, m/z (ESI^+) = 749 (MH^+).

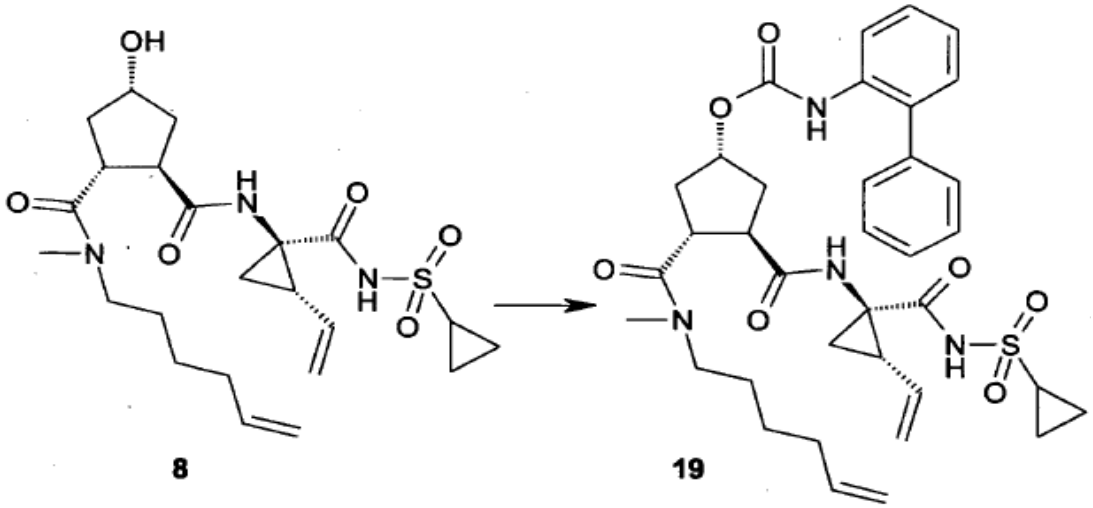
Ejemplo 6-5; Preparación del ácido [5-fluoro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]carbámico-3-(1-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enilmetil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**18**):



18

El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6-1. LC/MS (Método H): t_R = 1,76 min, >90%, m/z (ESI^+) = 699 (MH^+).

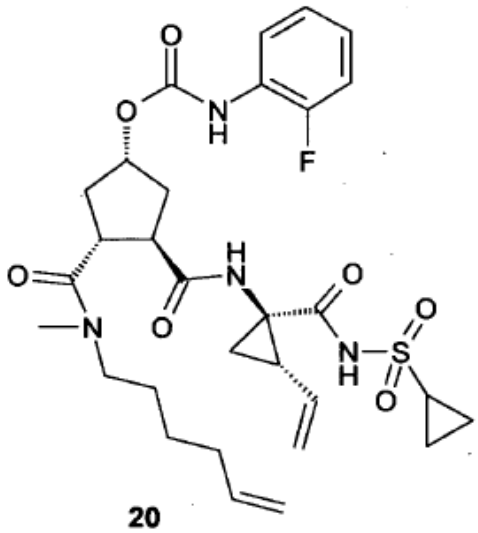
Ejemplo 7-1: Procedimiento para formación de carbamato, ilustrado por la síntesis del ácido bifenil-2-ilcarbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentil-éster (**19**):



8 **19**

Se disolvió el compuesto **8** (48,5 mg, 0,1 mmoles) en THF seco (5 ml) y se añadió a esta solución $KOBu^t$ (45 mg, 0,4 mmoles) haciendo que la mixtura de reacción se volviera amarilla y se formara un precipitado. Después de 1 min, se añadió 2-isocianatobifenilo (21,5 mg, 0,11 mmoles) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. El análisis LC/MS indicó la carbamoilación completa. La reacción se extinguió por adición de NH_4Cl (aq) (5 ml), se añadió luego acetato de etilo (5 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó subsiguientemente con HCl 1M (aq) y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó un producto bruto que se purificó ulteriormente por LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto **19** (66 mg, 97%). . LC/MS (Método D): t_R = 2,88 min, >90%, m/z (ESI^+) = 677 (MH^+).

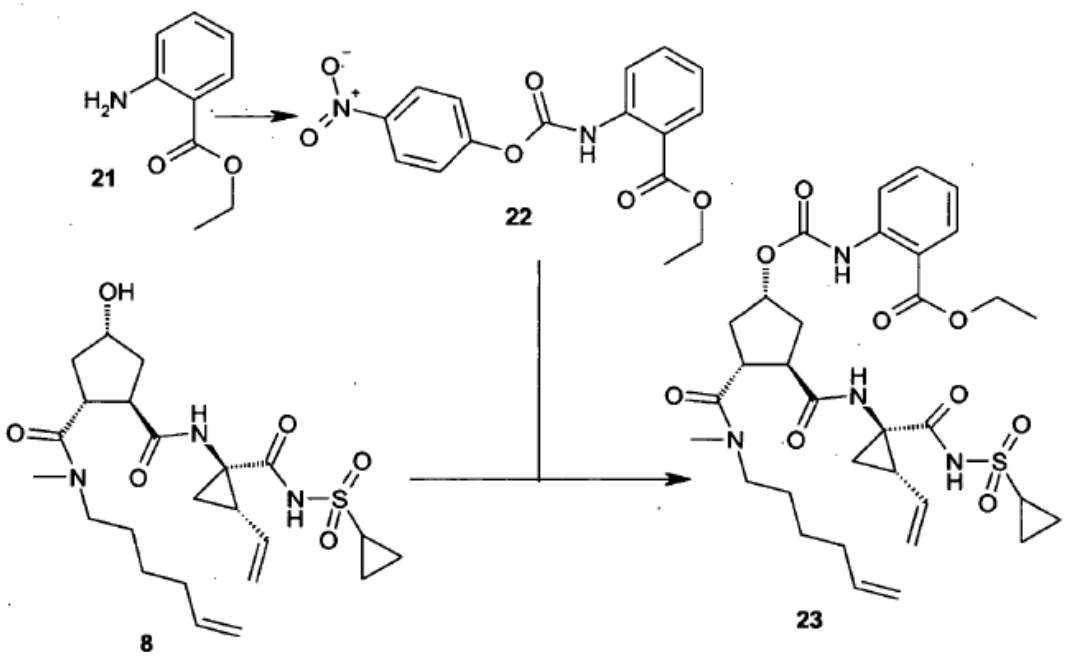
Ejemplo 7-2: Preparación del ácido 2-fluorofenil)carbámico-3-(1-ciclopropano-sulfonil-aminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentil-éster (**20**):



20

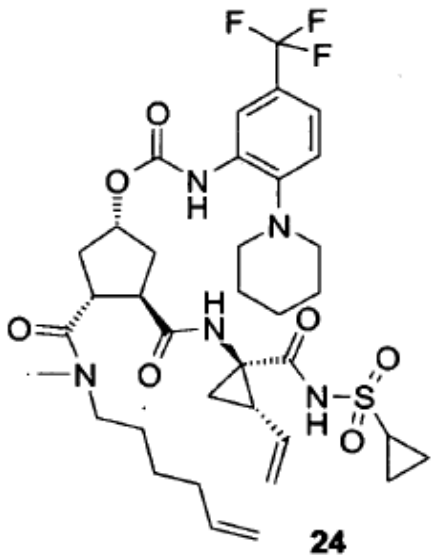
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-fluoro-2-isocianatobenceno de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7-1. LC/MS (Método D): t_R = 2,21 min, >90%, m/z (ESI^+) = 619 (MH^+).

Ejemplo 8-1: Procedimiento C para formación de carbamato, ilustrado con la síntesis del ácido 2-[2-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metilcarbamoil)ciclopentiloxicarbonilamino]benzoico-etil-éster (**23**):



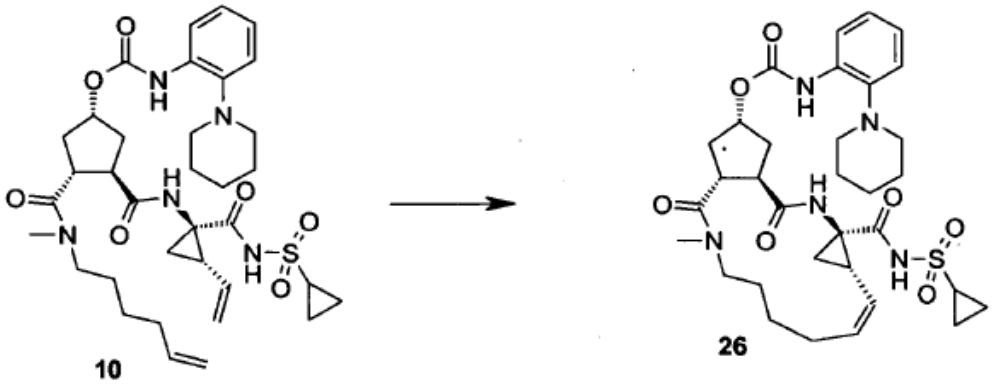
Se disolvió cloroformiato de *p*-nitrofenilo (25,9 mg, 0,129 mmoles) en acetonitrilo (1 ml). Se añadió a esta solución $NaHCO_3$ sólido (15,7 mg, 0,19 mmoles) y la suspensión se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió luego a la solución enfriada una solución de antranilato de etilo **21** (18,2 µl, 0,123 mmoles) en acetonitrilo (0,5 ml) y la reacción se dejó incubar a la temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis LC/MS indicó la conversión completa en el compuesto **22**. LC/MS (Método D): t_R = 3,11 min, >95%, m/z (ESI^+) = 331 (MH^+). Esta solución se añadió luego a una mixtura de **8** (49,2 mg, 102 µmoles) y NaH (60%) en aceite (4,5 mg, 112 µmoles) seguido por calentamiento de la reacción a 50ºC durante 1 h. El análisis LC/MS indicó la desaparición completa del compuesto intermedio **22**. La reacción se extinguió con NH_4Cl (aq) (5 ml) y se añadió acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1M (aq) y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. La evaporación del disolvente dio un aceite que se purificó ulteriormente utilizando LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto **23** (5,9 mg, 8%). LC/MS (Método D): t_R = 3,29 min, >95%, m/z (ESI^+) = 673 (MH^+).

Ejemplo 8-2: Preparación del ácido (2-piperidin-1-il-5-trifluorometilfenil)carbámico-3-(1-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enilmetil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**24**):



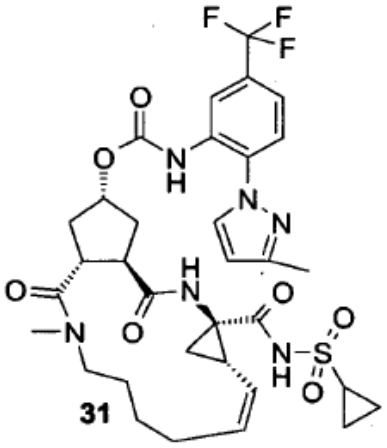
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-piperidin-1-il-5-trifluorometilanilina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8-1. LC/MS (Método D): t_R = 4,05 min, >95%, m/z (ESI^+) = 752 (MH^+).

Ejemplo 9-1: Formación de macrociclo por metátesis con cierre de anillo, ilustrada con la síntesis del ácido (2-piperidin-1-il-fenil)carbámico-4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**26**):



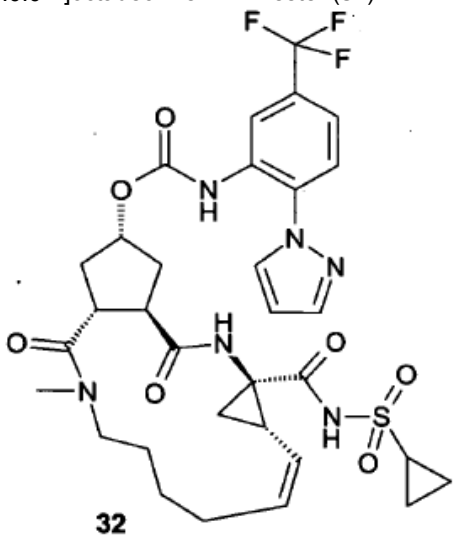
El compuesto **10** (10 mg, 14,6 µmoles) se disolvió en DCE (secado sobre tamices moleculares, y gaseado conN_2 (10 ml) en un recipiente de reacción microondas de 20 ml con una varilla de agitación. Se añadió a esta solución catalizador Hoveyda-Grubb's de segunda generación (2,3 mg, 3,6 µmoles) y el recipiente de reacción se purgó con N_2 (g) y se cerró herméticamente. La reacción se irradió durante 15 min con una temperatura de ajuste de 150ºC. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice; DCM, a continuación metanol al 10% en DCM). El producto se purificó subsiguientemente por LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto diana **26** (3,4 mg, 36%). LC/MS (Método D): t_R = 2,21 min, >95%, m/z (ESI^+) = 656 (MH^+).

Ejemplo 9-2: Preparación del ácido [2-(3-metilpirazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-carbámico-4-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-éster (**31**):



Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1. LC/MS (Método H): t_R = 1,82 min, >95%, m/z (ESI^+) = 721 (MH^+).

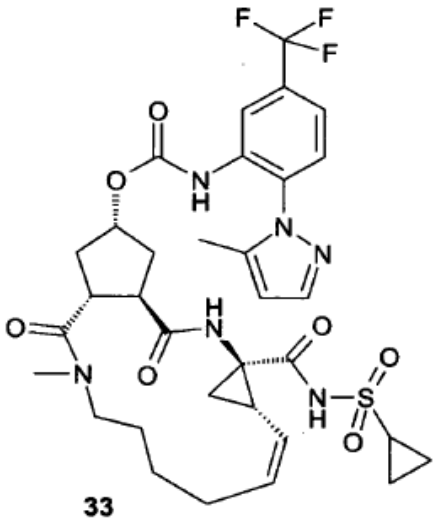
Ejemplo 9-3: Preparación del ácido (2-pirazol-1-il-5-trifluorometilfenil)carbámico-4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**32**):



32

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1. LC/MS (Método H): t_R = 1,65 min, >95%, m/z (ESI^+) = 707 (MH^+).

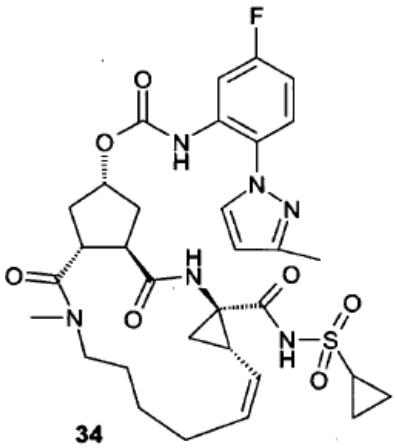
Ejemplo 9-4: Preparación del ácido [2-(5-metil-pirazol-1-il)-trifluorometilfenil]-carbámico-4-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-éster (**33**):



33

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1. LC/MS (Método H): t_R = 1,58 min, >95%, m/z (ESI^+) = 721 (MH^+).

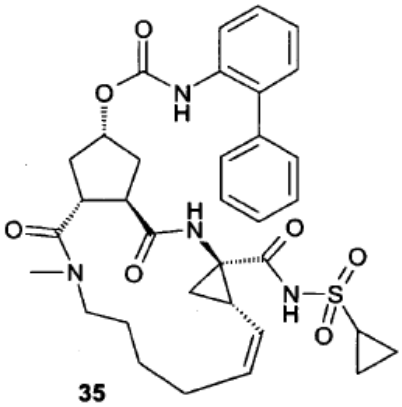
Ejemplo 9-5: Preparación del ácido [5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)fenil]carbámico-4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-éster (**34**):



34

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1. LC/MS (Método H): t_R = 1,35 min, >95%, m/z (ESI^+) = 671 (MH^+).

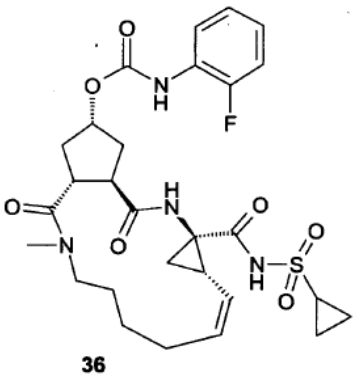
Ejemplo 9-6: Preparación del ácido bifenil-2-il-carbámico-4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**35**):



35

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1. LC/MS (Método A): t_R = 4,93 min, >95%, m/z (ESI^+) = 649 (MH^+).

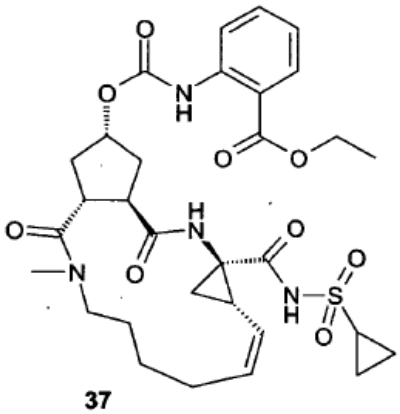
Ejemplo 9-7: Preparación del ácido (2-fluorofenil)carbámico-4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**36**):



36

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1. LC/MS (Método A): t_R = 2,21 min, >95%, m/z (ESI^+) = 591 (MH^+).

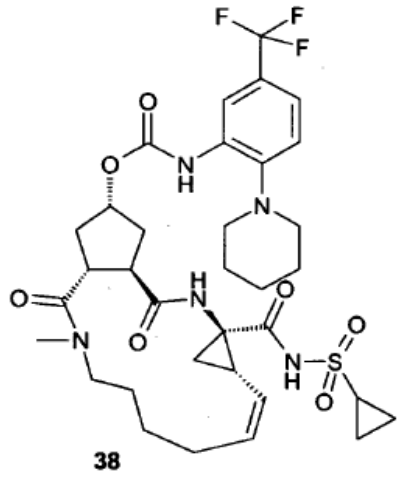
Ejemplo 9-8: Preparación del ácido 2-(4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-iloxicarbonilamino)-benzoico-etil-éster (**37**):



37

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1. LC/MS (Método D): t_R = 2,64 min, >95%, m/z (ESI^+) = 645 (MH^+).

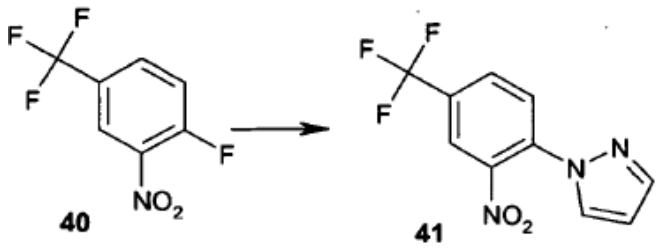
Ejemplo 9-9: Preparación del ácido (2-piperidin-1-il-5-trifluorometilfenil)carbámico-4-ciclopropano-sulfonil-aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-17-il-éster (**38**):



38

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1. LC/MS (Método D): t_R = 3,39 min, >95%, m/z (ESI^+) = 724 (MH^+).

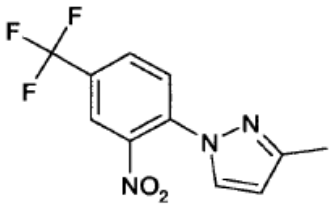
Ejemplo 10-1: Procedimiento para la introducción de pirazoles sustituidos en posición orto, ilustrada con la síntesis de 1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol (**41**):



40 **41**

Se disolvió 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometilbenceno (209 mg, 1 mmol) en etanol (4,5 ml) en un recipiente de reacción microondas de 5 ml. Se añadieron 1*H*-pirazol (83,5 mg, 1,2 mmoles), DIPEA (329 µl, 2 mmoles) y una varilla de agitación, seguido por cierre hermético del recipiente de reacción. La mixtura de reacción se calentó luego en el horno microondas durante 30 min a 120ºC. TLC (sílice; hexanos/acetato de etilo, 4:1): Rf = 0,5 (**40**), 0,3 (**41**). La reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto **41** (206 mg, 81%). LC/MS (Método F): t_R = 2,26 min, >95%, m/z (ESI^+) = 258 (MH^+).

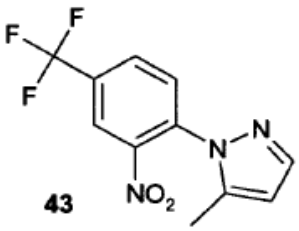
Ejemplo 10-2: Preparación de 3-metil-1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol (**42**):



42

El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-metil-1*H*-pirazol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10-1. TLC (sílice; hexanos/acetato de etilo, 4:1): Rf = 0,3; LC/MS (Método F): t_R = 2,28 min, >95%, m/z (ESI^+) = 272 (MH^+).

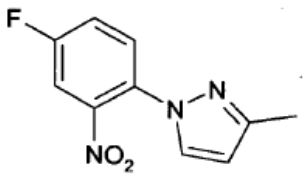
Ejemplo 10-3: Preparación de 5-metil-1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol (**43**):



43

El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-metil-1*H*-pirazol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10-1. El 3-metil-1*H*-pirazol sufre una transposición parcial a 5-metil-1*H*-pirazol durante las condiciones del Ejemplo 10-1. TLC (sílice; hexano/acetato de etilo, 4:1): Rf = 0,4; LC/MS (Método F): t_R = 2,50 min, >95%, m/z (ESI^+) = 272 (MH^+).

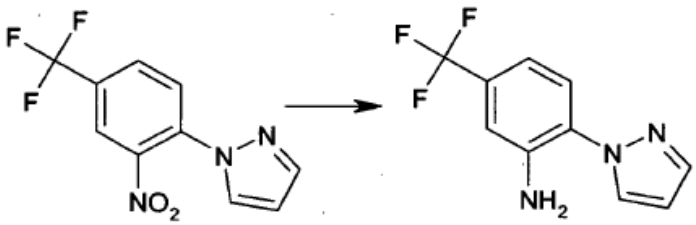
Ejemplo 10-4: Preparación de 1-(4-fluoro-2-nitrofenil)-3-metil-1H-pirazol (**44**):



44

El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-metil-1*H*-pirazol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10-1. TLC (sílice; hexano/acetato de etilo, 4:1): Rf = 0,3; LC/MS (Método F): t_R = 1,72 min, >95%, m/z (ESI^+) = 222 (MH^+).

Ejemplo 11-1: Procedimiento para reducción de los grupos nitro aromáticos a fin de proporcionar las anilinas P2, ilustrado con la síntesis de 2-pirazol-1-il-5-trifluorometilanilina (**45**):

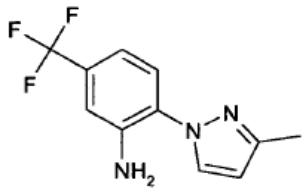


41 **45**

El compuesto **41** (206 mg, 0,8 mmoles) se disolvió en etanol (25 ml) en un matraz de 50 ml. A continuación, se añadieron 2 espátulas de Pd al 5% sobre carbono activado y una varilla de agitación, seguido por evacuación y purga del matraz con N_2 (g). Se introdujo luego N_2 (g) en el matraz por medio de un balón y la reacción se agitó a la temperatura ambiente en atmósfera de H_2 durante 2 h. La entrada de H_2 (g) se cerró y se hizo el vacío en el matraz, después de lo cual se purgó 3 veces con N_2 (g). El análisis LC/MS indicó la hidrogenación completa y la mixtura se filtró a través de un

taco de Celita antes de evaporación del disolvente a vacío para proporcionar la anilina bruta **45** (163 mg, 90%). LC/MS (Método F): t_R = 2,10 min, >95%, m/z (ESI^+) = 228 (MH^+).

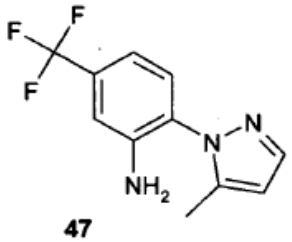
Ejemplo 11-2: Preparación de 2-(3-metilpirazol-1-il)-5-trifluorometilanilina (**46**):



46

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11-1. LC/MS (Método F): t_R = 1,95 min, >95%, m/z (ESI^+) = 242 (MH^+).

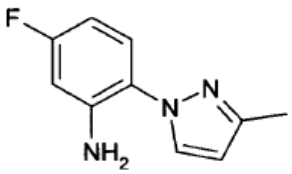
Ejemplo 11-3: Preparación de 2-(5-metilpirazol-1-il)-5-trifluorometilanilina (**47**):



47

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11-1. LC/MS (Método F): t_R = 2,33 min, >95%, m/z (ESI^+) = 242 (MH^+).

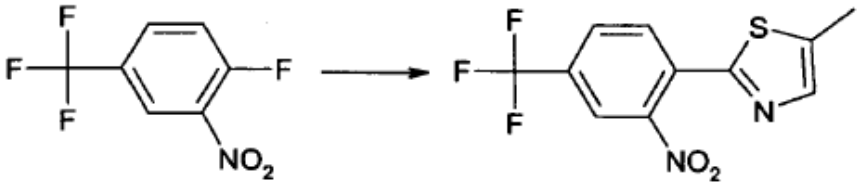
Ejemplo 11-4: Preparación de 5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)anilina (**48**):



48

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11-1. LC/MS (Método F): t_R = 1,30 min, >95%, m/z (ESI^+) = 192 (MH^+).

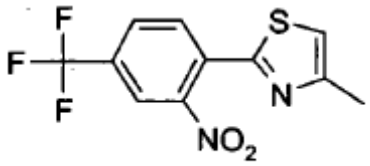
Ejemplo 12-1: Preparación de 5-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**49**):



49

Una solución de n-BuLi (2,5 mmoles) en heptano (c = 2,5 M) en atmósfera de nitrógeno) se enfrió a -78ºC. Se añadió gota a gota a la solución 5-metil-tiazol (750 mg, 7,5 mmoles) disuelto en THF anhidro (10 ml). La reacción se agitó durante 20 min a -78ºC seguido por la adición de 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benceno (1,56 g, 7,5 mmoles) disuelto en THF anhidro (10 ml). La reacción se agitó durante 10 min a -78ºC y se dejó que alcanzara luego la temperatura ambiente. La reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso y se separaron las fases. La fase de éter se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (620 mg, 29%). LC/MS (Método I): t_R = 1,44 min, >90%, m/z (ESI^+) = 289 (MH^+).

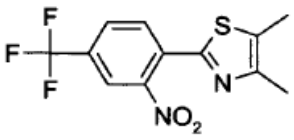
Ejemplo 12-2: Preparación de 4-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**50**):



50

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 12-1, pero utilizando 4-metil-tiazol en lugar de 5-metil-tiazol, lo cual dio el compuesto del título (495 mg, 23%), LC/MS (Método I): t_R = 1,40 min, >90%, m/z (ESI^+) = 289 (MH^+).

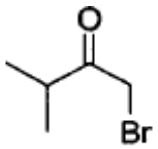
Ejemplo 12-3: Preparación de 4,5-dimetil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**51**):



51

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 12-1, pero utilizando 4,5-dimetil-tiazol en lugar de 5-metil-tiazol, lo cual dio el compuesto del título (700 mg, 31%), LC/MS (Método I): t_R = 1,98 min, >90%, m/z (ESI^+) = 303 (MH^+).

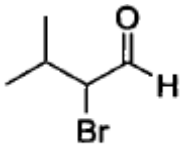
Ejemplo 13-1: Proceso para preparación de α-bromo-aldehídos y α-bromo-cetonas ilustrado con la síntesis de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona (**52**):



52

Se disolvió 3-metil-2-butanona (3,2 ml, 30 mmoles) en etanol absoluto (50 ml) y la solución se enfrió a -10ºC en un baño de NaCl/hielo. Se añadió gota a gota bromo (1,3 ml, 25 mmoles) a la solución enfriada, manteniendo la temperatura por debajo de 2,5ºC. La solución se dejó en agitación a temperatura inferior a la del ambiente durante 2 horas, seguido por adición de agua (25 ml) y agitación durante 20 min adicionales. El producto se extrajo luego con 3 porciones de éter de petróleo frío. La fase orgánica agrupada se lavó dos veces con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10%, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar la halocetona diana (2,6 g, 63%). H-NMR: $CDCl_3$, δ en ppm 1,17 (d, 6H), 2,97 (m, H), 4,0 (s, 2H).

Ejemplo 13-2: Preparación de 2-bromo-3-metil-butiraldehído (**53**):

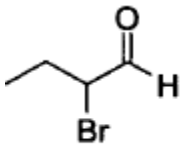


53

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 13-1, pero utilizando 3-metil-butiraldehído en una escala de 20 mmoles en lugar de 3-metil-2-butanona en una escala de 30 mmoles, lo cual dio el haloaldehído diana (2,64 g, 80%).

NMR = $CDCl_3$, δ en ppm 1,09 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 2,22 (m, 2H), 4,08 (s, 2H) 9,41 (d, H).

Ejemplo 13-3: Preparación de 2-bromo-butiraldehído (**54**):

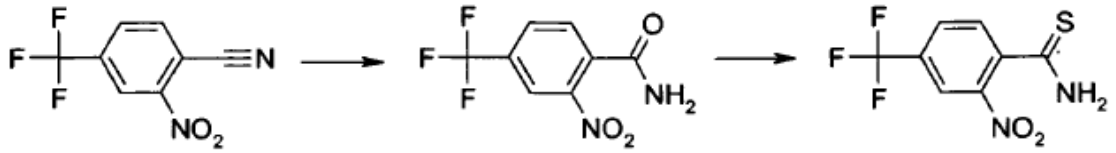


54

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 13-1, pero utilizando n-butiraldehído en una escala de 20 mmoles en lugar de 3-metil-2-butanona en una escala de 30 mmoles, lo cual dio el α-bromo-aldehído diana (3,0 g, 95%).

NMR = $CDCl_3$, δ en ppm 1,05 (t, 3H), 2,10 (m, 2H), 4,18 (m, H), 9,43 (d, H).

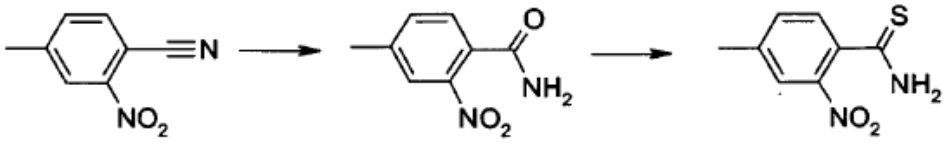
Ejemplo 14-1: Preparación de 2-nitro-4-trifluorometil-tiobenzamida (**55**):



55

Se disolvió 2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo (3,9 g, 18 mmoles) en H_2SO_4 acuoso al 70% y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mixtura de reacción se vertió lentamente en hielo (300 ml) con agitación enérgica. La solución se filtró y el sólido se lavó con agua fría y hexano. El material sólido se redisolvió ulteriormente en acetato de etilo y la solución se lavó con solución acuosa al 10% de $NaHCO_3$, y con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 2-nitro-4-trifluorobenzamida (4,22 g, 99%). LC/MS (Método F): t_R = 1,66 min, >95%, m/z (ESI^+) = 218 $(M\text{-}NH_2)^+$. La benzamida producida (4,22 g, 18 mmoles) se disolvió en dioxano (200 ml) y se añadió pentasulfuro de fósforo (3,4 g, 15 mmoles). La reacción se calentó a 110ºC durante 4 horas, después de cuyo tiempo no pudo detectarse ya cantidad alguna del material de partida. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso al 10%. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite, que se purificó ulteriormente por cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar la tio-benzamida diana (3,63 g, 81%). LC/MS (Método F): t_R = 2,21 min, >95%, m/z (ESI^+) = 234 $(M\text{-}NH_2)^+$.

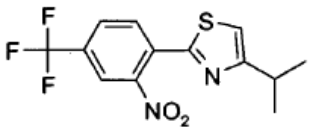
Ejemplo 14-2: Preparación de 4-metil-2-nitro-tiobenzamida (**56**):



56

Se preparó la tio-benzamida como se describe en el Ejemplo 14-1, partiendo de 4-metil-2-nitro-benzonitrilo por la vía de 4-metil-2-nitro-benzamida, lo cual dio el compuesto del título (1,03 g, 98%). LC/MS (Método I): t_R = 0,54 min, >80%, m/z (ESI^+) = 180 $(M\text{-}NH_2)^+$.

Ejemplo 15-1: Preparación de 4-isopropil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**57**):

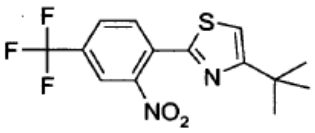


57

Se disolvió 2-nitro-4-trifluorometil-tiobenzamida (**55**), (100 mg, 0,4 mmoles) en dioxano (4 ml) en un tubo de ensayo de 10 ml y se añadió a esta solución 1-bromo-3-metil-butan-2-ona (**52**) (72,6 mg, 0,44 mmoles). Se añadió una varilla de agitación, y el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100ºC durante una noche. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se destapó el recipiente, se eliminó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre DCM y solución acuosa al 10% de $NaHCO_3$. Se separó la fase orgánica y se lavó con más cantidad de solución acuosa al 10% de NaH-

CO_3 y salmuera. La fase orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío, lo cual dio el compuesto diana (120 mg, 90%). LC/MS (Método I): t_R = 2,26 min, >90%, m/z (ESI^+) = 317 (MH^+).

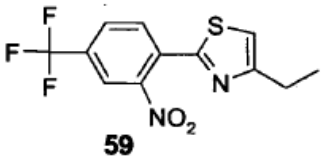
Ejemplo 15-2: Preparación de 4-terc-butil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**58**):



58

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 15-1, pero utilizando 1-bromo-3,3-dimetil-butan-2-ona en lugar de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona, lo cual dio el compuesto del título (118 mg, 90%). LC/MS (Método I): t_R = 2,45 min, >90%, m/z (ESI^+) = 331 (MH^+).

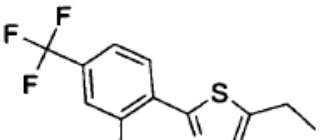
Ejemplo 15-3: Preparación de 4-etil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**59**):



59

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 15-1, pero utilizando 1-bromo-2-butanona en lugar de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona, lo cual dio el compuesto del título (115 mg, 95%). LC/MS (Método I): t_R = 1,91 min, >90%, m/z (ESI^+) = 303 (MH^+).

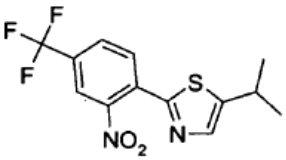
Ejemplo 15-4: Preparación de 5-etil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**60**):



60

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 15-1, pero utilizando 2-bromo-butiraldehído (**54**) en lugar de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona, lo cual dio el compuesto del título (115 mg, 90%). LC/MS (Método I): t_R = 1,91 min, >90%, m/z (ESI^+) = 303 (MH^+).

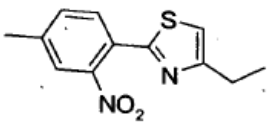
Ejemplo 15-5: Preparación de 5-isopropil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**61**):



61

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 15-1, pero utilizando 2-bromo-3-metil-butiraldehído (**53**) en lugar de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona, lo cual dio el compuesto del título (118 mg, 94%). LC/MS (Método I): t_R = 2,16 min, >90%, m/z (ESI^+) = 317 (MH^+).

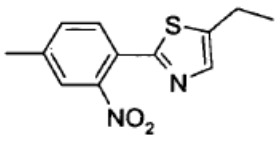
Ejemplo 15-6: Preparación de 4-etil-2-(4-metil-2-nitro-fenil)-tiazol (**62**):



62

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 15-1, excepto que se utilizó 4-metil-2-nitro-tiobenzamida (**56**) en lugar de 4-trifluorometil-2-nitro-tiobenzamida, y se utilizó 1-bromo-2-butanona en lugar de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona, lo cual dio el compuesto del título (90 mg, 91%). LC/MS (Método I): t_R = 1,55 min, >90%, m/z (ESI^+) = 249 (MH^+).

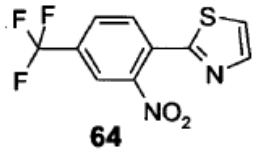
Ejemplo 15-7: Preparación de 5-etil-2-(4-metil-2-nitro-fenil)-tiazol (**63**):



63

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 15-1, excepto que se utilizó 4-metil-2-nitro-tiobenzamida (**56**) en lugar de 4-trifluorometil-2-nitro-tiobenzamida, y se utilizó 2-bromo-butiraldehído (**54**) en lugar de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona, lo cual dio el compuesto del título (60 mg, 61%). LC/MS (Método I): t_R = 1,52 min, >95%, m/z (ESI^+) = 249 (MH^+).

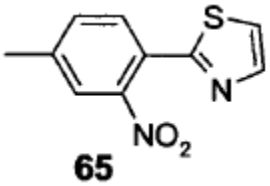
Ejemplo 15-8: Preparación de 2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**64**):



64

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 15-1, excepto que se utilizó bromo-acetaldehído-dimetilacetal en lugar de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona, y la reacción se sometió a catálisis ácida con ácido acético al 5%, lo cual dio el compuesto del título (73 mg, 67%). LC/MS (Método I): t_R = 1,31 min, >90%, m/z (ESI^+) = 275 (MH^+).

Ejemplo 15-9: Preparación de 2-(4-metil-2-nitro-fenil)-tiazol (**65**):



65

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 15-1, excepto que se utilizó 4-metil-2-nitro-tiobenzamida (**56**) en lugar de 4-trifluorometil-2-nitro-tiobenzamida, se utilizó bromoacetaldehído-dimetilacetal en lugar de 1-bromo-3-metil-butan-2-ona, y la reacción se sometió a catálisis ácida con ácido acético al 5%. Esto dio el compuesto del título (66 mg, 75%). LC/MS (Método I): t_R = 0,98 min, >90%, m/z (ESI^+) = 221 (MH^+).

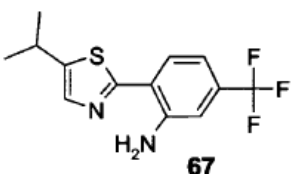
Ejemplo 16-1: Procedimiento A para reducción de grupos nitro aromáticos, ilustrado con la síntesis de 2-(4-metil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**66**):



50 **66**

Se siguió el procedimiento A, descrito en el Ejemplo 11-1, excepto que se utilizó 4-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)tiazol (**50**) en lugar de 1-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol. La filtración a través de un bloque de Celita antes de la eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título bruto (163 mg, 90%). LC/MS (Método F): t_R = 2,10 min, >95%, m/z (ESI^+) = 228 (MH^+).

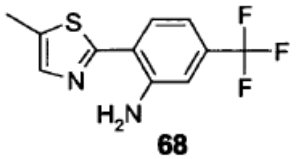
Ejemplo 16-2: Procedimiento B para reducción de grupos nitro aromáticos, ilustrado con la síntesis de 2-(5-isopropil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**67**):



67

Se disolvió 5-isopropil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)tiazol (**61**) (118 mg, 378 µmoles) en etanol (3 ml) en un recipiente de reacción microondas de 2-5 ml. Se añadieron a esta solución formiato de amonio (240 mg, 3,8 mmoles), PdOH/C (20% en peso) (24 mg, 38 µmoles) y una varilla de agitación. Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se irradió en el microondas durante 40 min a 150ºC. La solución se filtró luego a través de un bloque de Celita y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre H_2O y DCM y se filtró a través de una frita hidrófoba con un cartucho desecador de Na_2SO_4. El DCM filtrado se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (98,7 mg, 91%); LC/MS (Método I): t_R = 2,67 min, >95%, m/z (ESI^+) = 287 (MH^+).

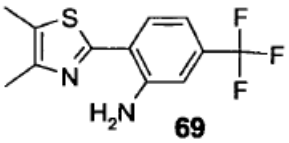
Ejemplo 16-3: Preparación de 2-(5-metil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**68**):



68

Se siguió el procedimiento A, descrito en el Ejemplo 11-1, excepto que se utilizó 5-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**49**) en lugar de 1-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol. La purificación por cromatografía flash (sílice; acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título (165 mg, 30%). LC/MS (Método I): t_R = 2,17 min, >95%, m/z (ESI^+) = 259 (MH^+).

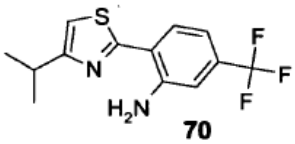
Ejemplo 16-4: Preparación de 2-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**69**):



69

Se siguió el procedimiento A, descrito en el Ejemplo 11-1, excepto que se utilizó 4,5-dimetil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**51**) en lugar de 1-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol. La purificación por cromatografía flash (sílice; acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título (252 mg, 40%). LC/MS (Método I): t_R = 2,39 min, >95%, m/z (ESI^+) = 273 (MH^+).

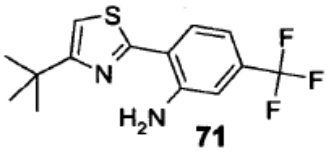
Ejemplo 16-5: Preparación de 2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**70**):



70

Se siguió el procedimiento A, descrito en el Ejemplo 11-1, excepto que se utilizó 4-isopropil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)tiazol (**57**) en lugar de 1-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol. La purificación por cromatografía flash (sílice; acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título (61 mg, 38%). LC/MS (Método I): t_R = 2,72 min, >95%, m/z (ESI^+) = 287 (MH^+).

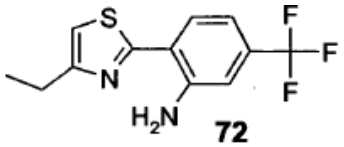
Ejemplo 16-6: Preparación de 2-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**71**):



71

Se siguió el procedimiento A, descrito en el Ejemplo 11-1, excepto que se utilizó 4-terc-butil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)tiazol (**58**) en lugar de 1-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol. La purificación por cromatografía flash (sílice; acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título (60 mg, 55%). LC/MS (Método I): t_R = 2,68 min, >95%, m/z (ESI^+) = 301 (MH^+).

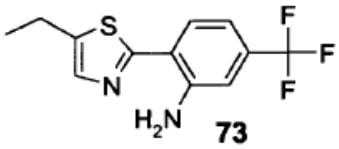
Ejemplo 16-7: Preparación de 2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**72**):



72

Se siguió el procedimiento A, descrito en el Ejemplo 11-1, excepto que se utilizó 4-etil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)tiazol (**59**) en lugar de 1-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol. La purificación por cromatografía flash (sílice; acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título (40 mg, 39%). LC/MS (Método J): t_R = 2,29 min, >85%, m/z (ESI^+) = 273 (MH^+).

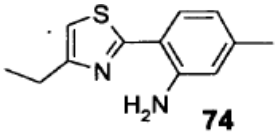
Ejemplo 16-8: Preparación de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**73**):



73

Se siguió el procedimiento A, descrito en el Ejemplo 11-1, excepto que se utilizó 5-etil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)tiazol (**60**) en lugar de 1-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol. La purificación por cromatografía flash (sílice; acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título (67 mg, 32%). LC/MS (Método I): t_R = 2,37 min, >95%, m/z (ESI^+) = 273 (MH^+).

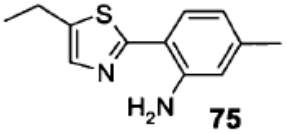
Ejemplo 16-9: Preparación de 2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenilamina (**74**):



74

Se siguió el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 16-2, excepto que se utilizó 4-etil-2-(2-nitro-4-metil-fenil)tiazol (**62**) en lugar de 5-isopropil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol, lo cual dio el compuesto del título (62 mg, 79%). LC/MS (Método I): t_R = 1,16 min, >90%, m/z (ESI^+) = 219 (MH^+).

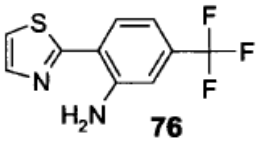
Ejemplo 16-10: Preparación de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenilamina (**75**):



75

Se siguió el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 16-2, excepto que se utilizó 5-etil-2-(2-nitro-4-metil-fenil)tiazol (**63**) en lugar de 5-isopropil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol, lo cual dio el compuesto del título (35 mg, 65%). LC/MS (Método I): t_R = 1,09 min, >90%, m/z (ESI^+) = 219 (MH^+).

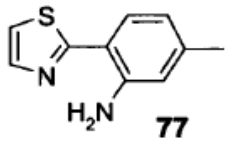
Ejemplo 16-11: Preparación de 2-tiazol-2-il-5-trifluorometil-fenilamina (**76**):



76

Se siguió el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 16-2, excepto que se utilizó 2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol (**64**) en lugar de 5-isopropil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol, lo cual dio el compuesto del título (60 mg, 93%). LC/MS (Método I): t_R = 1,71 min, >90%, m/z (ESI^+) = 245 (MH^+).

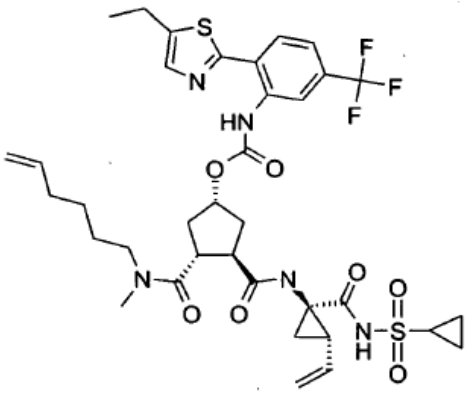
Ejemplo 16-12: Preparación de 5-metil-2-tiazol-2-il-fenilamina (**77**):



77

Se siguió el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 16-2, excepto que se utilizó 2-(2-nitro-4-metil-fenil)-tiazol (**65**) en lugar de 5-isopropil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-tiazol, lo cual dio el compuesto del título (52 mg, 91%). LC/MS (Método F): t_R = 1,99 min, >90%, m/z (ESI^+) = 191 (MH^+).

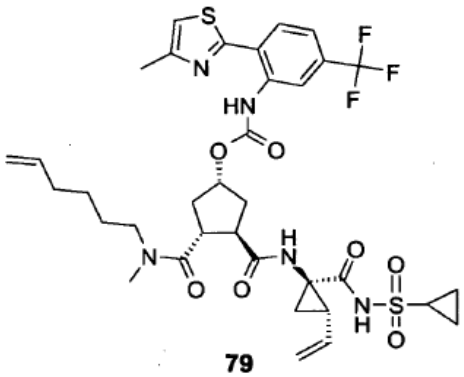
Ejemplo 17-1: Procedimiento D para formación de carbamatos, ilustrado con la síntesis del ácido [2-(5-etil-2-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)ciclopentil-éster (**78**):



78

Se disolvió el compuesto **8** descrito en el Ejemplo 5 (50 mg, 103 µmoles) en DCM seco (2 ml) seguido por la adición de $NaHCO_3$ sólido (17 mg, 209 µmoles) y una varilla de agitación. Se añadió a esta suspensión espesa fosgeno en tolueno (1,93 mg, 800 µl, 1,52 mmoles) y la mixtura se agitó enérgicamente durante 3 horas para proporcionar el cloroformiato **(9)**. LC/MS (Método G): t_R = 2,65 min, >95%, m/z (ESI^+) = 544 (MH^+). Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se co-evaporó con DCM para eliminar cualquier fosgeno residual. El cloroformiato producido se redisolvió subsiguientemente en DCE secado (3 ml) y se añadió 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**73**) (34 mg, 124 µmoles) seguido por la adición de K_2CO_3 (s) (28,5 mg, 206 µmoles) y tamices moleculares 4Å en polvo (una espátula). La mixtura se calentó a 120ºC durante 30 min, después de cuyo tiempo el análisis LC/MS indicó la inexistencia de cloroformiato residual. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se aplicó directamente a un cartucho Si-SPE, y el cartucho se lavó con DCM. El cartucho de SPE se eluyó luego con 5% de metanol en DCM para eluir el compuesto del título (76 mg, 80%). LC/MS (Método J): t_R = 2,72 min, >95%, m/z (ESI^+) = 780 (MH^+).

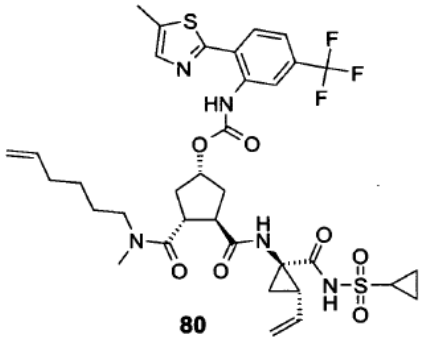
Ejemplo 17-2: Preparación del ácido [2-(4-metil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**79**):



79

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 7-1, excepto que se utilizó 2-(4-metil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**66**) en lugar de 2-isocianatobifenilo. LC/MS (Método I): t_R = 2,54 min, >90%, m/z (ESI^+) = 766 (MH^+).

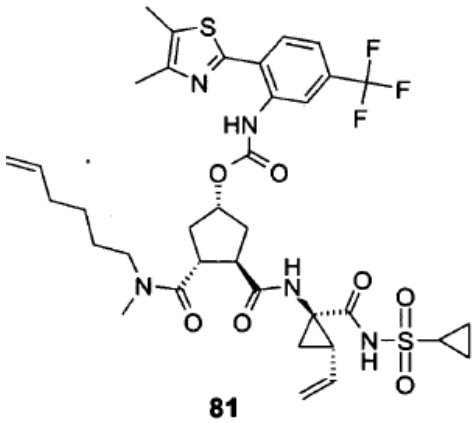
Ejemplo 17-3: Preparación del ácido [2-(5-metil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**80**):



80

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 7-1, excepto que se utilizó 2-(5-metil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**68**) en lugar de 2-isocianatobifenilo. LC/MS (Método I): t_R = 2,94 min, >90%, m/z (ESI^+) = 766 (MH^+).

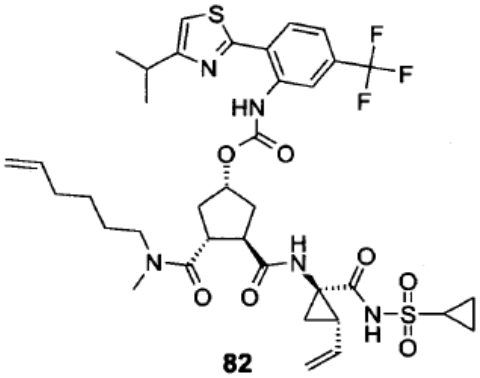
Ejemplo 17-4: Preparación del ácido [2-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**81**):



81

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 7-1, excepto que se utilizó 2-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**69**) en lugar de 2-isocianatobifenilo. LC/MS (Método I): t_R = 3,12 min, >90%, m/z (ESI^+) = 781 (MH^+).

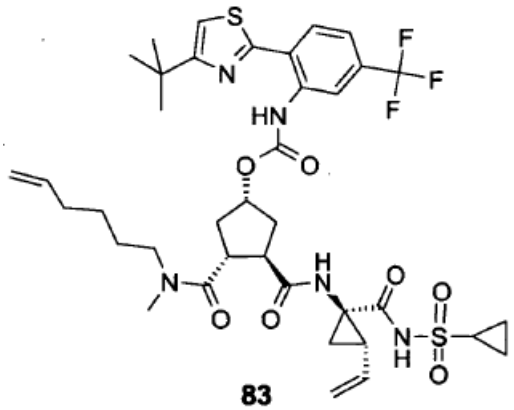
Ejemplo 17-5: Preparación del ácido [2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**82**):



82

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 7-1, excepto que se utilizó 2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**70**) en lugar de 2-isocianatobifenilo. LC/MS (Método J): t_R = 2,97 min, >90%, m/z (ESI^+) = 794 (MH^+).

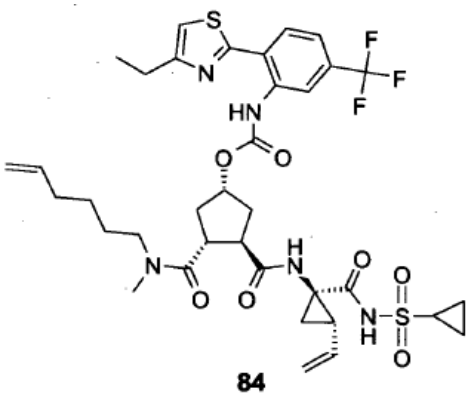
Ejemplo 17-6: Preparación del ácido [2-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**83**):



83

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 7-1, excepto que se utilizó 2-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**71**) en lugar de 2-isocianatobifenilo. LC/MS (Método J): t_R = 3,07 min, >90%, m/z (ESI^+) = 808 (MH^+).

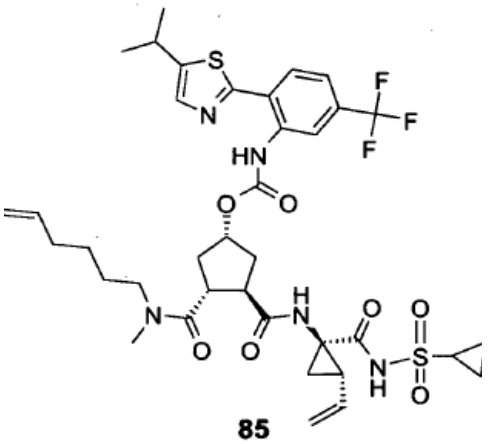
Ejemplo 17-7: Preparación del ácido [2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil amino-carbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**84**):



84

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento B, descrito en el Ejemplo 7-1, excepto que se utilizó 2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**72**) en lugar de 2-isocianatobifenilo. LC/MS (Método J): t_R = 2,81 min, >90%, m/z (ESI^+) = 780 (MH^+).

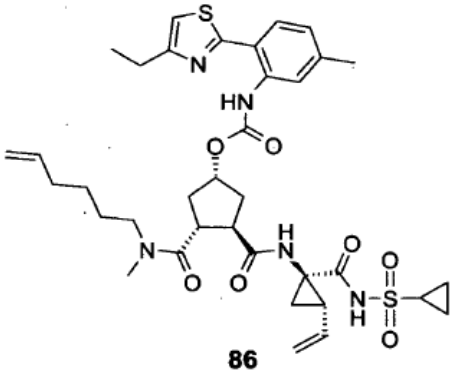
Ejemplo 17-8: Preparación del ácido [2-(5-isopropil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**85**):



85

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento D, descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 2-(5-isopropil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**67**) en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (Método J): t_R = 2,85 min, >90%, m/z (ESI^+) = 794 (MH^+).

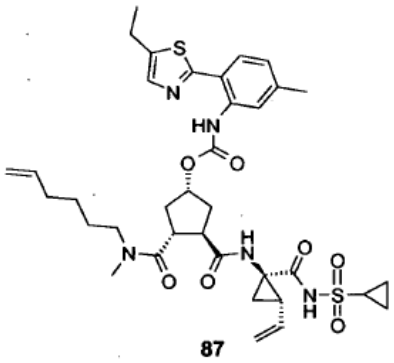
Ejemplo 17-9: Preparación del ácido [2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**86**):



86

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento D, descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenilamina (**74**) en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (Método J): t_R = 2,63 min, >90%, m/z (ESI^+) = 726 (MH^+).

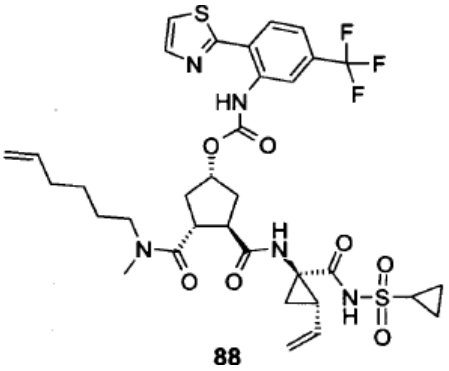
Ejemplo 17-10: Preparación del ácido [2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**87**):



87

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento D, descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenilamina (**75**) en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (Método J): t_R = 2,61 min, >90%, m/z (ESI^+) = 726 (MH^+).

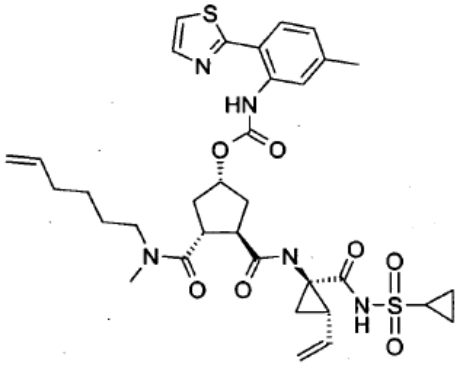
Ejemplo 17-11: Preparación del ácido [2-(tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropano-sulfonilamino carbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclo-pentil-éster (**88**):



88

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento D, descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 2-(tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**76**) en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**73**). LC/MS (Método I): t_R = 2,54 min, >90%, m/z (ESI^+) = 752 (MH^+).

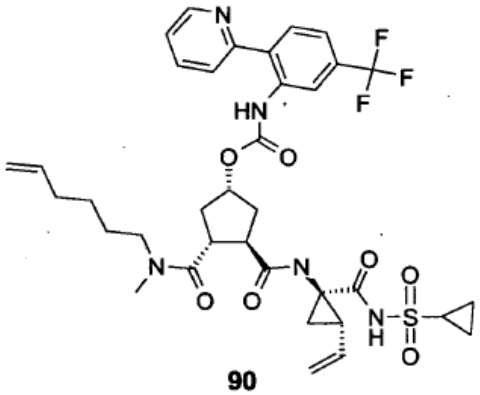
Ejemplo 17-12: Preparación del ácido [2-(tiazol-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclo-pentil-éster (**89**):



89

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento D, descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 5-metil-2-tiazol-2-il-fenilamina (**77**) en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (Método I): t_R = 2,39 min, >90%, m/z (ESI^+) = 698 (MH^+).

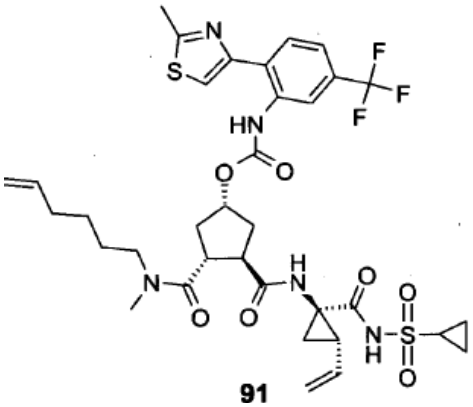
Ejemplo 17-13: Preparación del ácido (2-piridin-2-il-5-trifluorometilmetil-fenil)-carbámico-3-(1-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**90**):



90

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento D, descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 2-piridin-2-il-5-trifluorometil-fenilamina (**108**) en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (Método I): t_R = 2,01 min, >90%, m/z (ESI^+) = 746 (MH^+).

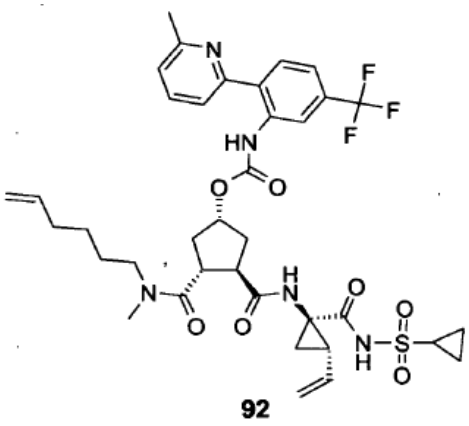
Ejemplo 17-14: Preparación del ácido [2-(2-metil-tiazol-4-il)-5-trifluorometilmetil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**91**):



91

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento D, descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 2-(2-metil-tiazol-4-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**109**) en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (Método I): t_R = 2,57 min, >90%, m/z (ESI^+) = 766 (MH^+).

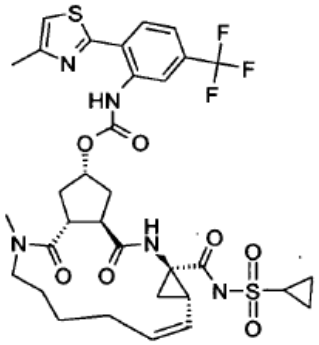
Ejemplo 17-15: Preparación del ácido [2-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometilmetil-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**92**):



92

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento D, descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 2-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**110**) en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (Método I): t_R = 1,82 min, >90%, m/z (ESI^+) = 760 (MH^+).

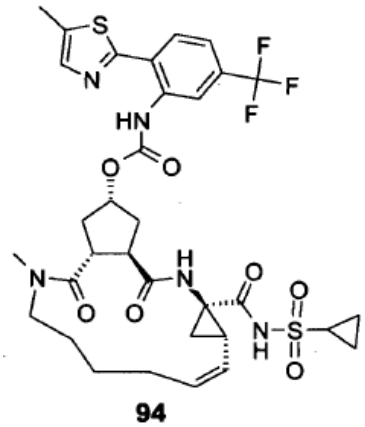
Ejemplo 18-1: Preparación del ácido [2-(4-metil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-4-ciclopropano-sulfonil-aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**93**):



93

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **79** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método I): t_R = 2,30 min, >95%, m/z (ESI^+) = 738 (MH^+).

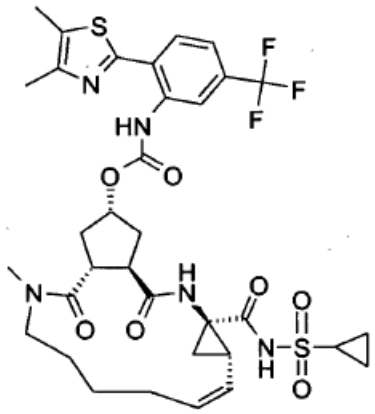
Ejemplo 18-2: Preparación del ácido [2-(5-metil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-4-ciclopropano-sulfonil amino-carbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-éster (**94**):



94

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **80** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método I): t_R = 2,81 min, >95%, m/z (ESI^+) = 752 (MH^+).

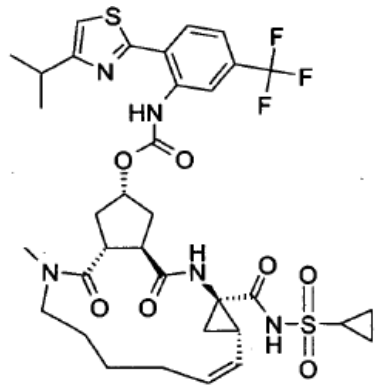
Ejemplo 18-3: Preparación del ácido [2-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]carbámico-4-ciclo-propanosulfonil aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**95**):



95

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **81** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método I): t_R = 2,81 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 752 (MH$^+$).

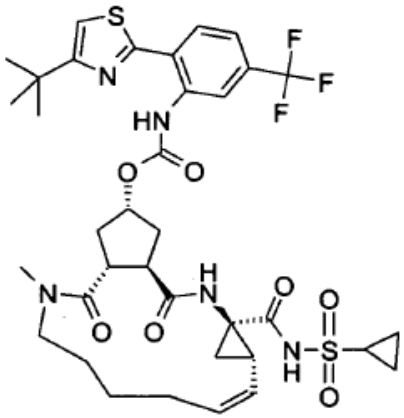
Ejemplo 18-4: Preparación del ácido [2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]carbámico-4-ciclo-propanosulfonil aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**96**):



96

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **82** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método J): t_R = 2,70 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 752 (MH$^+$).

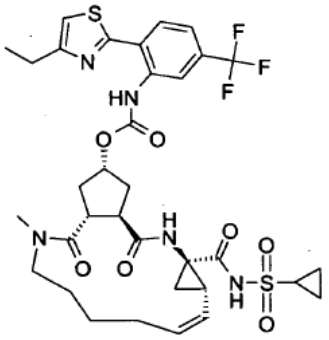
Ejemplo 18-5: Preparación del ácido [2-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]carbámico-4-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**97**):



97

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **83** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método J): t_R = 2,83 min, >95%, m/z (ESI^+) = 780 (MH^+).

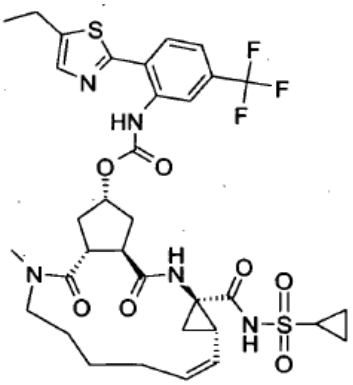
Ejemplo 18-6: Preparación del ácido [2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]carbámico-4-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**98**):



98

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **84** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método J): t_R = 2,54 min, >95%, m/z (ESI^+) = 752 (MH^+).

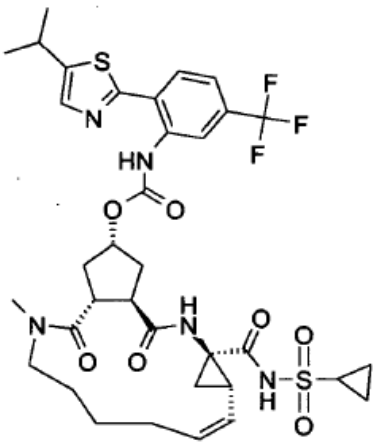
Ejemplo 18-7: Preparación del ácido [2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-4-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**99**):



99

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **78** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método J): t_R = 2,45 min, >95%, m/z (ESI^+) = 752 (MH^+).

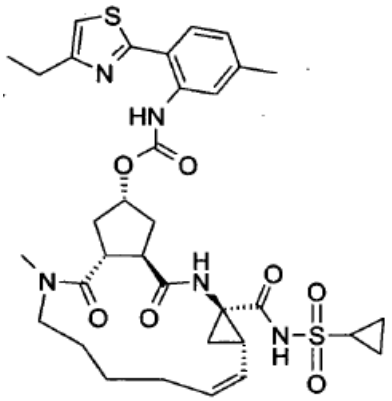
Ejemplo 18-8: Preparación del ácido [2-(5-isopropil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenil]carbámico-4-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**100**):



100

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **85** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método J): t_R = 2,62 min, >95%, m/z (ESI^+) = 766 (MH^+).

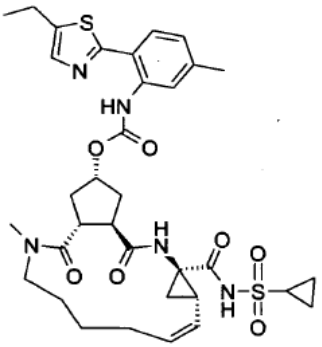
Ejemplo 18-9: Preparación del ácido [2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-4-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-éster (**101**):



101

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **86** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método J): t_R = 2,29 min, >95%, m/z (ESI^+) = 698 (MH^+).

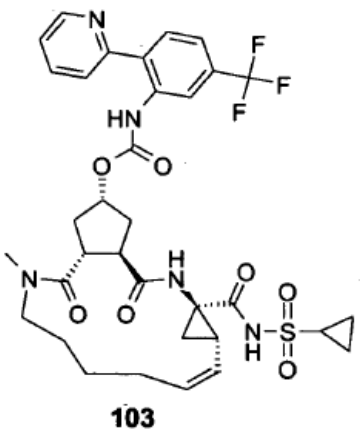
Ejemplo 18-10: Preparación del ácido [2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-4-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-éster (**102**):



102

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **87** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método J): t_R = 2,31 min, >95%, m/z (ESI^+) = 698 (MH^+).

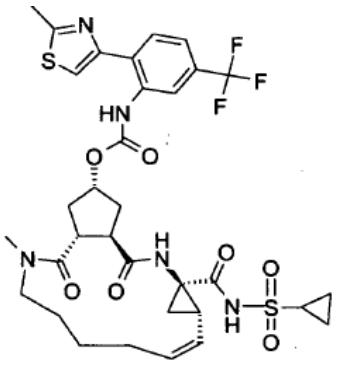
Ejemplo 18-11: Preparación del ácido (2-piridin-2-il-5-trifluorometil-fenil)-carbámico-4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-éster (**103**):



103

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **90** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método I): t_R = 1,45 min, >93%, m/z (ESI^+) = 718 (MH^+).

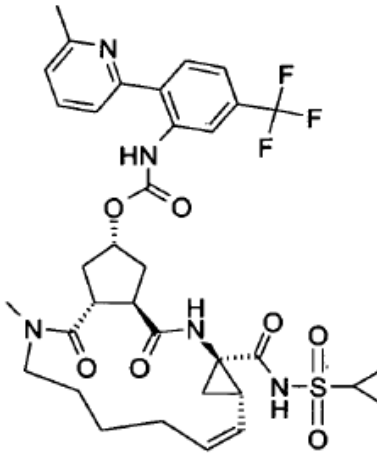
Ejemplo 18-12: Preparación del ácido [2-(2-metil-tiazol-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-4-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**104**):



104

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **91** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método I): t_R = 2,21 min, >95%, m/z (ESI^+) = 738 (MH^+).

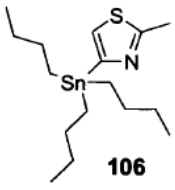
Ejemplo 18-13: Preparación del ácido [2-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico-4-ciclopropanosulfonil aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**105**):



105

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **92** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (Método I): t_R = 1,23 min, >95%, m/z (ESI^+) = 732 (MH^+).

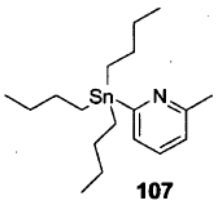
Ejemplo 19-1: Procedimiento general para preparación de derivados de estaño para uso en acoplamientos de Stille, ilustrado para la síntesis de 2-metil-4-tributilestaño-tiazol (**106**):



106

A una solución agitada de n-butil-litio (1,3 eq, 2,7 ml de la solución 2,5 M en hexanos) en dietil-éter seco (50 ml), enfriada a -78ºC, se añadió gota a gota durante 20 min una solución de 4-bromo-2-metiltiazol (950 mg, 5,3 mmoles, 1 eq) en dietil-éter (5 ml). La mixtura se agitó durante 1 h a -78ºC y se añadió luego gota a gota una solución de cloruro de trimetilestaño (2,2 g, 6,8 mmoles, 1,3 eq) en dietil-éter, durante 15 min. Después de agitación adicional durante una hora a -78ºC, la mixtura de reacción se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y el producto se extrajo con dietil-éter (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró por evaporación rotativa. El aceite resultante se purificó por destilación en tubo de bolas para proporcionar el compuesto del título (2,3 g) como aceite incoloro, que se utilizó como tal en la reacción de acoplamiento ulterior.

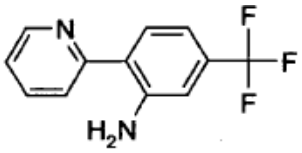
Ejemplo 19-2: Preparación de 6-metil-2-tributilestaño-piridina (**107**):



107

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 19-1, excepto que se utilizó 2-bromo-6-metil-piridina (1 g) en lugar de 4-bromo-2-metiltiazol. La purificación se realizó por eliminación del exceso de cloruro de tributilestaño por destilación en tubo de bolas (200ºC, 5 x 10^{-3} mbar) y el aceite residual se purificó por cromatografía rápida en columna sobre sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 95:5, se descompone en la columna) para dar 1,1 g del compuesto de título como aceite incoloro (rendimiento 50%).

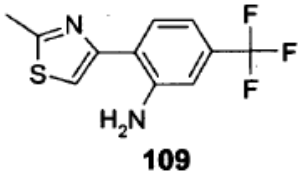
Ejemplo 20-1: Procedimiento general para el acoplamiento de Stille, ilustrado por la síntesis del compuesto 2-piridin-2-il-5-trifluorometil-fenilamina (**108**):



108

Se cargó un tubo con tapón roscado con 2-tributilestañopiridina (1,4 eq), preparada a partir de 2-bromopiridina e hidruro de tributilestaño de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19-1, *o*-bromoanilina (200 mg, 1 eq), $Pd(dba)_2$ (10-14 mg, 2% molar), CuI (20 mg, 10% molar), y PPh_3 (40 mg, 15% molar). La mixtura se desgaseó y se rellenó de nuevo con argón. Se añadió dietil-éter seco (5 ml), y la mixtura de reacción se calentó a 120ºC durante 4 horas en un horno microondas. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se agitó con KF acuoso saturado (3 ml) durante 3 h, y se filtró. El sólido se desechó después de lavado con acetato de etilo (3 veces). El líquido se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 38%). M^+ 239.

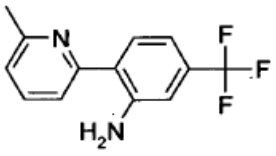
Ejemplo 20-2: Preparación de 2-(2-metil-tiazol-4-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**109**):



109

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 20-1, excepto que se utilizó 2-metil-4-tributilestaño-tiazol (**106**) en lugar de 2-tributilestañopiridina, y se utilizó THF como disolvente en lugar de dietil-éter, lo cual dio el compuesto del título como un sólido blanquecido (140 mg, 63%). M^+ 259.

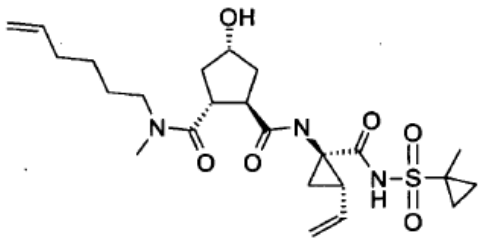
Ejemplo 20-3: Preparación de 2-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina (**110**):



110

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 20-1, excepto que se utilizó 6-metil-2-tributilestañopiridina (**107**) en lugar de 2-tributilestañopiridina, se utilizó THF como disolvente en lugar de dietil-éter, y el calentamiento se llevó a cabo en un termobloque durante 23 h a 85ºC, lo cual dio el compuesto del título como un sólido amarillento (97 mg, 50%). M^+ 259.

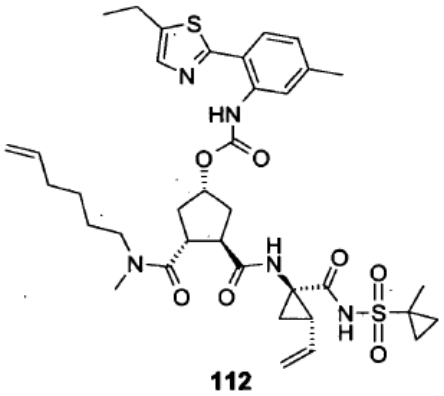
Ejemplo 21: Preparación del ácido 4-hidroxiciclopentano-1,2-dicarboxílico-1-(hex-5-enil-metilamida)-2-{[1-(1-metilciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida} (**111**):



111

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 excepto que se utilizó la amida del ácido metilciclopropanosulfónico (405 mg, 3 mmoles) en lugar de la amida del ácido ciclopropanosulfónico, lo cual dio el compuesto del título (246 mg, 50%). LC/MS (Método F): t_R = 2,26 min, >90%, m/z (ESI^+) = 496 (MH^+).

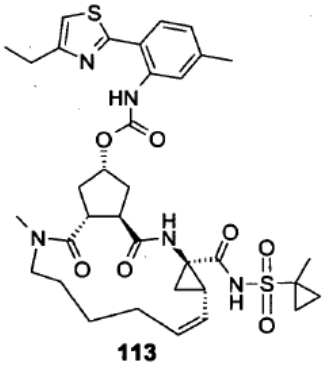
Ejemplo 22: Preparación del ácido [2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-3-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-4-[1-(1-metil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-ciclopentil-éster (**112**):



112

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 17-10 pero utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 21 (**111**) (49 mg, 0,1 mmoles) en lugar de derivado amida del ácido ciclopropanosulfónico correspondiente, lo cual dio el compuesto del título (22,2 mg, 30%). LC/MS (Método I): t_R = 2,67 min, >90%, m/z (ESI^+) = 740 (MH^+).

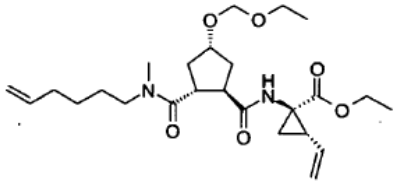
Ejemplo 23: Preparación del ácido [2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-13-metil-4-(1-metil-ciclopropanosulfonil aminocarbonil)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-éster (**113**):



113

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 18-10, excepto que se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 22 (**112**) (22 mg, 30 µmoles) en lugar del derivado correspondiente del ácido ciclopropanosulfónico, lo cual dio el compuesto del título (2,1 mg, 10%). LC/MS (Método I): t_R = 2,41 min, >95%, m/z (ESI^+) = 712 (MH^+).

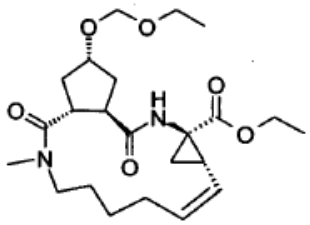
Ejemplo 24:



Ácido 1-{[4-etoximetoxi-2-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentanocarbonil]-amino}-2-vinil-ciclopropanocarboxílico- etil-éster (**114**):

A una solución agitada del alcohol (**3**) (1,91 g, 4,70 moles) y N-etildiisopropilamina (2,46 ml, 14,1 mmoles) en diclorometano (20 ml) a 0ºC se añadió clorometil-etil-éter (0,65 ml, 7,05 mmoles). Después de agitar a la temperatura ambiente durante una noche, la mixtura de reacción se enfrió a 0ºC y se añadieron cantidades adicionales de N-etildiisopropilamina (0,82 ml, 4,7 mmoles) y clorometil-etil-éter (0,22 ml, 2,4 mmoles), y se agitó luego durante 16 horas más a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se aplicó luego directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó utilizando elución escalonada en gradiente (acetato de etilo en hexano 50-100%). La concentración de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título como un jarabe amarillo claro (1,83 g, 84%). LR/MS: calculado para $C_{25}H_{41}N_2O_6$: 465. Encontrado: 465 [M+H].

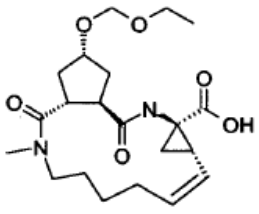
Ejemplo 25



Ácido 17-etoximetoxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-eno-4-carboxílico- etil-éster (**115**):

Una solución desgaseada del dialqueno (**114**) (1,83 g, 3,93 mmoles) en dicloroetano (1,8 l, conservada sobre tamices moleculares 4Å antes de su uso) se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de primera generación (0,165 g, 0,27 mmoles), se desgaseó luego brevemente y se agitó a aproximadamente 85ºC de temperatura de baño durante una noche (monitorizada por LC-MS). La mixtura de reacción se dejó enfriar luego en parte, después de lo cual agente de barrido del catalizador en fase sólida (1,3 g, MP-TMT, Argonaut Technologies) y se agitó durante 1,5 horas más, después de lo cual se filtró y se concentró. La cromatografía flash del residuo (sílice YMC-GEL) utilizando elución escalonada en gradiente (acetato de etilo en hexano, 50-100%) y concentración de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título como un jarabe pardo que cristalizó al dejarlo en reposo (1,33 g, 77%, pureza aproximada 90%). Este material se cristalizó en acetato de etilo 4:1 (40 ml) dando un sólido pardo (0,79 g, 1,8 mmoles) y la cromatografía de las aguas madres dio producto adicional (0,36 g, 0,81 mmoles). LR-MS: calculado para $C_{23}H_{37}N_2O_6$: 437. Encontrado: 437 [M+H].

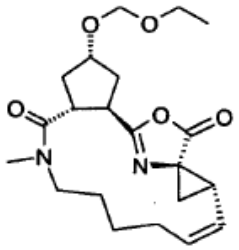
Ejemplo 26



Ácido 17-etoximetoxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-eno-4-carboxílico (**116**):

Una solución del éster (**115**) (1,48 g, 3,39 mmoles) en THF-metanol-LiOH acuoso 1M 1:1:1 (102 ml) se agitó a 60ºC, y luego a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura de reacción se concentró luego a aproximadamente 1/3 de su volumen, se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó a aprox. pH 4 utilizando ácido cítrico acuoso al 10% (60 ml), y se lavó luego con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron a continuación (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna del residuo utilizando acetato de etilo-metanol 9:1 como eluyente dio el compuesto del título como un amarillo claro (la coloración del paso anterior se eliminó durante el tratamiento y la cromatografía). Rendimiento: 1,35 g, 97%. LR-MS: calculado para $C_{21}H_{31}N_2O_6$: 407. Encontrado: 407 [M-H].

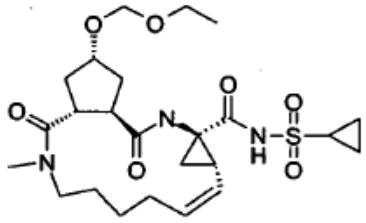
Ejemplo 27



Compuesto (**117**)

A una solución del ácido carboxílico (**116**) (1,31 g, 3,20 mmoles) en diclorometano (20 ml) a la temperatura ambiente se añadió N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida x HCl (0,74 g, 3,85 mmoles), y se agitó luego durante 2,5 h, después de lo cual la TLC (acetato de etilo-metanol 9:1, teñida utilizando molibdato de amonio-sulfato de cerio en ácido sulfúrico acuoso al 10%) y la LC-MS indicaron la conversión completa del ácido en el producto. La mixtura de reacción se diluyó luego con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó a continuación (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un jarabe espumoso (1,26 g, cuantitativo) que se utilizó inmediatamente en el paso siguiente.

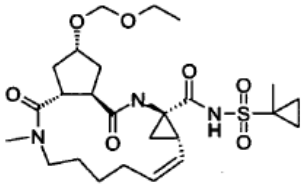
Ejemplo 28



Ácido ciclopropanosulfónico, (17-etoximetoxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida (**118**)

A una solución agitada de la oxazolinona preparada en el Ejemplo 27 (0,85 g, 2,18 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió ciclopropilsulfonamida (0,29 g, 2,39 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,49 ml, 3,3 mmoles), y se agitó luego a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura de reacción se monitorizó por TLC (acetato de etilo-metanol 9:1), se diluyó luego con diclorometano (25 ml), se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10% (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secó luego (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar una espuma. La cromatografía flash del residuo utilizando elución escalonada en gradiente (acetato de etilo en tolueno 60-100%) seguida por concentración y secado de las fracciones apropiadas dieron el compuesto del título como una espuma incolora (0,90 g, 81%). LR-MS: calculado para $C_{24}H_{38}N_3O_7S$: 512. Encontrado: 512 [M+H].

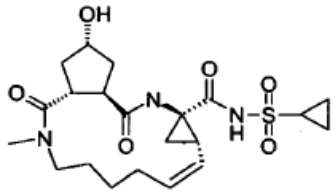
Ejemplo 29



Ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico, (17-etoximetoxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida (**119**)

A una solución agitada de la oxazolinona (0,395 g, 1,01 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadieron ciclopropilsulfonamida (0,15 g, 1,1 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,23 ml, 1,5 mmoles), y se agitó luego a la temperatura ambiente durante una noche. La TLC (acetato de etilo-metanol 9:1) indicó luego que quedaba algo del material de partida y se añadieron más ciclopropilmetilsulfonamida (0,055 g, 0,4 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno (0,075 ml, 0,5 mmoles), y se agitó luego durante una noche más a temperatura ambiente. El tratamiento y la cromatografía como se han descrito en el Ejemplo 28 anterior dieron el compuesto del título como una espuma incolora (0,40 g, 75%). LR-MS: calculado para $C_{25}H_{38}N_3O_7S$: 524. Encontrado: 524 [M-H].

Ejemplo 30

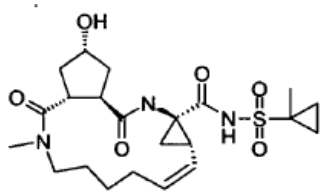


Ácido ciclopropanosulfónico, (17-hidroxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida (**120**)

A una solución agitada del acetal (**118**) (0,99 g, 0,19 mmoles) en THF-metanol-agua 1:1:1 a la temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,325 ml). La mixtura de reacción se monitorizó por TLC (acetato de etilo-metanol 9:1) y después de 3 h, se añadió más ácido clorhídrico (0,2 ml). Después de 2 horas más, la mixtura de reacción se neutralizó utilizando hidrogenocarbonato de sodio (s) (aprox. 0,5 g). La mixtura de reacción se concentró a la mitad de su volumen, y se repartió luego entre ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml) y diclorometano (5 ml). La capa de agua se lavó con diclorometano (4 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash del residuo utilizando elución escalonada en gradiente (metanol en acetato de etilo 5 a 10%), seguido por la concentración y secado de las fracciones apropiadas dieron una espuma incolora (0,068 g, 77%).

Datos NMR 500 MHz, DMSO-d6): ^{1}H, δ 0,9-1,4 (m, 811), 1,5-1,9 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 4,2-4,4 (m, 2H), 4,85 (d, 1H, OH), 5,02 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 8,79 (s, 1H, NH), 11,77 (s, 1H, NH), LR-MS: Calculado para $C_{21}H_{32}N_3O_6S$: 454. Encontrado: 454 [M+H].

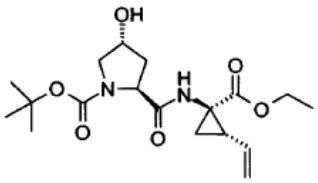
Ejemplo 31



Ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico, (17-hidroxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-eno-4-carbonil)-amida (**121**)

A una solución agitada del derivado de ciclopropilmetilo (**119**) (0,38 g, 0,72 mmoles) en THF-metanol-H_2O 1:1:1 (6 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,89 ml), y se agitó a continuación a r durante 6,5 h. La mixtura de reacción se neutralizó luego utilizando hidrogenocarbonato de sodio (aprox. 0,9 g, sólido) y se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen. El residuo se repartió entre ácido cítrico acuoso al 10% (40 ml) y diclorometano (10 ml). La capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash del residuo utilizando elución escalonada en gradiente (metanol en acetato de etilo 5-10%) dieron, después de concentración de las fracciones apropiadas, el compuesto del título como una espuma incolora (0,315 g, 93%). LR-MS: calculado para $C_{22}H_{34}N_3O_6S$: 468. Encontrado: 468 $[M+H]^+$.

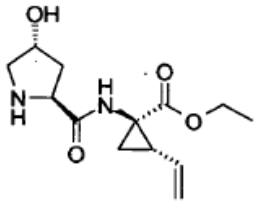
Ejemplo 32



Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico- terc-butil-éster (**122**)

4-Hidroxi-prolina protegida con Boc (4 g, 17,3 mmoles), HATU (6,9 g, 18,2 mmoles) y ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico- etil-éster preparado como se describe en WO03/099274) (3,5 g, 18,3 mmoles) se disolvieron en DMF (60 ml) y se enfriaron a 0ºC en un baño de hielo. Se añadió diisopropiletil-amina (DIPEA) (6 ml). Se retiró el baño de hielo y la mixtura se dejó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió luego diclorometano (~ 80 ml) y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, ácido cítrico, agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía flash (éter → 7% metanol en éter) dio el compuesto del título puro (6,13 g, 96%).

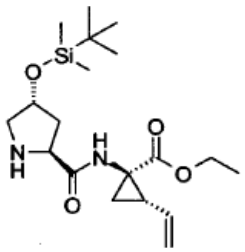
Ejemplo 33



Ácido 1-[(4-hidroxi-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-2-vinil-ciclopropanocarboxílico- etil-éster (**123**)

El compuesto 122 (10,5 g, 28,4 mmoles) se disolvió en DCM (70 ml) y se enfrió a 0ºC, añadiéndose a continuación TFA (35 ml). Después de aprox. 1 h, se evaporó la solución y se neutralizó con carbonato de sodio acuoso, después de lo cual se evaporó sobre sílice. La purificación del producto bruto por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH/DCM: 15/85) dio 9,7 g de compuesto del título, todavía impuro. Este material se utilizó en el paso siguiente.

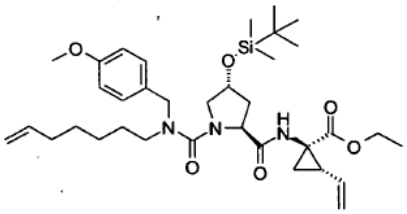
Ejemplo 34



Ácido 1-{[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-2-vinil-ciclopropano-carboxílico- etil-éster (**124**)

El compuesto **123** (6,5 g), e imidazol (3,4 g, 50 mmoles) se disolvieron en DCM (100 ml), se añadió TBDMSCl (3,9 g, 26 mmoles) y la mixtura de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura de reacción se lavó con ácido cítrico acuoso y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/n-heptano: 50/50-100/0) para dar el compuesto del título (4,26 g, 56%).

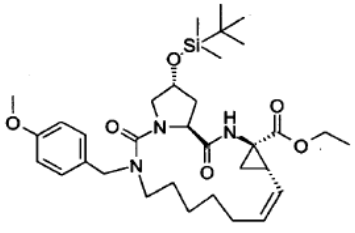
Ejemplo 35



Ácido 1-({4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-[hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-carbonil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-2-vinil-ciclopropanocarboxílico- etil-éster (**125**)

El compuesto **124** (5,88 g, 15,4 mmoles) se disolvió en THF (200 ml), se añadió $NaHCO_3$ (s) (aprox. 10 ml) seguido por solución de fosgeno (20% en tolueno, 15,9 ml, 30,7 mmoles). La mixtura de reacción se agitó enérgicamente durante una hora y se filtró luego, se evaporó y se redisolvió en DCM (200 ml). Se añadió $NaHCO_3$ (s) (aprox. 10 ml) seguido por hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-amina (5,58 g, 23,9 mmoles). La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se filtró y se evaporó sobre sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/n-heptano: 25/75-50/50) para dar el compuesto del título (4,9 g, 50%).

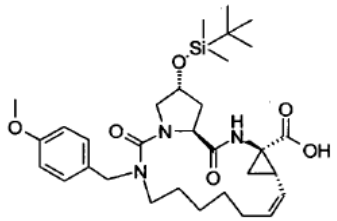
Ejemplo 36



Ácido 18-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico- etil-éster (**126**)

El dieno (125) (1 g, 1,6 mmoles) se disolvió en DCE desgaseado (1000 ml), se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación (100 mg, 0,16 mmoles) y la mixtura de reacción se mantuvo a reflujo en atmósfera de argón durante una noche. La mixtura de reacción se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30% EtOAc en heptano → 50% EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (470 mg, 0,767 mmoles, 48%). M+H = 614.

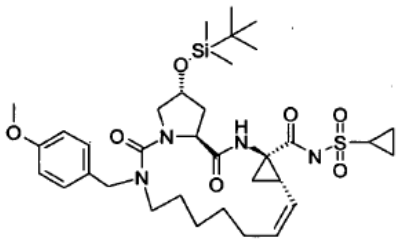
Ejemplo 37



Ácido 18-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (**127**)

El compuesto **126** (450 mg, 0,734 mmoles) se disolvió en THF/MeOH/H_2O (2:1:1). Se añadió LiOH 1M (7,4 ml, 7,4 mmoles) y la mixtura de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. La acidificación (ácido cítrico al 5%) seguida por extracción con cloroformo dio el compuesto del título (321 mg, 75%). M+H = 586.

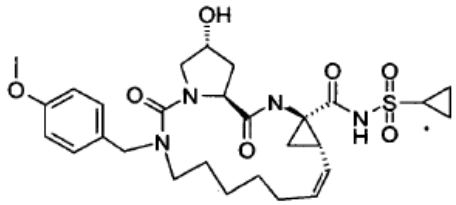
Ejemplo 38



Ácido ciclopropanosulfónico, [18-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-14-(4-metoxibencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil]amida (**128**)

Una mixtura del ácido **127** (275 mg, 0,472 mmoles) y CDI (153 mg, 0,944 mmoles) en THF seco (40 ml) se mantuvo a reflujo bajo argón durante 2 h. Se añadieron ciclopropilsulfonamida (172 mg, 1,416 mmoles) y DBU (162 µl, 1,086 mmoles) y la mixtura de reacción se agitó a 55ºC durante una noche. La mixtura de reacción se concentró con evaporación rotativa, se mezcló con agua, se acidificó con ácido cítrico al 5% y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (220 mg, 68%). M+H = 689.

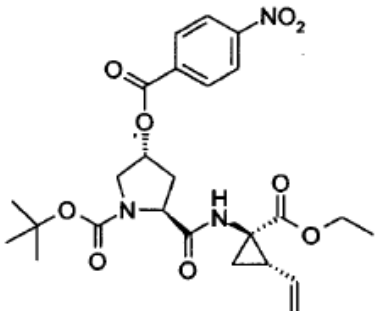
Ejemplo 39



Ácido ciclopropanosulfónico, [18-hidroxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil]amida (**129**)

A una solución agitada del silil-éter **38** (0,050 g, 0,073 mmoles) en THF (1 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (TBAF, 80 µl, 0,08 mmoles). Después de 50 min, TBAF adicional (0,8 ml) y después de 1 hora más, la mixtura de reacción se concentró sobre sílice. La cromatografía flash del residuo utilizando elución escalonada en gradiente (metanol en diclorometano 2-10%) dio una espuma blanquecina (0,035 g, 84%). LR-MS: calculado para $C_{28}H_{39}N_4O_7S$: 575. Encontrado: 575 [M+H].

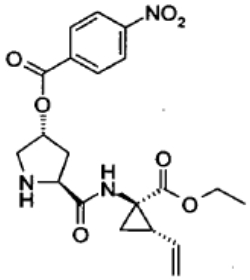
Ejemplo 40



Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-nitro-benzoiloxi)-pirrolidina-1-carboxílico- terc- butil-éster (**130**)

El compuesto **122** (del Ejemplo 32) (11,8 g, 32,0 mmoles) y piridina (27 ml, 305 mmoles) se disolvió en DCM (200 ml) y se enfrió a 0ºC, se añadió cloruro de 4-nitrobenzoílo (6,6 g, 35,6 mmoles) y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura de reacción se lavó con $NaHCO_3$ (aq), ácido cítrico acuoso y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó sobre sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/n-heptano: 50/50) para dar 11,84 g, 72% del compuesto del título.

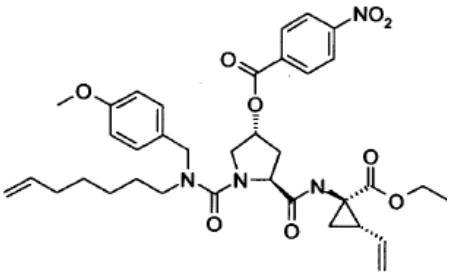
Ejemplo 41



Ácido 4-nitro-benzoico-5-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-il-éster (**131**)

El compuesto **130** (11,84 g, 22,9 mmoles) se desprotegió en TFA (30 ml), se disolvió en DCM (100 ml) y se trató luego por métodos conocidos en la técnica química para dar el compuesto del título (9,37 g, 98%).

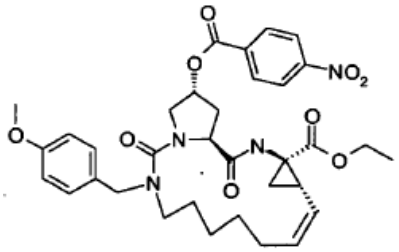
Ejemplo 42



Ácido 4-nitrobenzoico-5-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-1-[hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-carbamoil]pirrolidin-3-il-éster (**132**)

El compuesto **131** (4,68 g, 11,2 mmoles) se disolvió en THF (100 ml), se añadió $NaHCO_3$ (s) (aprox. 5 ml), seguido por solución de fosgeno (20% en tolueno, 11,6 ml, 22,5 mmoles). La mixtura de reacción se agitó enérgicamente durante 1 h y se filtró luego, se evaporó y se redisolvió en DCM (100 ml). Se añadió $NaHCO_3$ (s) (aprox. 5 ml) seguido por hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-amina (3,92 g, 16,8 mmoles). La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se filtró y se evaporó sobre sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/n-heptano: 25/75) para dar el compuesto del título (6,9 g, 91%).

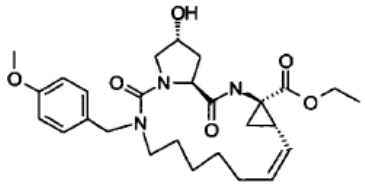
Ejemplo 43



Ácido 14-(4-metoxi-bencil)-18-(4-nitro-benzoiloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico- etil-éster (**133**)

El compuesto **132** (406 mg, 0,6 mmoles) se disolvió en DCE (250 ml) y se desgaseó. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación (26 mg, 0,042 mmoles) y la solución se calentó a reflujo. Después de 3 h, se evaporó la solución y se utilizó directamente en el paso siguiente.

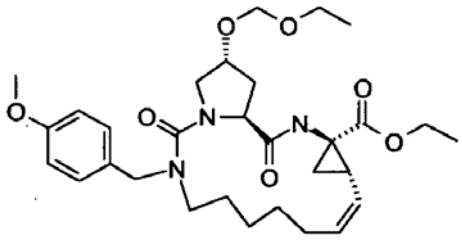
Ejemplo 44



Ácido 18-hidroxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico- etil-éster (**134**)

El compuesto bruto **133** (445 mg) se disolvió en THF (20 ml), MeOH (10 ml) y agua (10 ml). Después de enfriar a 0ºC, se añadió LiOH 1M (2 ml). Después de 1,5 h, se completó la hidrólisis, se añadió HOAc (1 ml), y se evaporó la solución hasta aproximadamente 10 ml. Se añadió agua y la mixtura se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La fase orgánica agrupada se lavó con $NaHCO_3$ (aq), agua, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (DCM/MeOH: 100/0-80/20) para dar el compuesto del título (201 mg, 67%)

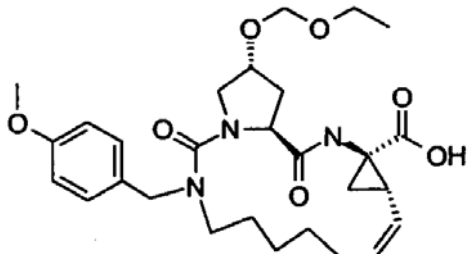
Ejemplo 45



Ácido 18-etoximetoxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-eno-4-carboxílico- etil-éster (**135**)

A una solución agitada del alcohol **134** (1,35 g, 2,70 mmoles, 75% de pureza) y N-etil-diisopropilamina (1,42 ml, 8,1 mmoles) en diclorometano (15 ml) a 0ºC se añadió clorometil-etil-éter (0,5 ml, 5,4 mmoles). Después de agitar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC, se añadieron cantidades adicionales de N-etildiisopropilamina (1 ml, 5,7 mmoles) y clorometil-etil-éter (0,3 ml, 3,2 mmoles), y se agitó durante 16 horas más a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se aplicó luego directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó utilizando elución escalonada en gradiente (acetato de etilo en hexano 50-80%). La concentración de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título como un jarabe pardo claro que cristalizó al dejarlo en reposo (0,8 g, 53%). LR-MS: calculado para $C_{30}H_{44}N_3O_7$: 558. Encontrado: 558 [M+H].

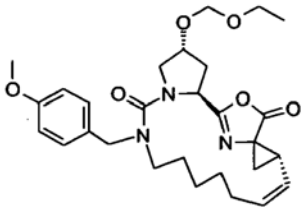
Ejemplo 46



Ácido 18-etoximetoxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]-nonadec-7-eno-4-carboxílico (**136**)

Una solución del éster **135** (0,775 g, 1,39 mmoles) en THF-metanol-LiOH acuoso 1M 1:1:1 (36 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 h, después de lo cual la TLC (diclorometano-metanol 95:5 y 9:1) y la LC-MS indicaron la conversión completa en el ácido carboxílico. La mixtura de reacción se concentró luego a aproximadamente 1/3 de su volumen, se diluyó después con agua (10 ml) y se acidificó a aprox. pH 4 utilizando ácido cítrico acuoso al 10% (60 ml), con lo cual se formó un precipitado. La mixtura se lavó con acetato de etilo (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron luego (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se concentró en tolueno (3 x 10 ml) lo cual dio el compuesto bruto del título como una espuma blanquecina (0,75 g, cuantitativo). LR-MS: calculado para $C_{28}H_{40}N_3O_7$: 530. Encontrado: 530 [M-H].

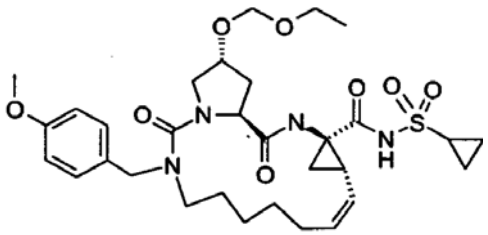
Ejemplo 47



Compuesto 137

A una solución del ácido carboxílico **136** (aprox. 1,39 mmoles) en diclorometano (10 ml) a la temperatura ambiente se añadió N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida x HCl (0,32 g, 1,67 mmoles), y se agitó luego durante una noche, después de lo cual la LC-MS indicó la conversión completa del ácido en el producto. La mixtura de reacción se diluyó luego con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó después (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un sólido incoloro (rendimiento bruto: 0,7 g) que se utilizó inmediatamente en el paso siguiente. LR-MS: calculado para $C_{28}H_{38}N_3O_6$: 512. Encontrado: 512 [M+H].

Ejemplo 48



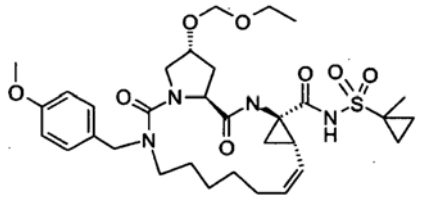
Ácido ciclopropanosulfónico, [18-etoximetoxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida (**138**)

A una solución agitada de la oxazolinona bruta **137** (0,328 g, 0,64 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadieron ciclopropilsulfonamida (0,117 g, 0,96 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno (0,19 ml, 1,3 mmoles), y se agitó luego a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura de reacción se monitorizó por LC-MS, se diluyó luego con diclorometano (20 ml), se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10% (3 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml), se secó a continuación (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar una espuma blanquecida. La cromatografía en columna del residuo utilizando elución escalonada en gradiente (acetato de etilo en tolueno 60-100%) seguida por concentración y secado de las fracciones apropiadas, dio el compuesto del título como una espuma incolora (0,27 g, 66% en tres pasos).

Datos NMR (500 MHz, DMSO-d6): ^{1}H, δ 0,9-1,6 (m, 14H), 1,80 (m, 1H), 1,90 (m, 1H),

2,0-2,2 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,50 (q, 2H), 3,7-3,8 (m, 4H), 3,97 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,63 (m, 214), 5,12 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), LR-MS: Calculado para $C_{31}H_{45}N_4O_8S$: 633. Encontrado: 633 [M+H].

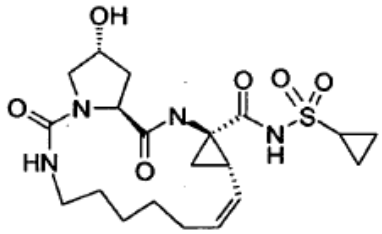
Ejemplo 49



Ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico, [18-etoximetoxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida (**139**)

A una solución agitada de la oxazolinona (0,372 g, 0,73 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió ciclopropilmetilsulfonamida (0,147 g, 1,09 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno (0,22 ml, 1,45 mmoles) y se agitó luego a la temperatura ambiente durante una noche. El tratamiento y la cromatografía como se han descrito arriba dieron el producto deseado como un jarabe incoloro que comenzó a cristalizar al dejarlo en reposo. (0,31 g, 65% en tres pasos). Datos NMR (500 MHz, DMSO-d6): ^{1}H, δ 0,92 (m, 2H), 1,1-1,6 (m, 15H), 1,78 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,49 (q,2H), 3,7-3,8 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), H,23 (s, 1H). LR-MS: Calculado para $C_{32}H_{47}N_4O_8S$: 647. Encontrado: 647 [M+H].

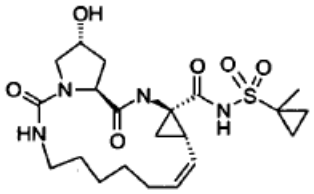
Ejemplo 50



Ácido ciclopropanosulfónico, (18-hidroxi-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo-[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida (**140**)

Una solución del acetal 139 (0,038 g, 0,06 mmoles) en THF-metanol-ácido clorhídrico acuoso 2 M 1:1:1 (1,5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min, se añadió luego ácido clorhídrico concentrado adicional (0,1 ml) y se agitó después a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura de reacción se neutralizó luego utilizando hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se concentró después sobre sílice. La cromatografía flash del residuo utilizando acetato de etilo-metanol 9:1 dio una espuma incolora (0,020 g, 73%). LR-MS: calculado para $C_{20}H_{29}N_4O_6S$: 453. Encontrado: 453 [M-H].

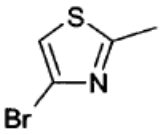
Ejemplo 51



Ácido 1-metil-ciclopropanosulfónico, (18-hidroxi-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo-[14.3.0.0^{4,6}] nonadec-7-eno-carbonil]-amida (**141**)

El material anterior (0,301 g, 0,465 mmoles) se desprotegió utilizando diclorometano-ácido trifluoroacético-H_2O 2:1:0,1 (6,2 ml) a la temperatura ambiente durante 4 h, se concentró luego sobre sílice, y la cromatografía flash utilizando acetato de etilo-metanol 9:1 dio el producto una espuma incolora (0,065 g, 30%). LR-MS: calculado para $C_{21}H_{33}N_4O_6S$: 469. Encontrado: 469 [M+H]. Preferiblemente, este material debería desprotegerse utilizando el procedimiento descrito para el derivado de ciclopentano correspondiente.

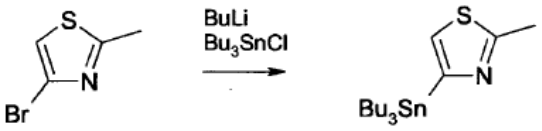
Ejemplo 52



4-Bromo-2-metil-tiazol (**142**)

Se disolvió 2,4-dibromotiazol (2,4 g, 9,8 mmoles) en THF absoluto (50 ml) y el sólido resultante se agitó bajo argón a -78ºC. Se añadió una solución de BuLi (4,2 ml, 6 mmoles, 2,5 M en hexanos) y la agitación se continuó durante 1 h, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfato (2,7 ml, en THF (5 ml). Después de agitar durante 4 h a -78ºC, la mixtura de reacción se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mixtura de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo en dietil-éter y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron por evaporación rotativa. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el compuesto del título como un aceite amarillo (0,956 g, 55%).

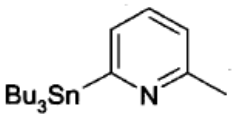
Ejemplo 53



2-Metil-4-tributilestannanil-tiazol (**143**)

A una solución de 4-bromo-2-metiltiazol (950 mg, 5,3 mmoles) en THF absoluto (40 ml) a -78ºC se añadió gota a gota n-butil-litio (2,7 ml, 1,6 M en hexano). La solución se agitó a -78ºC durante 1 h, se añadió luego cloruro de tributilestaño (2,2 g, 6,8 mmoles), y la mixtura se dejó calentar a la temperatura ambiente. Se vertió agua (90 ml) en la mixtura de reacción y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con dietil-éter (4 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. El aceite resultante se purificó por destilación fraccionada en tubo de bolas para dar el compuesto del título (2,3 g). El producto se utilizó sin purificación ulterior.

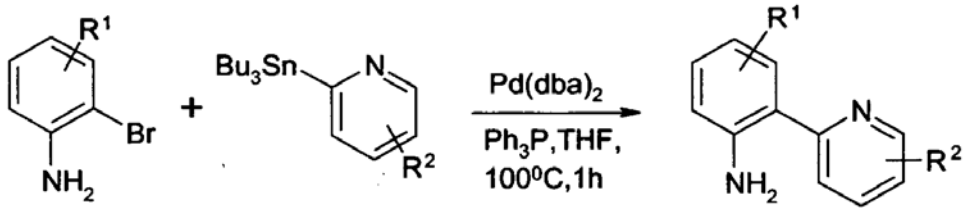
Ejemplo 54



2-Metil-6-tributilestannanil-piridina (**144**)

A 2-bromo-6-picolina (28,4 g, 165 mmoles) en THF absoluto (250 ml) a -78ºC se añadió gota a gota n-butil-litio (110 ml, 178 mmoles, 1,6 M en hexano). La solución se agitó a -78ºC durante 90 min, se añadió luego cloruro de tributilestaño (53,6 ml, 198 mmoles), y la mixtura se dejó calentar a la temperatura ambiente. Se vertió agua (90 ml) en la mixtura de reacción y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con dietil-éter (4 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se eliminó el disolvente a vacío. El aceite resultante se purificó por destilación fraccionada en tubo de bolas. Rendimiento 50%.

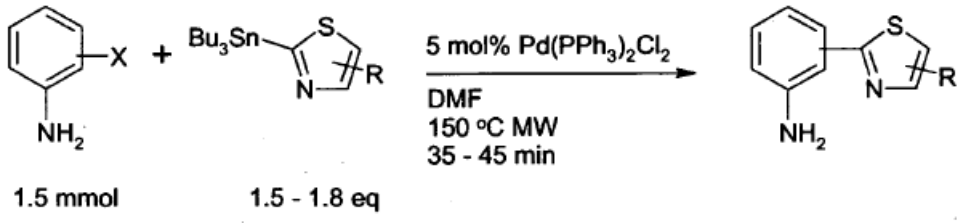
Procedimiento general [A] para la preparación de anilinas sustituidas:



Un tubo con tapón roscado se cargó con $Pd(dba)_2$ (10 mg, 2% molar), CuI (10 mg, 6% molar), y PPh_3 (30 mg, 12% molar), el derivado de tributilestañopiridina o tiazol deseado (1,6 eq) y bromoanilina (200 mg, 1 eq). La mixtura se desgaseó y se rellenó con argón. Se añadió THF (4 ml), y la mixtura de reacción se calentó por irradiación de microondas durante 4 h a 150ºC. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se agitó durante una noche con KF acuoso

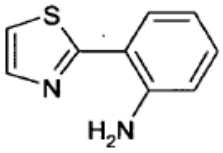
(saturado, 15 ml), y se filtró. El sólido se desechó después de lavado con EtOAc (3 veces). El líquido se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g de sílice YMC, EtOAc:éter de petróleo) lo cual dio el derivado de la anilina deseado.

Procedimiento general [B] para la preparación de anilinas sustituidas:



El estannano (1,5-1,8 eq) se añadió a una solución de la bromoanilina (1,5 mmoles) y catalizador en DMF desgaseada en un tubo de microondas de 5 ml. Se borboteó argón en la mixtura durante 1 minuto, se tapó el tubo y se sometió a irradiación de microondas. Los precipitados negros se eliminaron por centrifugación o filtración. La parte líquida se evaporó y se repartió luego entre EtOAc y NH_4OH al 10%, extrayendo la fase acuosa varias veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía en columna flash sobre gel de sílice dio los derivados de anilina sustituidos.

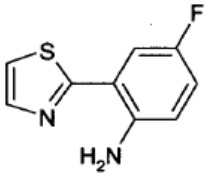
Ejemplo 55



2-Tiazol-2-il-fenilamina (**145**)

Se hizo reaccionar 2-tributilestannanil-tiazol (600 mg, 1,6 mmoles) con 2-bromoanilina (200 mg, 1,2 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general [B] para la preparación de anilinas sustituidas arriba descrito, lo cual dio el compuesto del título (51 mg, 25%). [M+1] 177.

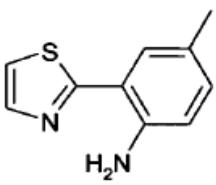
Ejemplo 56



4-Fluoro-2-tiazol-2-il-fenilamina (**146**)

Se hizo reaccionar 2-tributilestannanil-tiazol (600 mg, 1,6 mmoles) con 2-bromo-4-fluoroanilina (220 mg, 1,2 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general [B] para la preparación de anilinas sustituidas arriba descrito, lo cual dio el compuesto del título (18 mg, 8%). [M+1] 195.

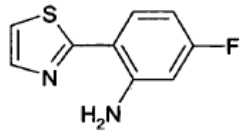
Ejemplo 57



4-Metil-2-tiazol-2-il-fenilamina (**147**)

Se hizo reaccionar 2-tributilestannanil-tiazol (600 mg, 1,6 mmoles) con 2-bromo-4-metilanilina (220 mg, 1,2 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general [B] para la preparación de anilinas sustituidas arriba descrito, lo cual dio el compuesto del título (17 mg, 8%). [M+1] 191.

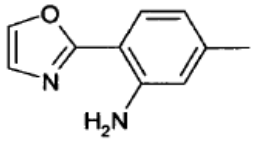
Ejemplo 58



5-Fluoro-2-tiazol-2-il-fenilamina (**148**)

Se hizo reaccionar 2-tributilestannanil-tiazol (600 mg, 1,6 mmoles) con 2-bromo-5-fluoro-anilina (209 mg, 1,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general [A] para la preparación de anilinas sustituidas arriba descrito, lo cual dio el compuesto del título (140 mg, 51%). [M+1] 195.

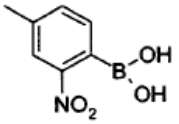
Ejemplo 59



5-Metil-2-oxazol-2-il-fenilamina (**149**)

Se hizo reaccionar 2-(tri-n-butilestannil)oxazol (500 mg, 1,4 mmoles) con 2-bromo-4-metil-anilina (200 mg, 1,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general [B] para la preparación de anilinas sustituidas arriba descrito, lo cual dio el compuesto del título (90 mg, 48%). [M+1] 175.

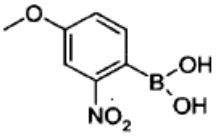
Ejemplo 60



Ácido 4-metil-2-nitrobenceno-borónico (**150**)

Se disolvió 4-yodo-3-nitrotolueno (2 g, 7,6 mmoles) en 20 ml de THF absoluto, se purgó el matraz con argón y se enfrió a -70ºC. Se añadió lentamente cloruro de fenilmagnesio (4,2 ml, 8,4 mmoles, solución 2 M) (durante 15 min) a -64ºC, y la mixtura de reacción se agitó durante aprox. 10 min. Se añadió luego gota a gota éster trimetil-borónico a la mixtura de reacción, la cual se dejó luego en agitación durante una hora a temperatura comprendida entre -60ºC y -68ºC. Se añadió una solución de HCl 1M (temp. inferior a -20ºC) y la mixtura de reacción se dejó en agitación durante una noche a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se repartió entre dietiléter y HCl 1M. La fase acuosa se extrajo dos veces en éter y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente desecante se separó por filtración y la solución resultante se concentró por evaporación rotativa para dar un aceite pardo que se secó a alto vacío durante una noche. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con dietil-éter para dar el compuesto del título (962 mg, 69%) como un polvo blanco. M^+ 190.

Ejemplo 61

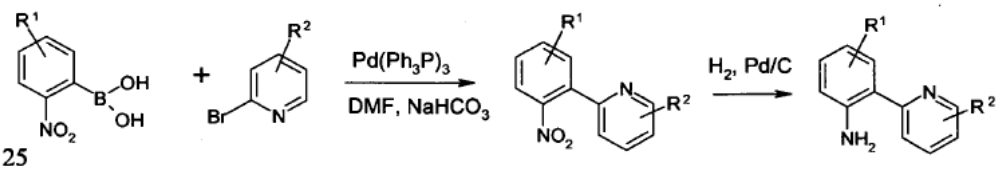


Ácido 4-metoxi-2-nitrobenceno-borónico (**151**)

Se disolvió 4-yodo-3-nitroanisol (2 g, 7,2 mmoles) en 20 ml de THF absoluto, se purgó el matraz con argón y se enfrió a -70ºC. Se añadió lentamente cloruro de fenilmagnesio (4 ml, 8 mmoles, solución 2 M) (durante 15 min) a una temperatura inferior a -60ºC, y la mixtura de reacción se agitó durante aprox. 10 min. Se añadió luego gota a gota éster trimetil-borónico (1,4 g, 13,5 mmoles) y la mixtura de reacción se dejó en agitación durante 1 h a temperatura de aprox. -60ºC. Se añadió una solución de HCl 1M (temp. inferior a -20ºC) y la mixtura de reacción se dejó en agitación durante una noche a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se repartió entre dietil-éter y HCl 1M. La fase acuosa se extrajo dos veces en éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente desecante se separó por filtración y la solución resultante se concentró por evaporación rotativa para

dar un aceite pardo que se secó a alto vacío durante una noche. Se formó un precipitado, se recogió por filtración y se lavó con dietil-éter para dar el compuesto del título (767 mg, 54%) como un polvo beige.

Procedimiento general [C] para la preparación de anilinas sustituidas:

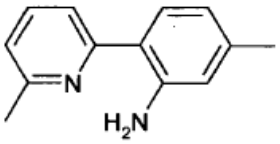


25

Un derivado de ácido borónico (1,5 eq) y un bromuro de arilo (1 eq) se disolvieron en 3 ml de DMF seca (en un vial microondas de 5 ml), y se purgó la solución con argón durante 10 min. Se añadió luego tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5% molar) a la mixtura de reacción, la cual se purgó de nuevo con argón. Se añadió 1 ml de bicarbonato de sodio saturado y la mixtura de reacción se calentó por irradiación de microondas a 150ºC durante 15 min y se dejó luego en reposo durante una noche a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se mezcló con agua (aproximadamente 50-70 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron por salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio durante 3 h, se filtraron y se concentraron por evaporación rotativa. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g, EtOAc/éter de petróleo 1:9 a 1:4) lo cual dio luego el nitroderivado sustituido.

El nitrocompuesto (100-200 mg) se disolvió en 10-20 ml de etanol. El matraz de reacción se desgaseó y se llenó con nitrógeno. Se añadieron 20-50 mg de Pd al 10% sobre carbono, y la mixtura de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se filtró a través de Celita, se concentró por evaporación rotativa y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo:éter de petróleo) lo cual dio el derivado de anilina.

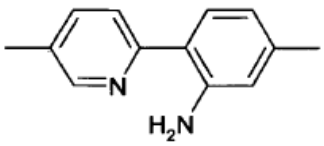
Ejemplo 62



5-Metil-2-(6-metil-piridin-2-il)-fenilamina (**152**)

Se hizo reaccionar ácido 4-metil-2-nitrobenceno-borónico (250 mg, 1,4 mmoles) con 2-bromo-6-metilpiridina (172 mg, 1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general [C] para la preparación de anilinas sustituidas arriba descrito, lo cual dio el compuesto del título (103 mg, 52%). MS [M+1] 199.

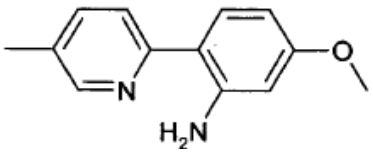
Ejemplo 63



5-Metil-2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilamina (**153**)

Se hizo reaccionar ácido 4-metil-2-nitrobenceno-borónico (106 mg, 0,6 mmoles) con 2-bromo-5-metilpiridina (70 mg, 0,4 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general [C] arriba descrito, lo cual dio el compuesto del título (50 mg, 63%). [M+1] 199.

Ejemplo 64



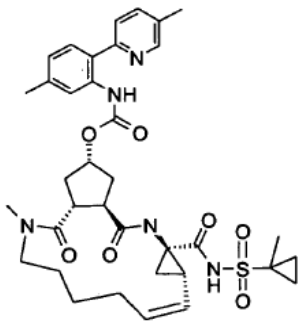
5-Metoxi-2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilamina (**154**)

Se hizo reaccionar ácido 4-metoxi-2-nitrobenceno-borónico (161 mg, 0,8 mmoles) con 2-bromo-5-metilpiridina (105 mg, 0,61 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general [C] para la preparación de anilinas sustituidas arriba descrito, lo cual dio el compuesto del título (44 mg, 34%). [M+1] 215.

Procedimiento general para la síntesis de carbamatos:

Se disolvió alcohol (30-60 mg) en DCE seco y se añadió bicarbonato de sodio (20-30 mg), seguido por 2 ml de solución de fosgeno en tolueno (20%). La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2-3 h (conversión total en cloroimidato de acuerdo con LC-MS). La mixtura de reacción se concentró luego por evaporación rotativa y se secó del exceso de fosgeno a alto vacío (1,5 h). La mixtura de reacción seca se transfirió a un vial "microondas" (2-5 ml), se mezcló con DCE seco (3-4 ml), anilina (2 eq), carbonato de potasio (9 mg, 1,5 eq), tamices moleculares pulverizados (4Å, 5-10 mg) y se calentó por microondas a 100ºC durante 45 min. La mixtura de reacción se pasó a través de un bloque corto de sílice (eluyente DCM, seguido por metanol al 10% en DCM). Las fracciones resultantes que contenían el carbamato deseado se combinaron, se concentraron por evaporación rotativa y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice YMC (15 g, acetato de etilo/éter de petróleo 1:3 para eliminar el exceso de anilina, seguido por diclorometano y luego metanol al 2% en diclorometano) para dar el compuesto deseado como un polvo. Rendimiento 40-70%.

Ejemplo 65

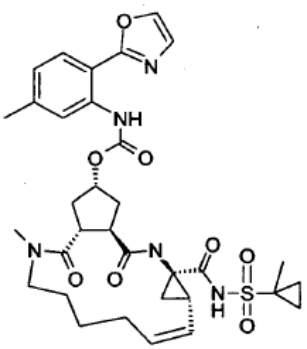


Éster 13-metil-4-(1-metil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-ésterácido [5-metil-2-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-carbámico-(**155**)

Se siguió el procedimiento general para síntesis de carbamatos arriba descrito, utilizando el alcohol 121 (Ej. 31, 19 mg, 0,04 mmoles) y 5-metil-2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilamina (20 mg, 0,1 mmoles), lo cual dio el compuesto final (16 mg, 57%). [M+1] 692.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12,58, 14,25, 18,15, 18,20, 21,31*, 21,59, 22,32, 23,90, 25,85*, 27,51, 30,30, 32,01*, 33,63*, 34,91, 35,28*, 36,28, 43,90*, 45,07, 48,08, 48,15, 74,72, 120,64*, 122,00, 122,63, 123,60, 124,52, 128,52*, 131,14*, 133,05, 137,21, 138,15, 138,202, 139,99, 147,88, 153,37, 155,39, 167,24*, 172,57*, 180,13. (* = dobletes de carbono).

Ejemplo 66

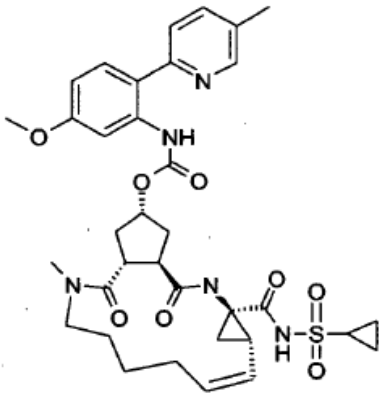


Éster 13-metil-4-(1-metil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-ésterácido (5-metil-2-oxazol-2-il-fenil)-carbámico-(**156**)

Se siguió el procedimiento general para síntesis de carbamatos arriba descrito, utilizando el alcohol 121 (Ej. 31, 35 mg, 0,075 mmoles) y 5-metil-2-oxazol-2-il-fenilamina (30 mg, 0,17 mmoles), lo cual dio el compuesto final (21 mg, 42%). [M+1] 668.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12,60*, 13,97, 14,27*, 18,20*, 21,13, 21,31*, 21,96, 22,47, 23,93, 25,83*, 27,52, 30,46, 31,97*, 33,65*, 34,87*, 35,30, 36,28, 43,94*, 45,07*, 48,09, 48,15, 75,04, 110,63, 119,04, 123,14, 124,52*, 127,01, 127,23, 129,27*, 133,04*, 134,73, 136,47, 137,32*, 137,48, 142,24, 153,25, 160,91, 167,25, 172,53, 180,07. (* = dobletes de carbono).

Ejemplo 67

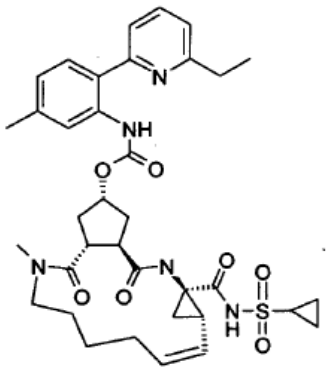


Éster 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-ésterácido [5-metoxi-2-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-carbámico-(**157**)

Se siguió el procedimiento general para síntesis de carbamatos arriba descrito, utilizando el alcohol 120 (Ej. 30, 30 mg, 0,066 mmoles) y 5-metoxi-2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilamina (44 mg, 0,2 mmoles), lo cual dio el compuesto final (20 mg, 44%). [M+1] 694.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 14,14*, 18,13*, 21,39*, 24,09*, 25,85*, 27,57, 29,70, 31,00, 31,05, 31,93, 33,65*, 34,96, 35,58, 36,15, 43,99*, 44,87*, 47,30*, 48,05, 55,38*, 66,21, 74,75, 109,49, 117,63, 121,50, 124,24*, 128,83, 129,59, 130,67, 130,92, 133,06*, 138,20*, 139,12, 147,69, 153,39, 155,28*, 160,72, 167,71, 168,33, 172,61*, 173,06, 180,00. (* = dobletes de carbono).

Ejemplo 68



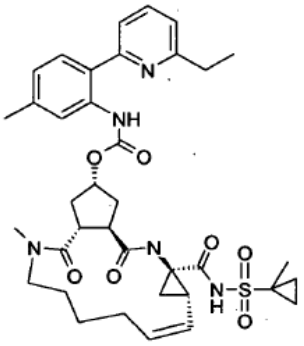
Éster 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-ésterácido [2-(6-etil-piridin-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-(**158**)

Se siguió el procedimiento general para síntesis de carbamatos arriba descrito, utilizando el alcohol 120 (Ej. 30, 30 mg, 0,066 mmoles) y 2-(6-etil-piridin-2-il)-5-metil-fenilamina (30 mg, 0,1 mmoles), lo cual dio el compuesto final (20 mg, 44%). [M+1] 692.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12,2-12,27 (s+s, 1H), 10,6-10,9 (b s+s, 1H), 8,15 (s,111), 7,7 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,9 (d, 111), 6,1 (b s, 111), 5,6-5,8 (m+m,1H), 5,25 (b m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,6 (m, 111), 3,1-3,4 (b m, 2H), 2,95 (s,

3H), 2,9 (m,2H), 2,7 (m, 111), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,3-2,4 (m+s, 4H), 2,1-2,3 (m, 2H), 1,6-1,95 (m, 4H), 0,75-1,5 (tr+5m, 12H).

Ejemplo 69

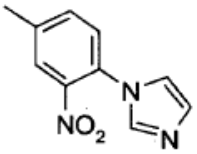


Éster 13-metil-4-(1-metil-ciclopropanosulfonilaminocarbonil)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-17-il-ésterácido [2-(6-etil-piridin-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-(**159**)

Se siguió el procedimiento general para síntesis de carbamatos arriba descrito, utilizando el alcohol 121 (Ej. 31, 31 mg, 0,66 mmoles) y 2-(6-etil-piridin-2-il)-5-metil-fenilamina (20 mg, 0,095 mmoles), lo cual dio el compuesto final (24 mg, 52%). [M+1] 706.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 12,35, 12,30 (2:8, s, 1H), 10,8, 10,55 (8:2, s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,42, 6,1 (2:8, s, 111), 5,6-5,8 (m, 1H), 5,3 (m, 111), 5,03 (dd, 111), 4,6 (m, 111), 3,1-3,4 (m, 2H), 2,95 (s, 3H),2,9 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,5-2,63 (m, 2H), 2,38-2,46 (m+s, 4H), 2,07-2,2 (m, 2H), 1,65-1,98 (m, 4H), 1,55-1,65 (m+s, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,15-1,5 (m, 6H), 0,85 (m, 2H).

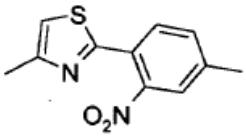
Ejemplo 70



(1-(4-Metil-2-nitro-fenil)1H-imidazol (**160**)

Se disolvieron 4-fluoro-3-nitro-tolueno (346 mg, 2,2 mmoles) e imidazol 299 mg, 4,4 mmoles) en DMF (5 ml) y la reacción se calentó a 90ºC durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl 1M (aq). La capa acuosa se separó y basificó con NaOH (s) y se extrajo con DCM. El DCM se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto del título (337 mg, 75%), LC/MS: (00-60% B en A): t_R = 1,69 min, >90%, m/z (ESI^+) = 204 ($M+H^+$).

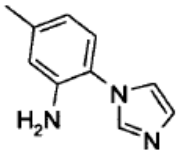
Ejemplo 71



4-Metil-2-(4-metil-2-nitro-fenil)tiazol (**161**)

Se disolvió el compuesto **56** (Ej. 14-2, 214 mg, 1,09 mmoles) en dioxano (15 ml) y HCl 1M (aq) (50 µl). Se añadió a esta solución 2,2-dimetoxi-4-bromo-propano (220 mg, 1,2 mmoles) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó con microondas durante 15 min a 150ºC. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ (aq). Se separó la capa orgánica, se secó ($NaSO_4$), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un residuo que se purificó ulteriormente por cromatografía flash (sílice, EtOAc:hexano) para producir el compuesto del título (183 mg, 72%). LC/MS: (50-90% B en A): t_R = 0,96 min, >90%, m/z (ESI^+) = 235 (MH^+).

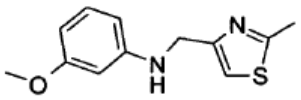
Ejemplo 72



2-Imidazol-1-il-5-metil-fenilamina (**162**)

El compuesto **160** (337 mg, 1,66 mmoles) se disolvió en EtOH (40 ml) en un matraz de 100 ml. Se añadieron dos espátulas de PdOH al 20% sobre carbono y se añadió una varilla de agitación, seguido por purga repetida con N_2 (g) y evacuación del matraz. Se introdujo luego H_2 (g) en el matraz por medio de un balón y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente en atmósfera de H_2 durante 2,5 h. Se tapó la entrada de H_2 (g) y el matraz se evacuó y se purgó 3 veces con N_2 (g). El análisis LC/MS indicó la hidrogenación completa y la mixtura se filtró a través de un bloque de Celita antes de eliminación del disolvente a vacío para proporcionar la anilina 7 (cuant.). LC/MS: (00-60% B en A): t_R = 1,73 min, >95%, m/z (ESI^+) = 174 (MH^+).

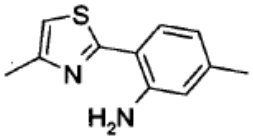
Ejemplo 73



(3-Metoxi-fenil)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina (**163**)

Se disolvió 4-clorometil-2-metil-tiazol.HCl (184 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml). Se añadieron a esta solución K_2CO_3 (s) (276 mg, 2 mmoles) y 3-metoxianilina (123 mg, 1 mmol). La mixtura de reacción se calentó a 100ºC durante 19 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica, se secó ($NaSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (Si, acetato de etilo:hexano) para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 33%). LC/MS (20-80% B en A): t_R = 1,07 min, 90%, m/z (ESI^+) = 335 (MH^+).

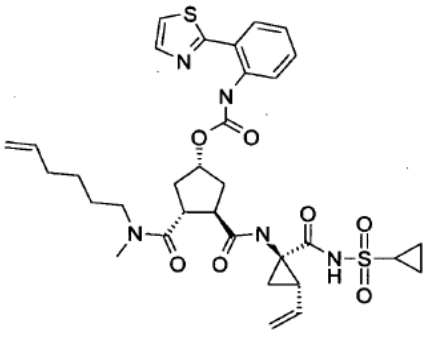
Ejemplo 74



5-Metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-fenilamina (**164**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 72, excepto que se utilizó 4-metil-2-(4-metil-2-nitro-fenil)-tiazol en lugar de 1-(4-metil-2-nitro-fenil)-1H-imidazol. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 0,71 min, 95%, m/z (ESI^+) = 205 (MH^+).

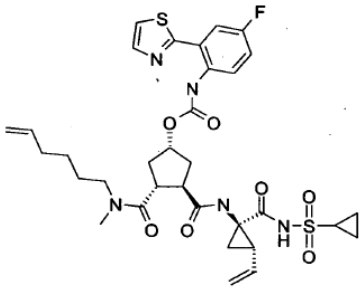
Ejemplo 75



Ácido (2-tiazol-2-il-fenil)-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**165**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 2-tiazol-2-il-fenilamina en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 2,11 min, >90%, m/z (ESI^+) = 684 (MH^+).

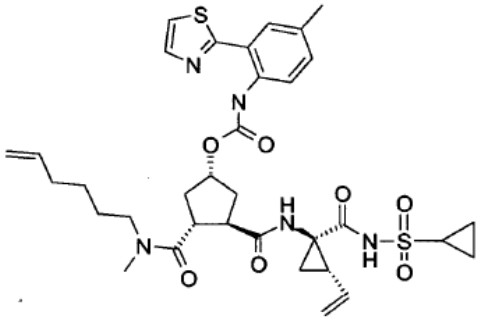
Ejemplo 76



Ácido (4-fluoro-2-tiazol-2-il-fenil)-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**166**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 4-fluoro-2-tiazol-2-il-fenilamina en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 2,14 min, >90%, m/z (ESI^+) = 702 (MH^+).

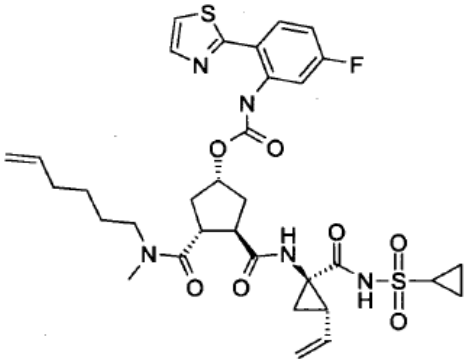
Ejemplo 77



Ácido (4-metil-2-tiazol-2-il-fenil)-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonil-amino-carbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**167**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 4-metil-2-tiazol-2-il-fenilamina en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 2,30 min, >90%, m/z (ESI^+) = 698 (MH^+).

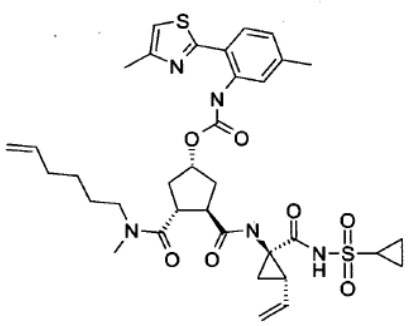
Ejemplo 78



Ácido (5-fluoro-2-tiazol-2-il-fenil)-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**168**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 5-fluoro-2-tiazol-2-il-fenilamina en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 2,26 min, >90%, m/z (ESI^+) = 702 (MH^+).

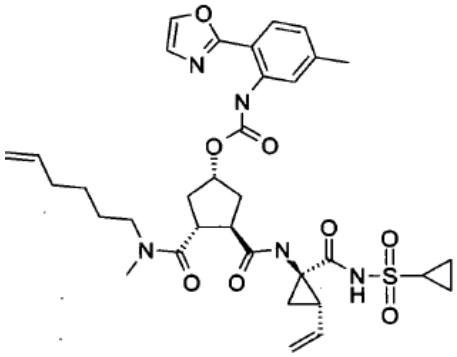
Ejemplo 79



Ácido [5-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**169**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 5-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-fenilamina en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 2,56 min, >90%, m/z (ESI^+) = 712 (MH^+).

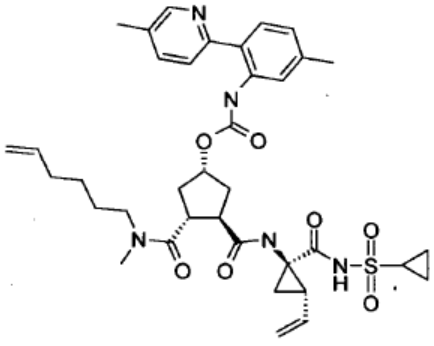
Ejemplo 80



Ácido 5-metil-2-oxazol-2-il-fenil)-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**170**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 5-metil-2-oxal-2-il-fenilamina en lugar de 2-(5-etiltiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 2,12 min, >90%, m/z (ESI^+) = 682 (MH^+).

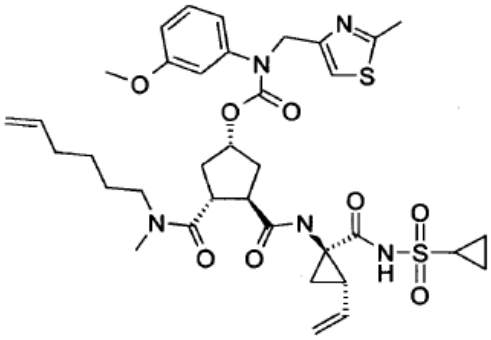
Ejemplo 81



Ácido [5-metil-2-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**171**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó 5-metil-2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilamina en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (20-80% B en A): t_R = 2,21 min, >90%, m/z (ESI^+) = 706 (MH^+).

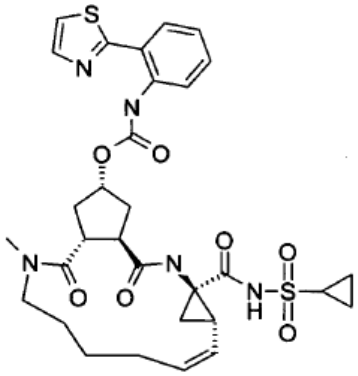
Ejemplo 82



Ácido (3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-ilmetil)-carbámico-3-(1-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-2-vinil-ciclopropil carbamoil)-4-(hex-5-enil-metil-carbamoil)-ciclopentil-éster (**172**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17-1, excepto que se utilizó (3-metoxifenil)-(2-metiltiazol-4-il-metil)-amina en lugar de 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-fenilamina. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 1,33 min, >90%, m/z (ESI^+) = 742 (MH^+).

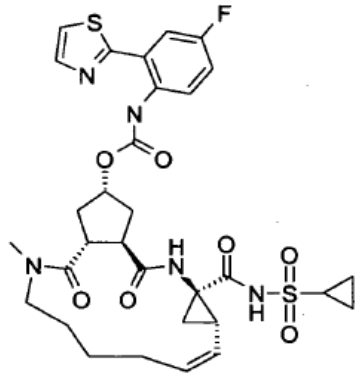
Ejemplo 83



Ácido (2-tiazol-2-il-fenil)-carbámico-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-en-17-il-éster (**173**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **165** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 1,64 min, >90%, m/z (ESI^+) = 656 (MH^+).

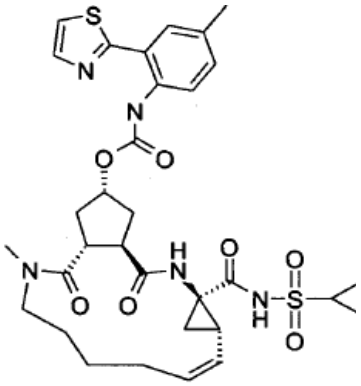
Ejemplo 84



Ácido (4-fluoro-2-tiazol-2-il-fenil)-carbámico-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**174**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **166** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 1,73 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 674 (MH$^+$).

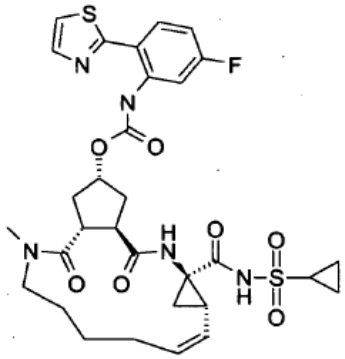
Ejemplo 85



Ácido (4-metil-2-tiazol-2-il-fenil)-carbámico-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**175**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **167** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 1,86 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 670 (MH$^+$).

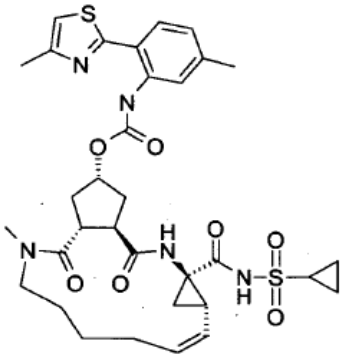
Ejemplo 86



Ácido (5-fluoro-2-tiazol-2-il-fenil)-carbámico-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**176**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **168** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 1,82 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 674 (MH$^+$).

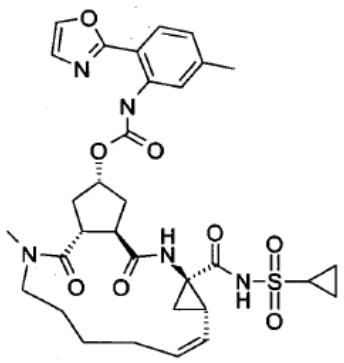
Ejemplo 87



Ácido [5-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-fenil]-carbámico-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**177**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **169** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 2,13 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 684 (MH$^+$).

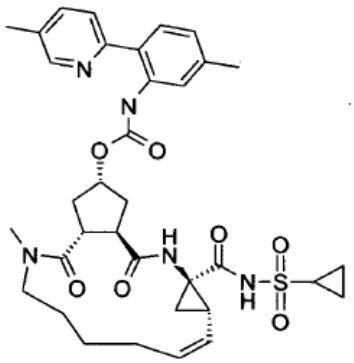
Ejemplo 88



Ácido (5-metil-2-oxazol-2-il-fenil)-carbámico-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**178**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **170** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (50-90% B en A): t_R = 1,79 min, >90%, m/z (ESI$^+$) = 654 (MH$^+$).

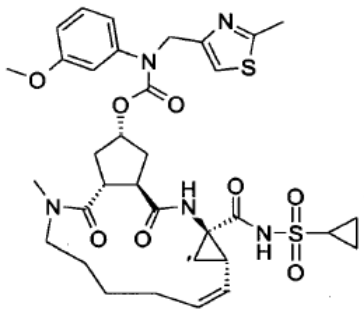
Ejemplo 89



Ácido [5-metil-2-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-carbámico-4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**179**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **171** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (20-80% B en A): t_R = 2,03 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 678 (MH$^+$).

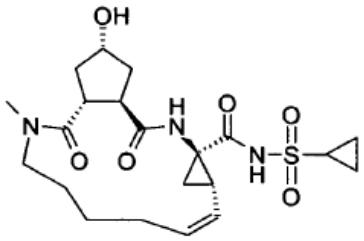
Ejemplo 90



Ácido (3-metoxi-fenil)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-carbámico-4-ciclopropanosulfonilamino-carbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**180**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9-1, excepto que se utilizó el compuesto **172** en lugar del compuesto **10**. LC/MS (20-80% B en A): t_R = 2,49 min, >95%, m/z (ESI^+) = 714 (MH^+).

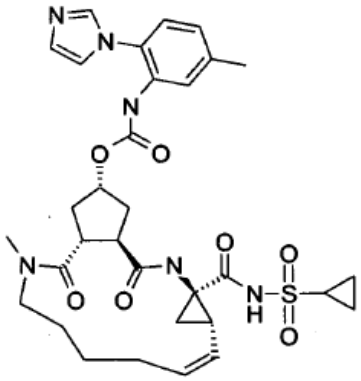
Ejemplo 91



Ácido ciclopropanosulfonico-(17-hidroxi-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo-[13.3.0.$0^{4,6}$]-octadec-7-eno-4-carbonil-amida (**120**)

El compuesto **8** (150 mg, 310 µmoles) se disolvió en DCE (secado sobre tamices moleculares, gaseado conN_2) (150 ml) y se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación (29,5 mg, 47 µmoles). El matraz se purgó con N_2 (g) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas en atmósfera de N_2 (g). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice; DCM:MeOH) para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 77%). LC/MS (20-80% B en A): t_R = 1,79 min, >95%, m/z (ESI^+) = 454 (MH^+).

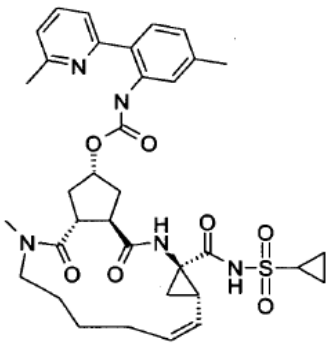
Ejemplo 92



Ácido (2-imidazol-1-il-5-metil-fenil)-carbámico-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.$0^{4,6}$]octadec-7-en-17-il-éster (**181**)

Se disolvió el compuesto **120** (25 mg, 55 µmoles) en DCM deshidratado (1,5 ml). Se añadieron a esta solución $NaHCO_3$ sólido (14 mg, 165 µmoles) y fosgeno (1,9 M en tolueno, 435 µl, 825 µmoles). La mixtura se agitó enérgicamente durante 3 h para proporcionar el cloroformiato intermedio. LC/MS (método F): t_R = 2,32 min, m/z (ESI^+) = 516 (MH^+). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se coevaporó con DCM para eliminar cualquier fosgeno residual. El cloroformiato producido se redisolvió subsiguientemente en DCE deshidratado (2 ml) y se añadió **7** (19 mg, 110 µmoles) seguido por la adición de K_2CO_3 sólido (20 mg, 149 µmoles) y tamices moleculares 4 Å en polvo (1 espátula). La mixtura se calentó a 100ºC durante 45 min, transcurrido cuyo tiempo el análisis LC/MS indicó que no quedaba cantidad alguna de cloroformiato. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó por LC/MS preparativa a fin de obtener el compuesto del título. LC/MS (30-80% B en A): t_R = 1,82 min, >90%, m/z (ESI^+) = 653 (MH^+).

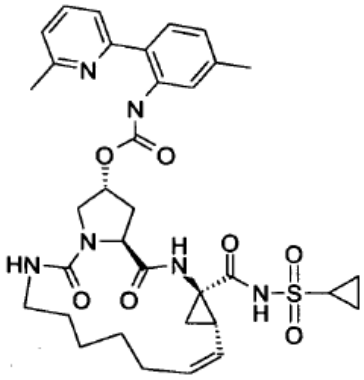
Ejemplo 93



Ácido [5-metil-2-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-carbámico-4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-il-éster (**182**)

Se acopló 5-metil-2-(6-metilpiridin-2-il)-fenilamina al compuesto **120** de acuerdo con el procediendo descrito en el Ejemplo 6-1, lo cual dio el compuesto del título. LC/MS (20-80% B en A): t_R = 2,05 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 678 (MH$^+$).

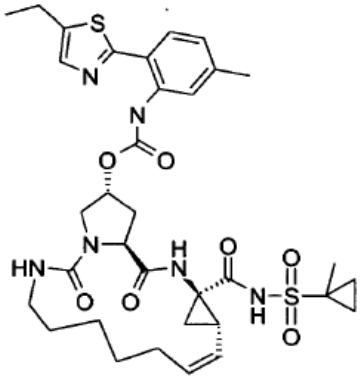
Ejemplo 94



Ácido [5-metil-2-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-carbámico-4-ciclopropanosulfonil-aminocarbonil-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster (**183**)

El compuesto **140** (ej. 50, 25 mg, 55 µmoles) se disolvió en DCM deshidratado (2 ml). Se añadieron a esta solución $NaHCO_3$ sólido (14 mg, 165 µmoles) y fosgeno (1,9 M en tolueno, 868 µl, 1,65 mmoles). La mixtura se agitó durante 48 h para producir el cloroformiato intermedio. LC/MS (método F): t_R = 2,32 min, m/z (ESI$^+$) = 516 (MH$^+$). Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se coevaporó con DCM para eliminar cualquier cantidad de fosgeno residual. El cloroformiato producido se redisolvió subsiguientemente en DCE deshidratado (2 ml) y se añadió 5-metil-2-(6-metilpiridin-2-il)-fenilamina (16 mg, 83 µmoles) seguido por la adición de K_2CO_3 sólido (15 mg, 110 µmoles) y tamices moleculares 4 Å en polvo (1 espátula). La mixtura se calentó a 100ºC durante 45 min, después de cuyo tiempo el análisis LC/MS indicó que no quedaba cantidad alguna de cloroformiato. La mixtura de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó por LC/MS preparativa a fin de obtener el compuesto del título. LC/MS (20-80% B en A): t_R = 2,02 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 679 (MH$^+$).

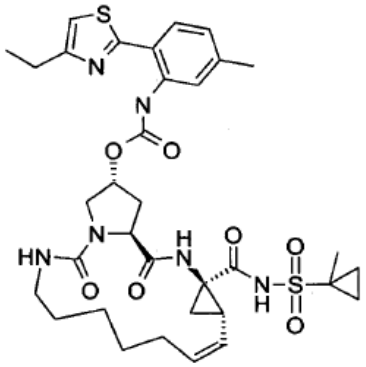
Ejemplo 95



Ácido [2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-4-(1-metil-ciclopropano-sulfonilamino-carbonil-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster (**184**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 94, excepto que se utilizó el compuesto **141** en lugar del compuesto **140** y se utilizó 2-(5-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenilamina en lugar de 5-metil-2-(6-metilpiridin-2-il)-fenilamina. LC/MS (50-100% B en A): t_R = 2,17 min, 95%, m/z (ESI$^+$) = 713 (MH$^+$).

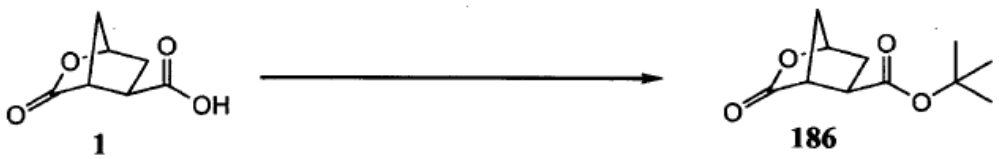
Ejemplo 96



Ácido [2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenil]-carbámico-4-(1-metil-ciclopropano-sulfonilamino-carbonil-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster (**185**)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 94, excepto que se utilizó el compuesto **141** en lugar del compuesto **140** y se utilizó 2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-metil-fenilamina en lugar de 5-metil-2-(6-metilpiridin-2-il)-fenilamina. LC/MS (50-100% B en A): t_R = 2,09 min, >95%, m/z (ESI$^+$) = 713 (MH$^+$).

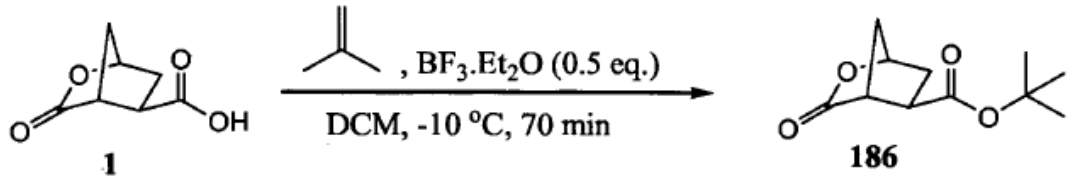
Ejemplo 97: Síntesis de ciclopentano cristalino ilustrada por la síntesis del ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico-*terc*-butil-éster (**186**)



1 **186**

Se añadieron DMAP (14 mg, 0,115 mmoles) y Boc_2O (252 mg, 1,44 mmoles) a una solución agitada de **1** (180 mg, 1,15 mmoles) en 2 ml de CH_2Cl_2 en atmósfera inerte de argón a 0ºC. La reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mixtura de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna (gradiente de tolueno/acetato de etilo 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1), lo cual dio el compuesto del título (124 mg, 51%) como cristales blancos: ^{1}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}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 **186**:



1 **186**

El compuesto **1** (13,9 g, 89 mmoles) se disolvió en diclorometano (200 ml), y se enfrió luego a aproximadamente -10ºC bajo nitrógeno. Se borboteó luego isobutileno en la solución hasta que el volumen total hubo aumentado a aproximadamente 250 ml, lo cual dio una solución turbia. Se añadió BF_3.dietiléter (5,6 ml, 44,5 mmoles, 0,5 eq.) y la mixtura de reacción se mantuvo a aproximadamente -10ºC bajo nitrógeno. Después de 10 min, se obtuvo una solución clara. La reacción se monitorizó por TLC (acetato de etilo/tolueno 3:2 acidificado con unas cuantas gotas de ácido acético y hexano/acetato de etilo 4:1, tiñendo con solución básica de permanganato. Al cabo de 70 min quedaban solamente trazas del compuesto **1** y se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml) a la mixtura de reacción, la cual se agitó luego enérgicamente durante 10 min. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 150 ml), se secó luego con sulfito de sodio, se filtró y el residuo se evaporó para dar un residuo aceitoso. El producto precipitó por adición de hexano al residuo. La adición de más hexano y calentamiento a reflujo dieron una solución clara a partir de la cual cristalizó el producto. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con hexano (temperatura ambiente), y se secaron luego al aire durante 72 horas dando agujas incoloras (12,45 g, 58,7 mmoles, 66%).

Ejemplo 98: Actividad de los compuestos de fórmula (I)

Ensayo de replicones

Los compuestos de fórmula (I) se examinaron en cuanto a actividad en la inhibición de la replicación del RNA de HCV en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) exhibían actividad contra los replicones de HCV funcionales en un cultivo de células. El ensayo celular estaba basado en un constructo de expresión bicistrónico, como ha sido descrito por Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 pp. 110-113 con las modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624,en una estrategia de apantallado multidiana. En esencia, el método era como sigue:

El ensayo utilizaba la línea de células Huh-7 luc/neo transfectada de manera estable (a la que se hace referencia en lo sucesivo como Huh-Luc). Esta línea de células alberga un RNA que codifica un constructo de expresión bicistrónico que comprende las regiones de tipo salvaje NS3-NS5B del HCV tipo 1b traducidas desde un Sitio de Entrada de Ribosoma Interno (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV), precedidas por una porción informadora (FfL-luciferasa), y una porción marcadora seleccionable (neo®, neomicina-fosfotransferasa). El constructo está limitado por NTRs (regiones no traducidas) 5' y 3' del HCV tipo 1b. El cultivo continuado de las células replicón en presencia de G418 (neo®) depende de la replicación del RNA de HCV. Las células replicón transfectadas establemente que expresan RNA de HCV, que se replica autónomamente y a niveles altos, codificando *inter alia* luciferasa, se utilizan para apantallar los compuestos antivirales.

Las células replicón se extendieron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de test y de control que se añadieron en diversas concentraciones. Después de una incubación de 3 días, la replicación del HCV se midió por ensayo de la actividad de luciferasa (utilizando sustratos y reactivos estándar de ensayo de luciferasa, y un procesador de imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células replicón en los cultivos de control tienen alta expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa se monitorizó en las células Huh-Luc, haciendo posible una curva dosis-respuesta para cada compuesto testado. Se calcularon luego los valores CE50, valor que representa la cantidad del compuesto requerida para reducir al 50% el nivel de actividad de luciferasa detectado, o más específicamente, la capacidad del RNA del replicón de HCV enlazado genéticamente para replicarse.

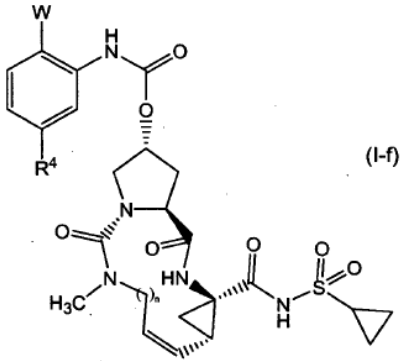
Ensayo de inhibición

La finalidad de este ensayo *in vitro* era medir la inhibición de los complejos de proteasa NS3/4A de HCV por los compuestos de la presente invención. El ensayo proporciona una indicación de la eficacia que podrían tener los compuestos de la presente invención en la inhibición de la actividad proteolítica del NS3/4a de HCV.

La inhibición de la enzima proteasa NS3 de longitud total de la hepatitis C se midió esencialmente como se describe en Poliakov, 2002 Prot. Expression & Purification 25, 363-371. Resumidamente, la hidrólisis de un sustrato depsipéptido, Ac-DED(Edans) EEAbuψ[COO]ASK(Dabcyl)-NH_2 (AnaSpec, San José, EE.UU.), se midió espectrofluorométricamente en presencia de un cofactor peptídico KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Suecia). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. La enzima (1 nm) se incubó en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 10 mM, 40% glicerol, 0,1% n-octil-D-glucosido, con cofactor NS4A de 25 µM e inhibidor a 30ºC durante 10 min, después de lo cual se inició la reacción por adición de sustrato 0,5 µM. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, se trataron por ultrasonidos durante 30 s y se agitaron turbulentamente. Las soluciones se guardaron a -20ºC entre las medidas.

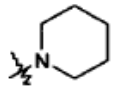
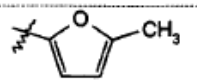
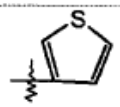
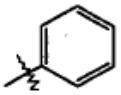
La concentración final de DMSO en la muestra de ensayo se ajustó a 3,3%. La tasa de hidrólisis se corrigió por los efectos internos de los filtros de acuerdo con procedimientos publicados [Liu, Analytical Biochemistry 1999, 267, 331-335]. Se estimaron los valores Ki por análisis de regresión no lineal (GraFit, Erithacus Software, Staines, MX, Reino Unido), utilizando un modelo para inhibición competitiva y un valor fijo para Km (0,15 μM). Se realizó un mínimo de dos réplicas para todas las medidas.

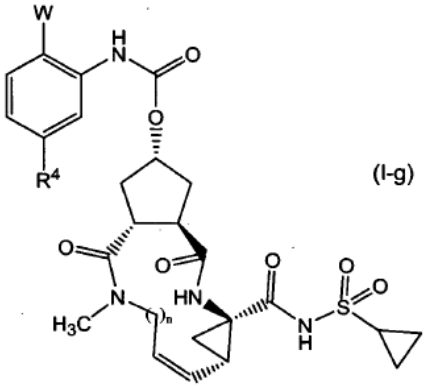
La Tabla 1 y la Tabla 2 siguientes enumeran compuestos que se prepararon de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos anteriores. Las actividades de los compuestos testados se representan también en estas tablas.



(I-f)

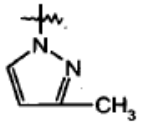
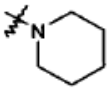
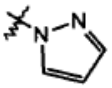
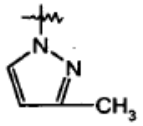
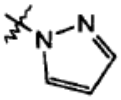
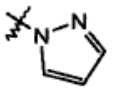
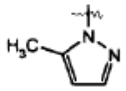
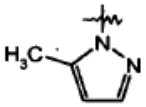
Tabla 1

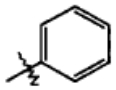
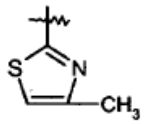
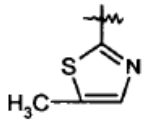
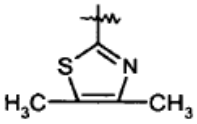
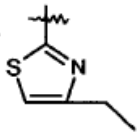
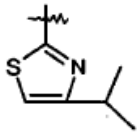
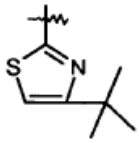
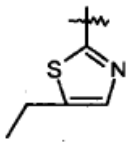
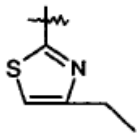
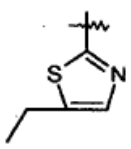
Compuesto nº	R^4	W	n	CE_{50} (μM) Ensayo de replicones	Ki (nM) Ensayo Enzimático
1	$-CF_3$		4	4.442	8
2	H		4	5.653	31.6
3	H		4	10	1281
4	H		4	10	517
5	H	-C(=O)OEt	4	0.269	20



(I-g)

Tabla 2

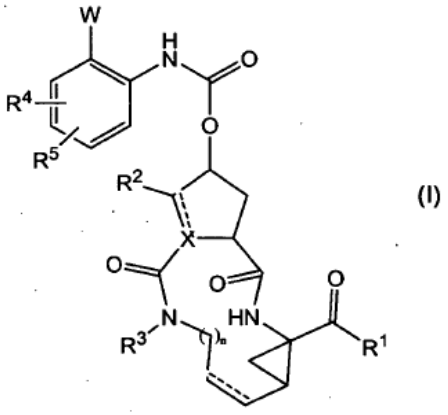
Compuesto nº	R^4	W	n	CE_{50} (μM) Ensayo de replicones	Ki (nM) Ensayo Enzimático
6	$-CF_3$		4	$7.06x10^{-2}$	0.5
7	H		4	0.111	5
8	$-CF_3$		4	0.234	-
9	F		4	0.237	1.4
10	F		4	0.665	-
11	$-CF_3$		4	1.004	-
12			4	1.508	9
13	$-CF_3$		4	7.581	38
14	F		4	>10	-

Compuesto nº	R^4	W	n	CE_{50} (μM) Ensayo de replicones	Ki (nM) Ensayo Enzimático
15	H		4	4.375	45
16	$-CF_3$		4	0.0074	0.1
17	$-CF_3$		4	0.0032	1.7
18	$-CF_3$		4	0.001	1.7
19	$-CF_3$		4	0.016	-
20	$-CF_3$		4	0.039	1.9
21	$-CF_3$		4	0.094	-
22	$-CF_3$		4	0.0032	-
23	$-CH_3$		4	0.0053	-
24	$-CH_3$		4	0.0032	-

Compuesto nº	R^4	W	n	CE_{50} (μM) Ensayo de replicones	Ki (nM) Ensayo Enzimático
25	-H	-F	4	8.401	51
26	-H	-C(=O)OEt	4	$4.92x10^{-2}$	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



(I)

un *N*-óxido, sal, o estereoisómero de la misma, en donde

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

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

$\mathbf{R^1}$ es $-OR^6$, $-NH-SO_2R^7$;

$\mathbf{R^2}$ es hidrógeno, y donde **X** es C o CH, $\mathbf{R^2}$ puede ser también C_{1-6}alquilo;

$\mathbf{R^3}$ es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo;

n es 3, 4, 5 ó 6;

$\mathbf{R^4}$ y $\mathbf{R^5}$, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alcoxicarbonilo, amino, azido, mercapto, C_{1-6}alquiltio, polihaloC_{1-6}alquilo, arilo o Het;

W es arilo o Het;

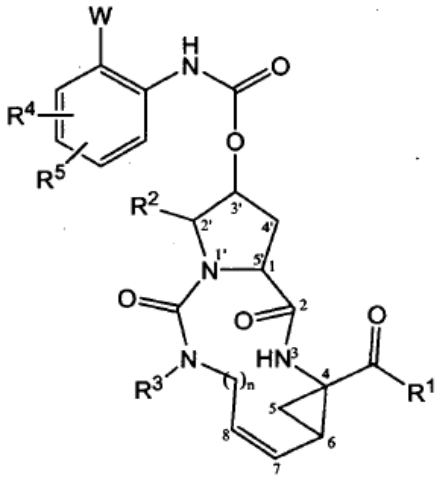
$\mathbf{R^6}$ es hidrógeno; arilo; Het; C_{3-7}cicloalquilo sustituido opcionalmente con C_{1-6}alquilo; o C_{1-6}alquilo sustituido opcionalmente con C_{3-7}cicloalquilo, arilo o con Het;

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

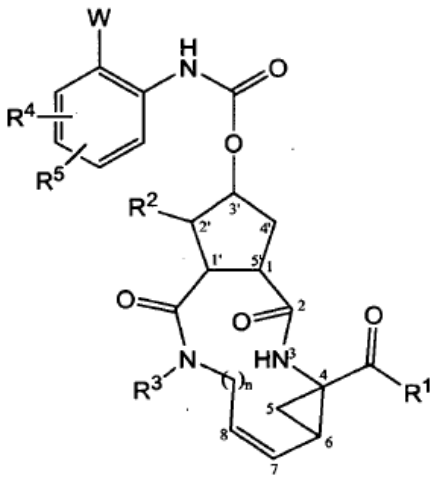
arilo, como grupo o parte de un grupo, es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o di-C_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, C_{3-7}cicloalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C_{1-6}alquil-piperazinilo, 4-C_{1-6}alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C_{1-6}alquilo;

Het, como grupo o parte de un grupo, es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, hidroxi, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o di-C_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, C_{3-7}cicloalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C_{1-6}alquil-piperazinilo, 4-C_{1-6}alquilcarbonil-piperazinilo, y morfolinilo; en donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales C_{1-6}alquilo.

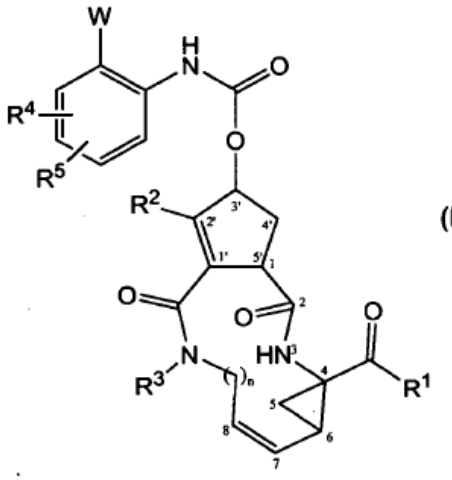
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula (I-c), (I-d), o (I-e):



(I-c)



(I-d)



(I-e)

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde W es fenilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, pirrol-l-ilo, 3-piridilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-2-ilo, 6-oxo-piridazin-l-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, furan-2-ilo, tien-3-ilo, morfolin-4-yl; sustituidos opcionalmente todos ellos con uno o dos sustituyentes seleccionados de C_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alquilo, o C_{1-6}alcoxicarbonilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^4 y R^5, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halo, nitro, carboxilo, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metiltio, etiltio, isopropiltio, *terc*-butiltio, trifluorometilo o ciano.

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

(a) R^1 es $-OR^6$, en donde R^6 es C_{1-6al}quilo o hidrógeno;

(b) R^1 es $-NHS(=O)_2R^7$, en donde R^7 es metilo, ciclopropilo, o fenilo; o

(c) R^1 es $-NHS(=O)_2R^7$, en donde R^7 es 1-metilciclopropilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 distinto de un N-óxido, o sal.

7. Una combinación que comprende

(a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) ritonavir, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo, y como ingrediente activo una cantidad antiviralmente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 7.

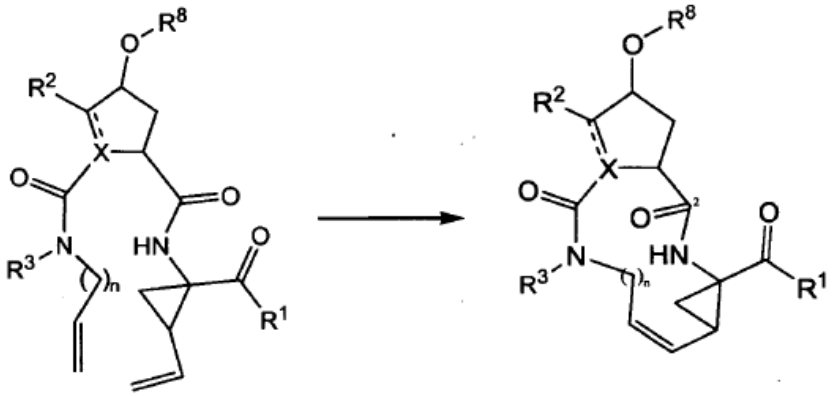
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, para uso como medicamento.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del HCV.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una cantidad eficaz de cada componente de la combinación de acuerdo con la reivindicación 7 para uso en un método de inhibición de la replicación del HCV.

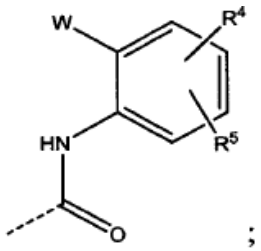
12. Un proceso para preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho proceso comprende:

(a) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde el enlace entre C_7 y C_8 es un enlace doble, que es un compuesto de fórmula (I-i), por formación de un enlace doble entre C_7 y C_8, en particular por una reacción de metátesis de olefinas, con ciclación concomitante para dar el macrociclo como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



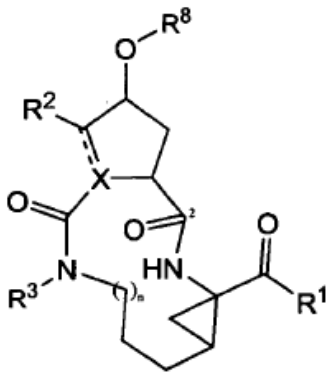
(1a) (I-i)

en donde en los esquemas de reacción anteriores y siguientes, R^8 representa un radical



;

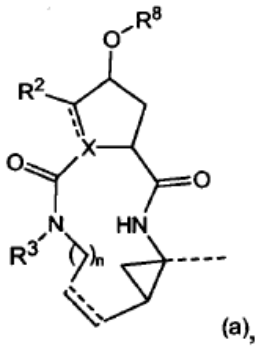
(b) convertir un compuesto de fórmula (I-i) en un compuesto de fórmula (I) en donde el enlace entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir un compuesto de fórmula (I-j):



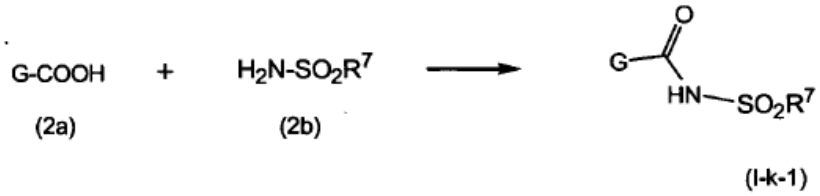
(I-j)

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

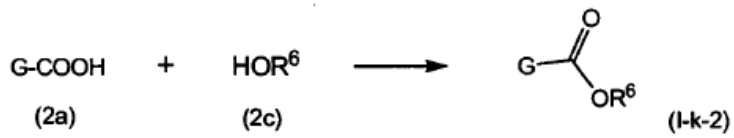
(c) preparar un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 representa $-NHSO_2R^7$, representándose dichos compuestos por la fórmula (I-k-1), por formación de un enlace amida entre un compuesto intermedio (2a) y una sulfanilamina (2b), o preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 representa $-OR^6$, es decir un compuesto (I-k-2), por formación de un enlace éster entre un compuesto intermedio (2a) y un alcohol (2c) como se reseña en el esquema siguiente donde G representa un grupo:



(a),

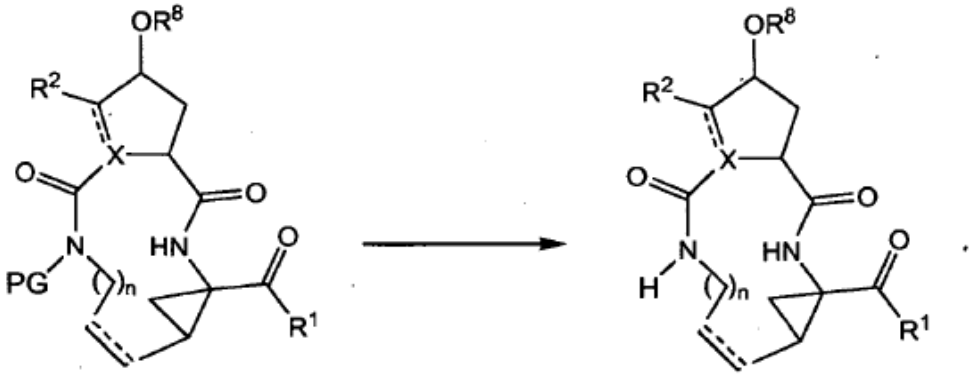


(2a) (2b) (I-k-1)



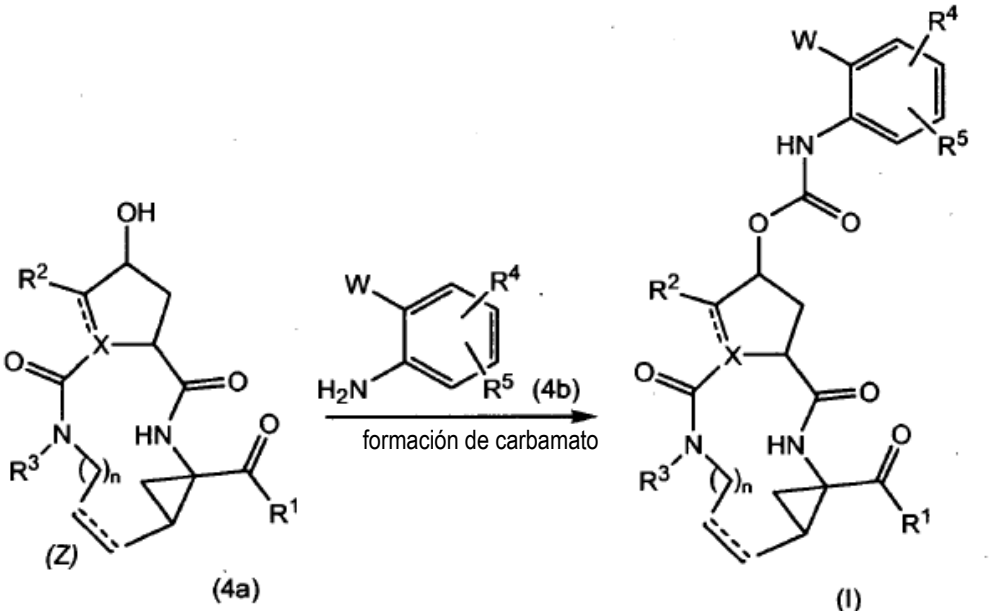
(2a) (2c) (I-k-2)

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



(3a) (I-l)

(e) hacer reaccionar un compuesto intermedio (4a) con una anilina (4b) en presencia de un reactivo de formación de carbamato como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



(f) convertir compuestos de fórmula (I) unos en otros por una reacción de transformación de grupos funcionales; o

(g) preparar una forma de sal por reacción de la forma libre de un compuesto de fórmula (I) con un ácido o una base.