

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0614621-0 A2**

(22) Data de Depósito: 28/07/2006
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
C07K 5/078
A61K 38/05
A61K 31/33
A61P 31/14
C07D 413/12

(54) Título: **INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE VÍRUS DA HEPATITE C**

(30) Prioridade Unionista: 29/07/2005 EP 05 107068.8, 11/08/2005 EP 05 107414.4, 11/08/2005 EP 05 107414.4, 29/07/2005 EP 05 107068.8

(73) Titular(es): MEDIVIR AB, TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

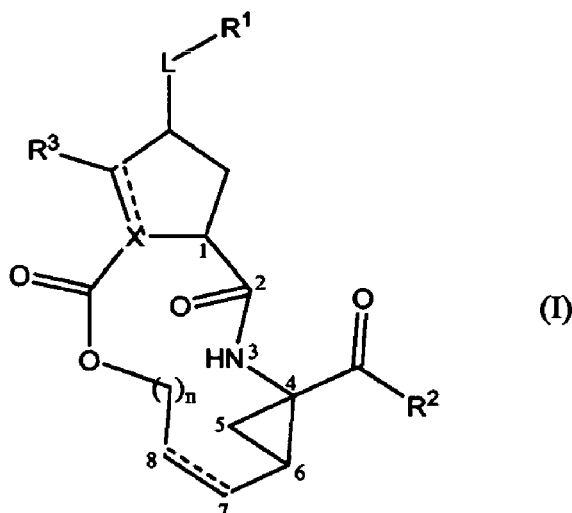
(72) Inventor(es): ABDELLAH TAHRI, ASA ANNICA KRISTINA ROSENQUIST, BENGT BERTIL SAMUELSSON, DMITRY ANTONOV, HERMAN AUGUSTINUS DE KOCK, KARL MAGNUS NILSSON, KENNETH ALAN SIMMEN, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD RABOISSON

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064814 de 28/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/014920 de 08/02/2007

(57) **Resumo:** INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE VIRUS DA HEPATITE C. Inibidores da replicação de HCV da fórmula (I), os N-óxidos, sais, e formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que cada linha tracejada (representada por -----) representa uma ligação dupla opcional; X é N, OH e onde X suporta uma ligação dupla é C; R¹ é arila ou um sistema de anel heterocíclico bicíclico de 9 a 12 membros ou monocíclico de 5 ou 6 membros completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado em que o referido sistema de anel contém um nitrogênio, e opcionalmente um a três heteroátomos adicionais selecionados a partir do grupo consistindo em oxigênio, enxofre e nitrogênio, e em que os membros de anel restantes são átomos de carbono; em que o referido sistema de anel pode ser opcionalmente substituído em qualquer carbono ou átomo de anel de nitrogênio com um, dois, três, ou quatro substituintes; L é uma ligação direta, -O-, -O-C₁₋₄alcanodila-, -O-O(=O)-, -O-C(=O)-NR^{4a} ou -O-C(=O)-NR^{4a}C₁₋₄alcanodila-; R² é hidrogênio, -OR⁵, -C(O)OR⁵, -O(=O)R⁶, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)NHR^{4c}, -NR^{4a}R^{4b}, -NHR^{4c}, -NR^{4a}SO_pNR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}SO_pR⁷, ou B(OR⁵)₂; R³ é hidrogênio, e onde X é C ou CH, R³ pode da mesma forma ser C₁₋₆alquila; n é 3, 4, 5, ou 6; p é 1 ou 2; arila é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidronaftila cada dos quais pode ser opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes; Het é um anel heterocíclico completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um anel de benzeno, e em que o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes; composições farmacêuticas contendo compostos (I) e processos para preparar compostos (I). Combinações biodisponíveis dos inibidores de HCV da fórmula (I) com ritonavir são da mesma forma fornecidas.



31/03/2008
PI 0614624-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES MACROCÍCLICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C".

A presente invenção refere-se a compostos macrocíclicos que têm atividade inibidora na replicação do vírus da hepatite C (HCV). Relaciona-se também composições que compreendem estes compostos como ingredientes ativos bem como processos para preparar estes compostos e composições.

Vírus da hepatite C é a causa principal de doença do fígado crônica mundial e se tornou um foco de investigação médica considerável. HCV é um membro da família *Flaviviridae* do vírus no gênero de *hepacivirus*, e está intimamente relacionado ao gênero de *flavivirus*, que inclui vários vírus implicados em doença humana, tal como vírus da dengue e vírus da febre amarela, e à família de *pestivirus* animal, que inclui vírus de diarreia virótica bovino (BVDV). HCV é um vírus de RNA de filamento único, de sentido positivo, com um genoma em torno de 9.600 bases. O genoma compreende ambas regiões não transladas de 5' e 3' que adotam as estruturas secundárias de RNA, e uma estrutura de leitura aberta central que codifica uma poliproteína única em torno de 3.010 - 3.030 aminoácidos. A poliproteína codifica dez produtos de gene que são gerados da poliproteína precursora por uma série orquestrada de clivagens endoproteolíticas co- e pós-translacionais mediadas igualmente por hospedeiros e protease viróticas. As proteínas estruturais viróticas incluem a proteína de nucleocapsídeo de núcleo, e duas glicoproteínas de envelope E1 e E2. As proteínas não estruturais (NS) codificam algumas funções enzimáticas viróticas essenciais (helicase, polimerase, protease), bem como proteínas de função desconhecida. A replicação do genoma virótico é mediada por uma RNA polimerase dependente de RNA, codificada por proteína não estrutural 5b (NS5B). Além da polimerase, as funções de helicase e protease viróticas, ambas codificadas na proteína NS3 bifuncional, mostraram ser essenciais para replicação de RNA de HCV. Além de NS3 serina protease, HCV da mesma forma codifica uma metaloproteinase na região de NS2.

Seguindo a infecção aguda inicial, uma maioria de indivíduos

infectados desenvolve hepatite crônica porque o HCV replica-se preferencialmente em hepatócitos, porém, não é diretamente citopático. Em particular, a falta de uma resposta de linfócito T vigorosa e a tendência alta do vírus mutar parece promover uma taxa alta de infecção crônica. Hepatite crônica
5 pode progredir para fibrose do fígado levando à cirrose, doença do fígado em estágio final, e HCC (carcinoma hepatocelular), tornando-se a causa principal de transplantes de fígado.

Há 6 genótipos de HCV principais e mais de 50 subtipos, que são distribuídos diferentemente geograficamente. HCV tipo 1 é o genótipo
10 predominante na Europa e nos US. A heterogeneidade genética extensa de HCV tem diagnóstico importante e implicações clínicas, talvez explicando dificuldades no desenvolvimento da vacina e a necessidade da resposta à terapia.

A transmissão de HCV pode ocorrer através do contato com
15 produtos de sangue ou sangue contaminado, por exemplo, seguindo transfusão de sangue ou uso de fármaco intravenoso. A introdução de testes diagnósticos utilizados na avaliação do sangue tem levado a uma tendência descendente na incidência de HCV pós-transfusão. Entretanto, dado o progresso lento para a doença do fígado em estágio final, as infecções existentes
20 continuarão a apresentar uma carga econômica e médica séria durante décadas.

Terapias de HCV atuais são baseadas em (peguiladas) interferon-alfa (IFN- α) em combinação com ribavirina. Esta terapia de combinação produz uma resposta virológica sustentada em mais do que 40% de pacientes infectados por vírus de genótipo 1 e cerca de 80% daqueles infectados
25 por genótipos 2 e 3. Ao lado da eficácia limitada no HCV tipo 1, esta terapia de combinação tem efeitos colaterais significantes e é tolerada pobremente em muitos pacientes. Efeitos colaterais principais incluem sintomas como gripe, anormalidades hematológicas e sintomas neuropsiquiátricos. Consequentemente, há uma necessidade quanto a tratamentos mais eficazes,
30 convenientes e melhores tolerados.

Recentemente, dois inibidores de HCV protease peptidomiméticos

cos têm ganho atenção como candidatos clínicos, isto é BILN-2061 descrito em WO00/59929 e VX-950 descrito em WO03/87092. Vários inibidores de HCV protease similares foram da mesma forma descritos na literatura de patente e acadêmica. Já tornou-se evidente que a administração sustentada de BILN-2061 ou VX-950 seleciona mutantes de HCV que são resistentes ao fármaco respectivo, assim chamado mutantes de saída de fármaco. Estes mutantes de saída de fármacos têm mutações características no genoma de HCV protease, notavelmente D168V, D168A e/ou A156S. Conseqüentemente, fármacos adicionais com padrões de resistência diferentes são requeridos para fornecer pacientes fracassados com opções de tratamento e terapia de combinação com fármacos múltiplos é provável de ser a norma no futuro, até mesmo para tratamento de primeira linha.

Experiência com fármacos para HIV, e inibidores de HIV protease em particular, tem também enfatizado que farmacocinéticos subideais e regimes de dosagem complexos rapidamente resultam em fracassos da complacência inadvertidos. Isto, por sua vez, significa que a concentração em cuba de 24 horas (concentração de plasma mínima) para os fármacos respectivos em um regime de HIV freqüentemente cai abaixo do limiar de IC_{90} ou ED_{90} para partes grandes do dia. É considerado que um nível de cuba de 24 horas de pelo menos a IC_{50} , e mais realisticamente, a IC_{90} ou ED_{90} , é essencial para reduzir o desenvolvimento de mutantes de saída de fármaco.

A obtenção de farmacocinéticos necessários e metabolismo de fármaco para permitir tais níveis de cuba fornece um desafio estrito para o projeto do fármaco. A natureza peptidomimética forte de HCV protease da técnica anterior, com ligações de peptídeo múltiplas propõe barreiras farmacocinéticas aos regimes de dosagem eficazes.

Há uma necessidade quanto a inibidores de HCV que podem superar as desvantagens de terapia de HCV atual tais como efeitos colaterais, eficácia limitada, o surgimento de resistência e fracassos de complacência.

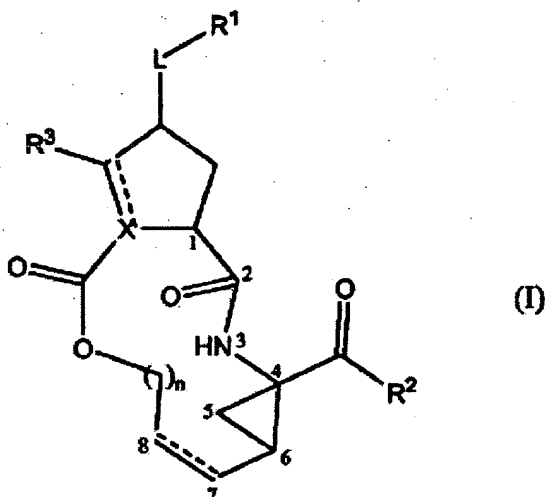
WO05/010029 descreve inibidores de protease de serina de he-

patite C macrocíclicos de aza-peptídeo; composições farmacêuticas compreendendo os compostos anteriormente mencionados para administração a um indivíduo sofrendo de infecção por HCV; e métodos de tratar uma infecção por HCV em um indivíduo administrando-se uma composição farmacêutica compreendendo os referidos compostos.

5 A presente invenção relaciona inibidores de replicação de HCV

que são atrativos não apenas em termos de sua atividade como inibidores de HCV porém da mesma forma sua boa permeabilidade celular e biodisponibilidade concomitante

10 A presente invenção relaciona inibidores de replicação de HCV, que pode ser representado pela fórmula (I):



os *N*-óxidos, sais de adição, e formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que cada linha tracejada (representada por -----) representa uma ligação dupla opcional;

15 X é N, CH e onde X suporta uma ligação dupla é C;

R¹ é arila ou um sistema de anel heterocíclico bicíclico de 9 a 12 membros ou monocíclico de 5 ou 6 membros completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado em que o referido sistema de anel contém um nitrogênio, e opcionalmente um a três heteroátomos adicionais selecionados a

20 partir do grupo consistindo em oxigênio, enxofre e nitrogênio, e em que os membros de anel restantes são átomos de carbono; em que o referido sistema de anel pode ser opcionalmente substituído em qualquer carbono ou átomo de anel de nitrogênio com um, dois, três, ou quatro substituintes cada

- independentemente selecionado a partir de C₃₋₇ciclo-alquila, arila, Het, -C(=O)-NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)R⁶, -C(=O)OR^{5a}, e C₁₋₆alquila opcionalmente substituída por C₃₋₇cicloalquila, arila, Het, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)R⁶, -NR^{4a}C(=O)R⁶, -NR^{4a}SO_pR⁷, -SO_pR⁷, -SO_pNR^{4a}R^{4b}, -C(=O)OR⁵, ou -NR^{4a}C(=O)OR^{5a}; e em que os substituintes em qualquer átomo de carbono do anel heterocíclico podem da mesma forma ser selecionados a partir de -OR⁸, -SR⁸, halo, polialo-C₁₋₆alquila, oxo, tio, ciano, nitro, azido, -NR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}C(=O)R⁶, -NR^{4a}SO_pR⁷, -SO_pR⁷, -SO_pNR^{4a}R^{4b}, -C(=O)OH, e -NR^{4a}C(=O)OR^{5a};
- 10 L é uma ligação direta, -O-, -O-C₁₋₄alcanodiila-, -O-C(=O)-, -O-C(=O)-NR^{4a}- ou -O-C(=O)-NR^{4a}C₁₋₄alcanodiila-;
- R² representa hidrogênio, -OR⁵, -C(=O)OR⁵, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)NHR^{4c}, -NR^{4a}R^{4b}, -NHR^{4c}, -NR^{4a}SO_pNR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}SO_pR⁷, ou B(OR⁵)₂;
- R³ é hidrogênio, e onde X é C ou CH, R³ pode da mesma forma ser C₁₋₆alquila;
- 15 n é 3, 4, 5, ou 6;
- p é 1 ou 2;
- cada R^{4a} e R^{4b} são, independentemente, hidrogênio, C₃₋₇cicloalquila, arila, Het, C₁₋₆alquila opcionalmente substituída por halo, C₁₋₄alcóxi, ciano, polialoC₁₋₄alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, arila, ou com Het; ou R^{4a} e R^{4b} tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquilpiperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonilpiperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila;
- 20 R^{4c} é C₃₋₇cicloalquila, arila, Het, -O-C₃₋₇cicloalquila, -O-arila, -O-Het, C₁₋₆alquila, ou C₁₋₆alcóxi, em que o referido C₁₋₆alquila, ou C₁₋₆alcóxi pode ser cada opcionalmente substituído por -C(O)OR⁵, C₃₋₇cicloalquila, arila, ou Het;
- R⁵ é hidrogênio; C₂₋₆alquenila; Het; C₃₋₇Cicloalquila opcionalmente substituída por C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída por C₃₋₇cicloalquila, arila ou Het;
- 30 R^{5a} é C₂₋₆alquenila, C₃₋₇Cicloalquila, Het, ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída por C₃₋₇cicloalquila, arila ou Het;

R⁶ é hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₃₋₇Cicloalquila, ou arila;

R⁷ é hidrogênio; polialoC₁₋₆alquila; arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída por C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída por C₃₋₇cicloalquila, arila ou Het;

- 5 arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidro-naftila cada um dos quais podem ser opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halo, C₁₋₆alquila, polialoC₁₋₆alquila, hidróxi, C₁₋₆alcóxi, polialoC₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, carboxila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₁₋₆alcoxycarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, amino-carbonila, mono- ou diC₁₋₆alquilaminocarbonila, azido, mercapto, C₃₋₇cicloalquila, fenila, piridila, tiazolila, pirazolila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquilpiperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila; e os grupos fenila, piridila, tiazolila, pirazolila podem ser
- 10
15 opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes cada independentemente selecionado a partir de C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, halo, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino;

- Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico completamente insaturado ou parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada um independentemente selecionado a partir de
- 20 nitrogênio, oxigênio e enxofre, o referido anel heterocíclico sendo opcionalmente condensado com um anel de benzeno, e em que o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado a partir do grupo consistindo
- 25 em halo, C₁₋₆alquila, polialo-C₁₋₆alquila, hidróxi, C₁₋₆alcóxi, polialoC₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, carboxila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₁₋₆alcoxycarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, aminocarbonila, mono- ou diC₁₋₆alquilaminocarbonila, C₃₋₇cicloalquila, fenila, piridila, tiazolila, pirazolila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquilpiperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou com dois radicais
- 30

de C₁₋₆alquila; e os grupos fenila, piridila, tiazolila, pirazolila podem ser opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, halo, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino.

5 Os compostos da presente invenção são surpreendentes porque a despeito de sua diminuição de flexibilidade estrutural, eles são pró-fármacos ativos contra HCV. Isto é contrário à opinião correntemente predominantemente que espera menos pró-fármacos ativos com menos anéis macrocíclicos flexíveis.

10 Os compostos da presente invenção tendo peso molecular relativamente baixo são fáceis para sintetizar, a partir de materiais de partida que são comercialmente disponíveis ou facilmente disponíveis através de procedimentos de síntese conhecidos na técnica.

A invenção também se refere a métodos para a preparação dos
15 compostos da fórmula (I), os *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas destes, seus intermediários e o uso dos intermediários na preparação dos compostos da fórmula (I).

A invenção se refere aos compostos da fórmula (I) por si próprios, os *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas destes, para uso como um medicamento. A invenção também se refere a composições farmacêuticas compreendendo um veículo e uma quantidade antiviralmente eficaz de um composto da fórmula (I) como especificado aqui. A invenção também se refere a
20 composições farmacêuticas compreendendo os compostos anteriormente mencionados para administração a um indivíduo sofrendo de infecção por HCV. As composições farmacêuticas podem compreender combinações dos compostos anteriormente mencionados com outros agentes anti-HCV.

A invenção da mesma forma se refere ao uso de um composto
30 da fórmula (I), ou um *N*-óxido, sal de adição, amina quaternária, complexos de metal ou formas estereoquimicamente isoméricas destes, para a fabricação de um medicamento para inibir replicação de HCV. A invenção se refere

a um método de inibir replicação de HCV em um animal homeotérmico o referido método compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou *N*-óxido, sal de adição, amina quaternária, complexo de metal ou formas estereoquimicamente isoméricas destes.

5 Quando empregado no anterior e em seguida, as seguintes definições aplicam-se a menos que de outra maneira notado.

O termo halo é genérico a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "polialoC₁₋₆alquila" como um grupo ou parte de um grupo, por exemplo em polialoC₁₋₆alcóxi, é definido como mono- ou polialo C₁₋₆alquila substituída, em particular C₁₋₆alquila substituída por até um, dois, 10 três, quatro, cinco, seis ou mais átomos de halo, tal como metila ou etila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo difluorometila, trifluorometila, trifluoroetila. Preferido é trifluorometila. Da mesma forma incluídos são grupos perfluoroC₁₋₆alquila, que são grupos C₁₋₆alquila em que todos os átomos de 15 hidrogênio são substituídos por átomos de flúor, por exemplo, pentafluoroetila. No caso de mais do que um átomo de halogênio ser ligado a um grupo alquila dentro da definição de polialoC₁₋₆alquila, os átomos de halogênio podem ser os mesmos ou diferentes.

Quando empregado aqui "C₁₋₄alquila" como um grupo ou parte 20 de um grupo define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tal como por exemplo metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-1-propila; "C₁₋₆alquila" abrange os radicais de C₁₋₄alquila e os homólogos superiores destes tendo 5 ou 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, 1-pentila, 2-pentila, 3- 25 pentila, 1-hexila, 2-hexila, 2-metil-1-butila, 2-metil-1-pentila, 2-etil-1-butila, 3-metil-2-pentila, e similares. De interesse entre C₁₋₆alquila é C₁₋₄alquila.

O termo "C₂₋₆alquenila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada que têm ligações de carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação dupla, e tendo 30 de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etenila (ou vinila), 1-propenila, 2-propenila (ou alila), 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-2-propenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 2-

metil-2-butenila, 2-metil-2-pentenila e similares. De interesse entre C_{2-6} alquenila é C_{2-4} alquenila.

O termo " C_{2-6} alquinila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada que têm liga-
 5 ções de carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação tripla, e têm de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila e similares. De interesse entre C_{2-6} alquinila é C_{2-4} alquinila.

C_{3-7} cicloalquila é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila. C_{3-7} cicloalquila quando substituída em arila ou
 10 Het em particular é ciclopropila

C_{1-6} alcanodiila define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear e ramificada bivalentes que têm de 1 a 6 átomos de carbono tal como, por exemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiila, 1,4-butanodiila, 1,2-
 15 propanodiila, 2,3-butanodiila, 1,5-pentanodiila, 1,6-hexanodiila e similares. De interesse entre C_{1-6} alcanodiila é C_{1-4} alcanodiila.

C_{1-6} alcóxi significa C_{1-6} alquilóxi em que C_{1-6} alquila é como definido acima.

Quando empregado aqui anteriormente, o termo (=O) ou oxo
 20 forma uma porção de carbonila quando ligada a um átomo de carbono, uma porção de sulfóxido quando ligada a um átomo de enxofre e uma porção de sulfonila quando dois dos referidos termos são ligados a um átomo de enxofre. Sempre que um anel ou sistema de anel é substituído por um grupo oxo, o átomo de carbono ao qual o oxo é ligado é um carbono saturado.

O radical bivalente L pode ser $-O-C_{1-4}$ alcanodiila, $-O-CO-$, $-O-C(=O)-NR^{5a}-$ ou $-O-C(=O)-NR^{5a}-C_{1-4}$ alcanodiila-; estes radicais bivalentes em
 25 particular são ligados à porção de pirrolidina por seu átomo de oxigênio.

O radical Het é um heterociclo como especificado neste relatório descritivo e reivindicações. Exemplos de Het compreendem, por exemplo,
 30 pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirrolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazinolila, isotiazinolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila (incluindo, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila), tetrazolila, fura-

nila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirazolil-triazinila ou quaisquer dos tais heterociclos condensados com um anel de benzeno, tal como indolila, indazolila (em particular 1H-indazolila), indolinila, quinolinila, tetraidroquinolinila (em particular 1,2,3,4-tetraidroquinolinila), isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila (em particular 1,2,3,4-tetraidroquinolinila) quinazolinila, quinoxalinila, cinolinila, ftalazinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzoxadiazolila, benzotiadiazolila, benzo-1,2,3-triazolila, benzo-1,2,4-triazolila, benztetrazolila, benzofuranila, benzotienila, benzopirazolila, e similares. De interesse entre os radicais de Het são aqueles que são insaturados, em particular aqueles tendo um caráter aromático. De outro interesse são aqueles radicais de Het que são monocíclicos.

Cada um dos radicais de Het ou R¹ mencionados no prévio e o seguinte parágrafo pode ser opcionalmente substituído por o número e espécie de substituintes mencionados nas definições dos compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I). Alguns dos radicais de Het ou R¹ mencionados nisto e o seguinte parágrafo pode ser substituído por um, dois ou três substituintes de hidróxi. Tais anéis substituídos por hidróxi podem ocorrer como sua forma tautomérica suportando grupos ceto. Por exemplo uma porção de 3-hidroxipiridazina pode ocorrer em sua forma tautomérica 2H-piridazin-3-ona. Alguns exemplos de radicais de Het ou R¹ substituídos por ceto são 1,3-diidro-benzimidazol-2-ona, 1,3-diidro-indol-2-ona, 1H-indol-2,3-diona, 1H-benzo[d]isoxazol, 1H-benzo[d]isotiazol, 1H-quinolin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 9H-carbazol, e 1H-quinazolin-2-ona. Onde Het for piperazinila, é preferivelmente substituído em sua posição 4 por um substituinte ligado ao 4-nitrogênio com um átomo de carbono, por exemplo 4-C₁₋₆alquila, 4-polialoC₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₃₋₇cicloalquila.

R¹ pode ser um saturou, um sistema de anel heterocíclico bicíclico de 9 a 12 membros ou monocíclico de 5 ou 6 membros completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado como especificado neste relatório descritivo e reivindicações. Exemplos do referido sistema de anel monocíclico ou bicíclico compreende por exemplo, quaisquer dos anéis

5 mencionados no parágrafo prévio como exemplos do radical Het e adicionalmente quaisquer dos heterociclos monocíclicos mencionados no parágrafo prévio condensado com piridila ou pirimidinila tal como, por exemplo, pirrolopiridina (em particular 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina), naftiridina (em particular 1,8-naftiridina), imidazopiridina (em particular 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina), piridopirimidina, purina (em particular 7*H*-purina) e similares.

10 Radicais de Het ou R¹ interessantes compreendem, por exemplo pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila (incluindo 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolil), tetrazolila, furanila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirazolila, triazinila, ou quaisquer de tais heterociclos condensados com um anel de benzeno, tal como indolila, indazolila (em particular 1*H*-indazolila), indolinila, quinolinila, tetraidroquinolinila (em particular 15 1,2,3,4-tetraidroquinolinila), isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila (em particular 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinila), quinazolinila, ftalazinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzoxadiazolila, benzotiadiazolila, benzofuranila, benzotienila.

20 Onde Het é pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, piperazinila 4-substituída, estes radicais preferivelmente são ligados por meios de seus átomo de nitrogênio (isto é 1-pirrolidinila, 1-piperidinila, 4-morfolinila, 1-piperazinila, piperazin-1-ila 4-substituída).

25 Cada "arila" é como especificado acima e preferivelmente é fenila substituída por os substituintes especificados acima. Isto aplica-se igualmente a arilC₁₋₆alquila, que em particular, pode ser arilmetila, por exemplo benzila.

Deve ser notado que as posições do radical em qualquer porção molecular empregada nas definições podem estar em qualquer lugar em tal porção contanto que seja quimicamente estável.

30 Radicais empregados nas definições das variáveis incluem todos os possíveis isômeros a menos que de outra maneira indicado. Por exemplo, piridila inclui 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila; pentila inclui 1-pentila, 2-pentila e

3-pentila.

Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

5 Sempre que empregado em seguida, o termo "compostos da fórmula (I)", ou "os compostos presentes" ou termos similares, é pretendido incluir os compostos da fórmula (I), cada e quaisquer dos subgrupos destes, seus pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, comple-
10 xos de metal, e formas estereoquimicamente isoméricas. Uma modalidade compreende os compostos da fórmula (I) ou qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I) especificados aqui, bem como os N-óxidos, sais, como as possíveis formas estereoisoméricas possíveis. Outra modalidade compreende os compostos da fórmula (I) ou qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I) especificados aqui, bem como os sais como as possíveis formas estereoisoméricas destes.

15 Os compostos da fórmula (I) têm vários centros de quiralidade e existem como formas estereoquimicamente isoméricas. O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" quando aqui empregado define todos os possíveis compostos feitos dos mesmos átomos ligados pela mesma sequência de ligações mas tendo estruturas tridimensionais diferentes que não
20 são trocáveis, que os compostos da fórmula (I) podem possuir.

Com referência aos exemplos onde (R) ou (S) é empregado para designar a configuração absoluta de um átomo quiral dentro de um substituinte, a designação é feita levando-se em consideração o composto inteiro e não o substituinte no isolamento.

25 A menos que de outra maneira mencionado ou indicado, a designação química de um composto abrange a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, que o referido composto pode possuir. A referida mistura pode conter todo os diastereômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica do referido composto. Todas as formas
30 estereoquimicamente isoméricas dos compostos da presente invenção ambos em forma pura ou misturados entre si são pretendidas ser abrangidas dentro do escopo da presente invenção.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários como mencionados aqui são definidos como isômeros substancialmente livres de outras formas enantioméricas ou diastereoméricas da mesma estrutura molecular básica dos referidos compostos ou intermediários. Em particular, o termo "estereoisomericamente puro" relaciona compostos ou intermediários que têm um excesso estereoisomérico de pelo menos 80% (isto é, mínimo de 90% de um isômero e máximo de 10% dos outros possíveis isômeros) até um excesso estereoisomérico de 100% (isto é, 100% de um isômero e nenhum do outro), mais em particular, compostos ou intermediários que têm um excesso estereoisomérico de 90% até 100%, ainda mais em particular, tendo um excesso estereoisomérico de 94% até 100% e ainda mais em particular, tendo um excesso estereoisomérico de 97% até 100%. Os termos "enantiomericamente puro" e "diastereomericamente puro" deve ser entendido de um modo similar, mas em seguida tendo consideração ao excesso enantiomérico e ao excesso diastereomérico, respectivamente, da mistura em questão.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários desta invenção podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, enantiômeros podem ser separados um do outro pela cristalização seletiva de seus sais diastereoméricos com bases ou ácidos opticamente ativos. Exemplos destes são ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico e ácido canforsulfônico. Alternativamente, enantiômeros podem ser separados por técnicas cromatográficas empregando-se fases estacionárias quirais. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem da mesma forma ser derivadas de formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente, se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos empregarão vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

Os racematos diastereoméricos dos compostos da fórmula (I)

podem ser obtidos separadamente por métodos convencionais. Métodos de separação física apropriados que podem ser empregados vantajosamente são, por exemplo, cristalização e cromatografia seletivas, por exemplo, cromatografia de coluna.

5 Para alguns compostos da fórmula (I), seus *N*-óxidos, sais, solvatos, aminas quaternárias, ou complexos de metal, e os intermediários empregados na preparação destes, a configuração stereoquímica absoluta não foi determinada experimentalmente. Uma pessoa versada na técnica é capaz de determinar a configuração absoluta de tais compostos empregando-se métodos conhecidos na técnica tais como, por exemplo, difração de Raio X.

10 A presente invenção está da mesma forma destinada a incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos compostos presentes. Isótopos incluem aqueles átomos que têm o mesmo número atômico mas números de massa diferentes. Por meio do exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério. Isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

15 O termo "pró-fármaco" como empregado ao longo deste texto significa os derivados farmacologicamente aceitáveis tais como ésteres, amidas e fosfatos, tal que o produto da biotransformação *in vivo* resultante do derivado é o fármaco ativo como definido nos compostos da fórmula (I). A referência por Goodman e Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15) que descreve geralmente pró-fármacos está por este meio incorporada. Pró-fármacos preferivelmente têm solubilidade aquosa excelente, biodisponibilidade aumentada e são metabolizados facilmente nos inibidores ativos *in vivo*. Pró-fármacos de um composto da presente invenção podem ser preparados modificando-se grupos funcionais presentes no composto de uma tal maneira que as modificações são clivadas, por manipulação rotineira ou *in vivo*, ao composto de origem.

30 Preferidos são pró-fármacos de éster farmacologicamente aceitáveis que são hidrolisáveis *in vivo* e são derivados desses compostos da fórmula

mula (I) tendo um grupo hidróxi ou uma carboxila. Um éster hidrolisável *in vivo* é um éster, que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido de origem ou álcool. Ésteres farmaceuticamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres de C₁₋₆alcoximetila, por exemplo, metoximetila, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetila, por exemplo, pivaloiloximetila, ésteres de ftalidila, ésteres de C₃₋₈cicloalcoxycarbonilóxiC₁₋₆alquila, por exemplo, 1-cicloexilcarboniloxietila; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetila, por exemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e ésteres de C₁₋₆alcoxycarboniloxietila, por exemplo, 1-metoxycarboniloxietila que podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I) contendo um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos tais como ésteres de fosfato e éteres de α -aciloxialquila e compostos relacionados que como um resultado da hidrólise *in vivo* da interrupção do éster produzem o grupo hidróxi de origem. Exemplos de éteres de α -aciloxialquila incluem acetóxi-metóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção dos grupos formadores de éster hidrolisável *in vivo* para hidróxi inclui alcanoíla, benzoíla, fenilacetila e fenilacetila e benzoíla substituídas, alcoxycarbonila (para produzir ésteres de alquil carbonato), dialquilcarbamoíla e N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoíla (para produzir carbamatos), dialquilaminoacetila e carboxiacetila. Exemplos de substituintes em benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados de um átomo de nitrogênio no anel por um grupo metileno à posição 3 ou 4 do anel de benzoíla.

Para uso terapêutico, sais dos compostos da fórmula (I) são aqueles em que o contra-íon é farmaceuticamente aceitável. Entretanto, sais de ácidos e bases que não são farmaceuticamente aceitáveis podem da mesma forma encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmaceuticamente aceitável. Todos os sais, se farmaceuticamente aceitáveis ou não são inclusos dentro do âmbito da presente invenção.

Os sais de adição de base e ácido farmaceuticamente aceitáveis como anteriormente mencionados são pretendidos compreender as formas

de sal de adição de base e ácido não tóxicos terapeuticamente ativos que os compostos da fórmula (I) são capazes de formar. Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis podem convenientemente ser obtidos através de tratamento da forma básica com tal ácido apropriado. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos hidroalícos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e ácidos similares; os ácidos orgânicos tais como, por exemplo, acético, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (isto é, etanodióico), malônico, succínico (isto é, ácido butanodióico), maléico, fumárico, málico (isto é, ácido hidroxibutanodióico), tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, p-aminossalicílico, pamóico e ácidos similares.

Opostamente, as referidas formas de sal podem ser convertidas através de tratamento com uma base apropriada em forma de base livre.

Os compostos da fórmula (I) contendo um próton ácido podem da mesma forma ser convertidos em suas formas de sal de adição de amina ou metal não tóxicas através de tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sal de base apropriadas apropriadas, por exemplo, os sais de amônio, sais de metal alcalino e alcalino terroso, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e similares, sais com bases orgânicas, por exemplo, os sais de benzatina, N metil-D-glicamina, hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e similares.

O termo sal de adição como empregado aqui acima da mesma forma compreende os solvatos que os compostos da fórmula (I) bem como os sais destes, podem formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e similares.

O termo "amina quaternária" como empregado aqui anteriormente define os sais de amônio quaternário que os compostos da fórmula (I) são capazes de formar por reação entre um nitrogênio básico de um composto da fórmula (I) e um agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um alquilaeto, arilaeto ou arilalquilaeto opcionalmente substituído,

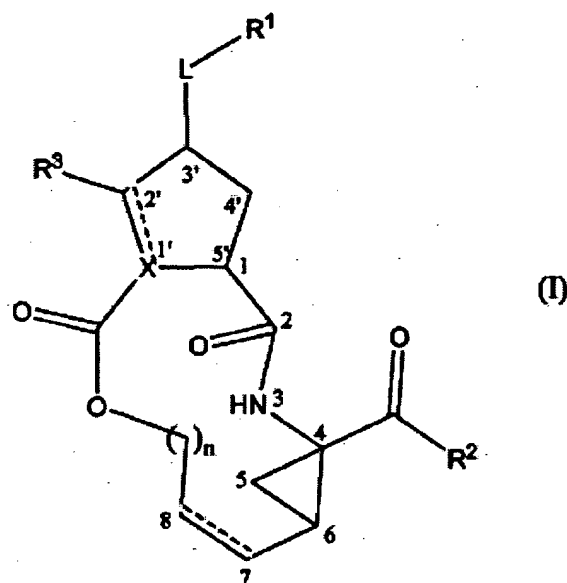
por exemplo, metiliodeto ou benziliodeto. Outros reagentes com bons grupos de partida podem da mesma forma ser empregados, tais como trifluorometanossulfonatos de alquila, metanossulfonatos de alquila e p-toluenossulfonatos de alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Contra-íons farmacêuticamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido empregando-se resinas de troca iônica.

As formas de N-óxido dos compostos presentes são pretendidas compreender os compostos da fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio ao assim chamado N-óxido são oxidados.

Será apreciado que os compostos da fórmula (I) podem ter propriedades de formação de complexo, quelação, ligação de metal e, portanto, podem existir como complexos de metal ou quelatos de metal. Tais derivados metalados dos compostos da fórmula (I) são pretendidos ser incluídos no escopo da presente invenção.

Alguns compostos da fórmula (I) podem da mesma forma existir em sua forma tautomérica. Tais formas embora não explicitamente indicadas na fórmula anterior são pretendidas ser incluídas no escopo da presente invenção.

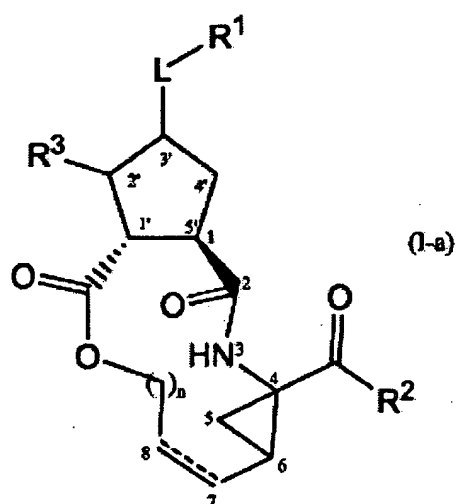
Como mencionado acima, os compostos da fórmula (I) têm vários centros assimétricos. Para mais eficazmente referir-se a cada destes centros assimétricos, o sistema de numeração como indicado na seguinte fórmula estrutural será empregado.



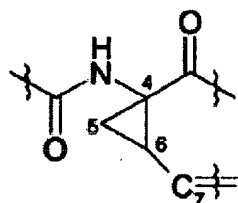
Centros assimétricos estão presentes nas posições 1, 4 e 6 do macrociclo bem como no átomo de carbono 3' no anel de 5 membros, átomo de carbono 2', quando o substituinte R^3 é C_{1-6} alquila, e no átomo de carbono 1' quando X for CH. Cada um destes centros assimétricos pode ocorrer em sua configuração R ou S.

A estereoquímica na posição 1 corresponde preferivelmente àquela de uma configuração de L-aminoácido, isto é, aquela de L-prolina.

Quando X for CH, os dois grupos carbonila substituídos nas posições 1' e 5' do anel de ciclopentano estão preferivelmente em uma configuração trans. O substituinte de carbonila na posição 5' está preferivelmente naquela configuração que corresponde a uma configuração de L-prolina. Os grupos carbonila substituídos nas posições 1' e 5' preferivelmente são como descrito abaixo na estrutura da fórmula (I-a) seguinte.

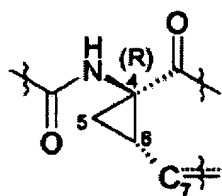


Os compostos da fórmula (I) incluem um grupo ciclopropila como representado no fragmento de estrutura abaixo:

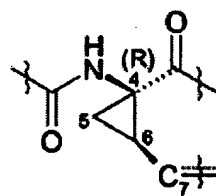


em que C₇ representa o carbono na posição 7 e carbonos nas posições 4 e 6 são átomos de carbono assimétricos do anel de ciclopropano.

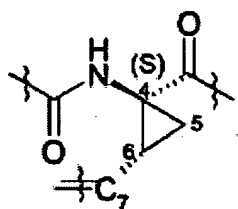
- 5 A despeito de outros possíveis centros assimétricos em outros segmentos dos compostos da fórmula (I), a presença destes dois centros assimétricos significa que os compostos podem existir como misturas de diastereômeros, tais como os diastereômeros de compostos da fórmula (I) em que o carbono na posição 7 é configurado syn para carbonila ou syn para amida como mostrado abaixo.
- 10



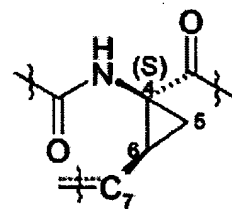
C7 syn para carbonila



C7 syn para amida



C7 syn para carbonila



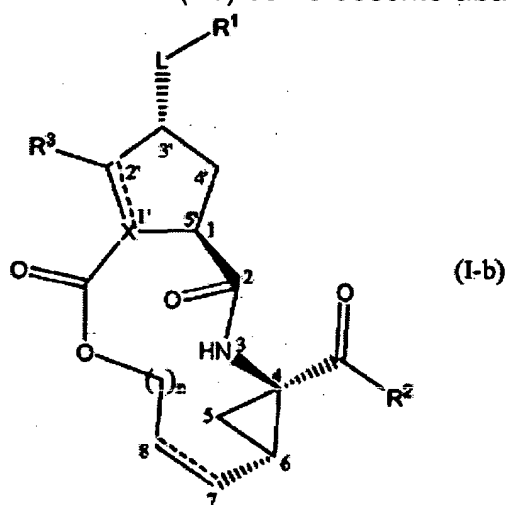
C7 syn para amida

Uma modalidade relaciona compostos da fórmula (I) em que o carbono na posição 7 é configurado syn para carbonila. Outra modalidade relaciona compostos da fórmula (I) em que a configuração no carbono na posição 4 é R. Um subgrupo específico de compostos da fórmula (I) é aquele em que o carbono na posição 7 é configurado syn para carbonila e em

5 que a configuração no carbono na posição 4 é R.

Os compostos da fórmula (I) podem incluir um resíduo de prolina (quando X for N) ou um resíduo de ciclopentila ou ciclopentenila (quando X for CH ou C). Preferidos são os compostos da fórmula (I) em que o substituinte na posição 1 (ou 5') e o substituinte -1-R⁴ (na posição 3') estão em uma configuração trans. De interesse particular são os compostos da fórmula (I) em que a posição 1 tem a configuração que corresponde a L-prolina e o substituinte -1-R¹ está em uma configuração trans em relação à posição 1. Preferivelmente, os compostos da fórmula (I) têm a estereoquímica como

15 indicado na estrutura da fórmula (I-b) como descrito abaixo:



Uma modalidade da presente invenção relaciona compostos da fórmula (I) ou da fórmula (I-a), (I-b) ou de qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I), em que uma ou mais das condições seguintes aplicam-se:

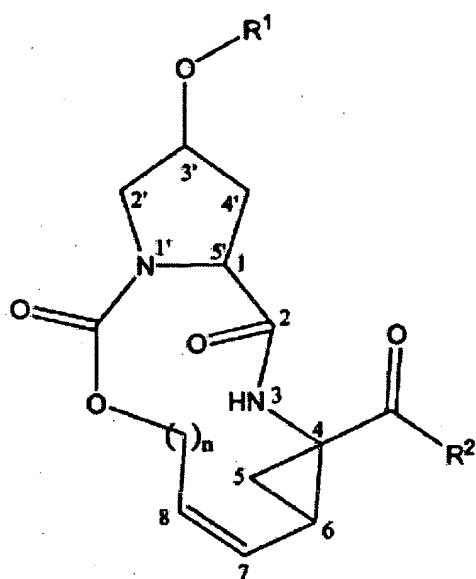
- (a) R³ é hidrogênio;
- 20 (b) X é nitrogênio;
- (c) L é -O-;
- (d) uma ligação dupla está presente entre átomos de carbono 7 e 8.

Uma modalidade da presente invenção relaciona compostos da

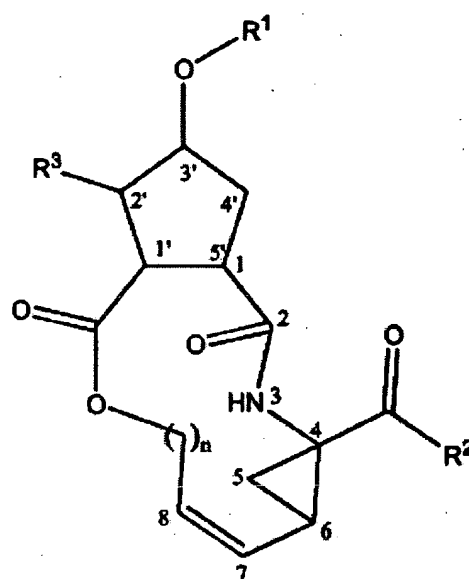
fórmula (I) ou das fórmulas (I-a), (I-b), ou de qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I), em que uma ou mais das condições seguintes aplicam-se:

- (a) R^3 é hidrogênio;
- (b) X é CH;
- 5 (c) L é -O-;
- (d) uma ligação dupla está presente entre átomos de carbono 7 e 8.

Subgrupos particulares de compostos da fórmula (I) são aqueles representados pelas seguintes fórmulas estruturais:



(I-c)

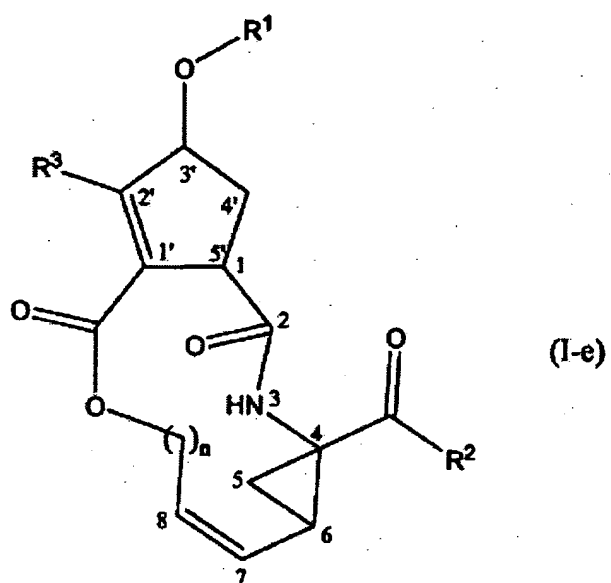


(I-d)

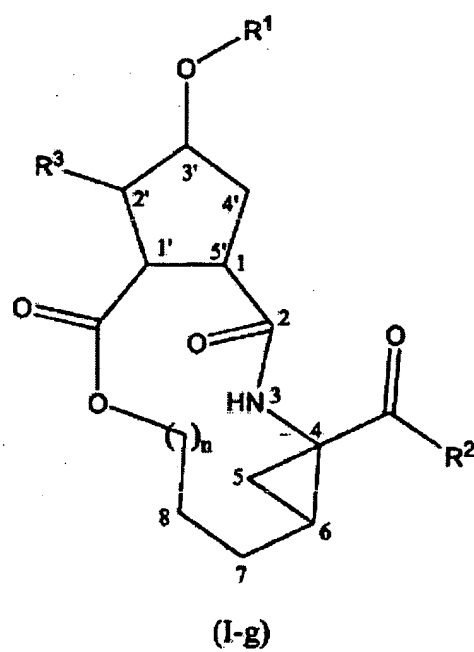
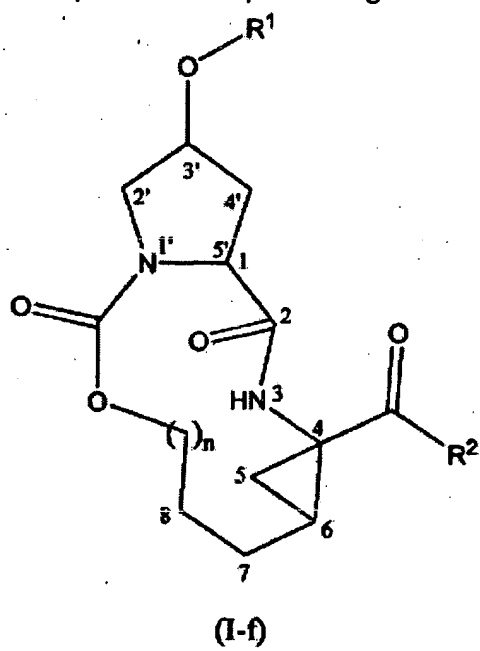
- Entre os compostos das fórmulas (I-c) e (I-d), aqueles tendo a configuração estereoquímica dos compostos das fórmulas (I-a), e (I-b), são de interesse particular.

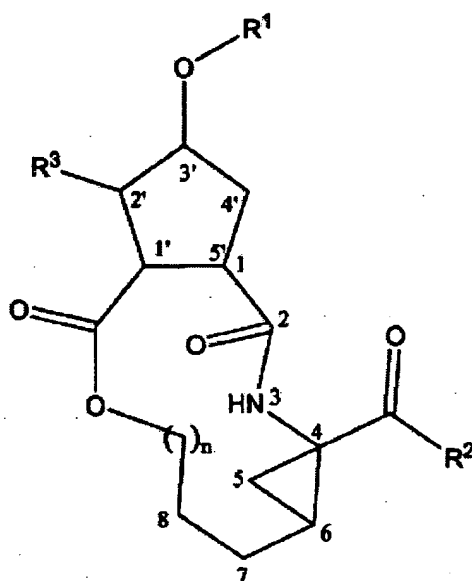
- A ligação dupla entre 7 e 8 átomos de carbono nos compostos da fórmula (I), ou em qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I), pode estar em uma configuração cis ou trans. Preferivelmente, a ligação dupla entre 7 e 8 átomos de carbono estão em uma configuração cis, como descrito nas fórmulas (I-c) e (I-d).

Uma ligação dupla entre átomos de carbono 1' e 2' pode estar presente nos compostos da fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I), como descrito na fórmula (I-e) abaixo.



Ainda outro subgrupo particular de compostos da fórmula (I) é aquele representado pelas seguintes fórmulas estruturais:





(I-h)

Entre os compostos das fórmulas (I-f), (I-g) ou (I-h), aqueles tendo a configuração estereoquímica dos compostos das fórmulas (I-a) e (I-b) são de interesse particular.

Em (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) e (I-h) onde aplicável, L, X, n, R¹, R², e R³ são como especificados nas definições dos compostos da fórmula (I) ou em quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) especificados aqui.

Deve ser entendido que os subgrupos definidos acima de compostos das fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) ou (I-h), bem como qualquer outro subgrupo definido aqui, são da mesma forma pretendidos compreender N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas de tais compostos.

Quando n for 2, a porção -CH₂- posta entre parênteses por "n" corresponde a uma etanodiila nos compostos da fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I). Quando n for 3, a porção -CH₂- posta entre parênteses por "n" corresponde a propanodiila nos compostos da fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I). Quando n for 4, a porção -CH₂- posta entre parênteses por "n" corresponde a butanodiila nos compostos da fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I). Quando n for 5, a porção -CH₂- posta entre parênteses por "n"

- corresponde a pentanodiila nos compostos da fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I). Quando n for 6, a porção $-\text{CH}_2-$ posta entre parênteses por "n" corresponde a hexanodiila nos compostos da fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I). Subgrupos particulares dos compostos da fórmula (I) são aqueles compostos em que n é 4 ou 5.

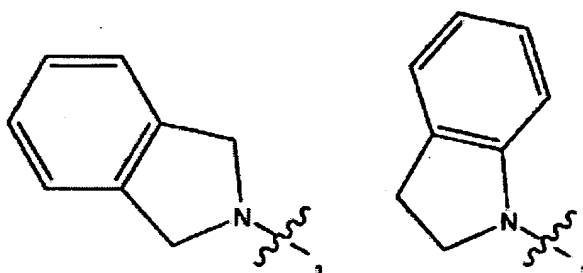
- Outros subgrupos dos compostos da fórmula (I) são aqueles compostos da fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I) especificados aqui, em que R^1 é fenila, naftila, piridila, piridazinila, triazolila, tetrazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, pirimidinila, [1,8]naftiridinila, indolinila, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinila; todos opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes selecionados daqueles mencionados em relação a R^1 nas definições dos compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I).

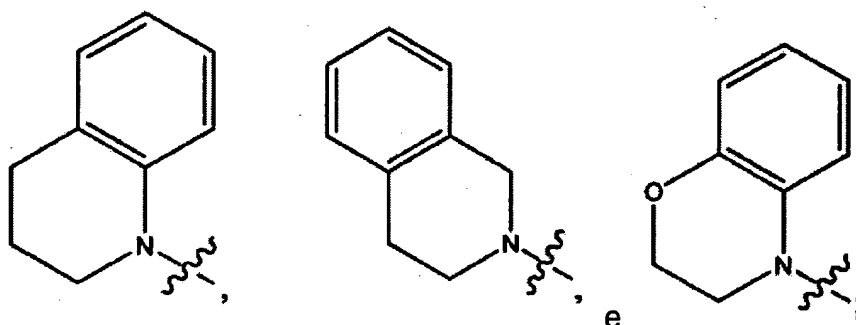
- Outros subgrupos dos compostos da fórmula (I) são aqueles compostos da fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I) especificados aqui, em que

- (a) R^1 é fenila, naftila (tal como naft-1-ila, ou naft-2-ila), quinolinila (em particular quinolin-4-ila), isoquinolinila (em particular isoquinolin-1-ila), quinazolinila (em particular quinazolin-4-ila), piridila (em particular 3-piridila), pirimidinila (em particular pirimidin-4-ila), piridazinila (em particular piridazin-3-ila e piridazin-2-ila), [1,8]naftiridinila (em particular [1,8]naftiridin-4-ila);

- (b) R^1 é triazolila (em particular triazol-1-ila, triazol-2-ila), tetrazolila (em particular tetrazol-1-ila, tetrazol-2-ila), 6-oxo-piridazin-1-ila, pirazolila (em particular pirazol-1-ila), ou imidazolila (em particular imidazol-1-ila, imidazol-2-ila);

- (c) R^1 é um heterociclo selecionado de





e em que cada um dos radicais R^1 mencionados acima pode ser substituído opcionalmente com um, dois ou três substituintes selecionados daqueles mencionados em relação a R^1 nas definições dos compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I).

- 5 Modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que L é uma ligação direta, -O-, -OC(=O)-, ou -OC(=O)NR^{4a}-, ou em particular, em que L é -OC(=O)NH- ou -O-, ou mais em particular, em que L é -O-.

Preferivelmente L é -O-, e R^1 é como especificado acima em (a).

- 10 Preferivelmente L é uma ligação direta, e R^1 é como especificado acima em (b). Preferivelmente L é um radical bivalente -OC(=O)-, e R^1 é como especificado acima em (c).

- Modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que L é -O- e R^1 é
- 15 quinolinila (em particular, quinolin-4-ila), isoquinolinila (em particular, isoquinolin-1-ila), quinazolinila (em particular, quinazolin-4-ila), ou pirimidinila (em particular, pirimidin-4-ila) qualquer um dos quais é independentemente, opcionalmente mono-, di-, ou trissubstituídos por C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, nitro, hidróxi, halo, trifluorometila, -NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, C₃₋₇cicloalquila, arila,
- 20 Het, -C(=O)OH, ou -C(=O)OR^{5a}; em que arila ou Het são cada qual, independentemente, opcionalmente substituídos por halo, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquimpiperazinila (por exemplo, 4-metilpiperazinila), tiomorfolinila ou morfolinila; e em que os grupos morfolinila, tiomorfolinila e piperidinila podem ser
- 25 substituídos opcionalmente com um ou dois radicais de C₁₋₆alquila.

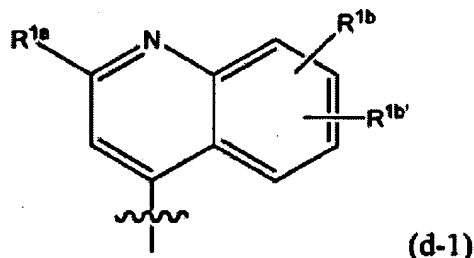
Modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou

- quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que L é -O- e R¹ é quinolinila (em particular, quinolin-4-ila), isoquinolinila (em particular, isoquinolin-1-ila), quinazolinila (em particular, quinazolin-4-ila), ou pirimidinila (em particular, pirimidin-4-ila) qualquer um dos quais é independentemente, op-
- 5 cionalmente mono-, di-, ou trissubstituído por metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, flúor, cloro, bromo, -NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, fenila, metoxifenila, cianofenila, halofenila, piridila, C₁₋₄alquilpiridila, pirimidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, C₁₋₄alquilpiperazinila, pirrolidinila, pirazolila, C₁₋₆alquil-pirazolila, tiazolila, C₁₋₆alquiltiazolila, ciclopropiltiazolila, ou mono- ou diC₁₋₆alquil-aminotiazolila; e
- 10 em que grupos morfolinila, tiomorfolinila e piperidinila podem ser substituídos opcionalmente com um ou dois radicais de C₁₋₆alquila (em particular, uma ou duas metilas).

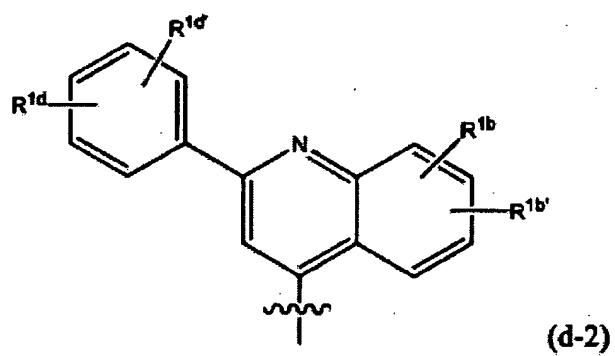
- Modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou
- 15 quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que R¹ é quinolinila, opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 (ou com 1, 2 ou 3) substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes nos sistemas de anel monocíclico ou bicíclico de R¹, como especificado nas definições dos compostos da fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de com-
- 20 postos da fórmula (I).

Modalidades específicas da invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que R¹ é

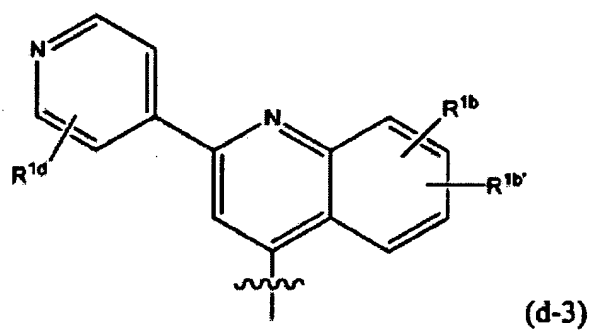
(d-1) um radical de fórmula



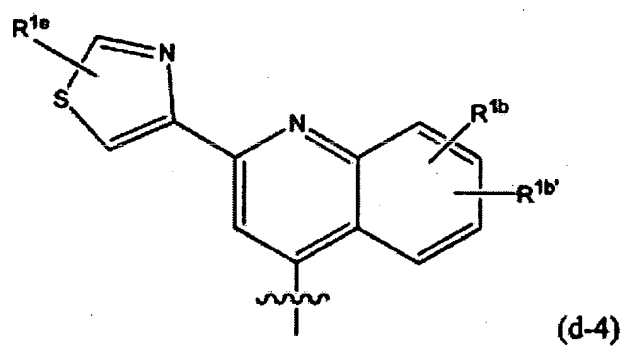
- 25 (d-2) um radical da fórmula



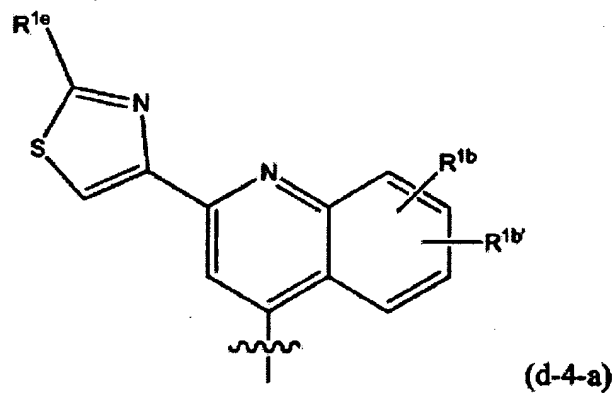
(d-3) um radical da fórmula



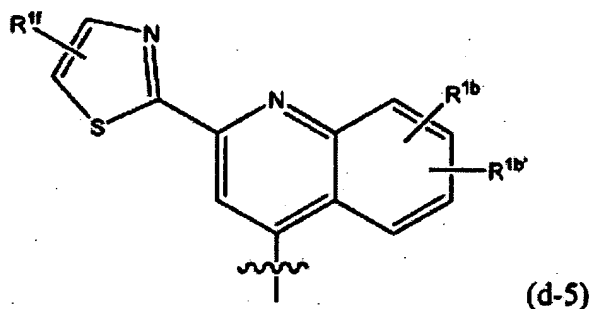
(d-4) um radical da fórmula



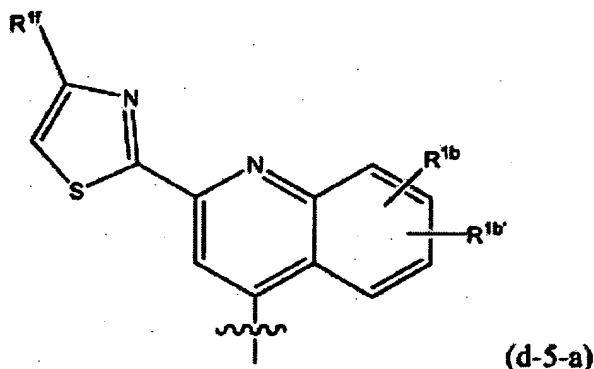
ou em particular, (d-4-a) um radical da fórmula



(d-5) um radical da fórmula



ou em particular, (d-5-a) um radical da fórmula



em que nos radicais (d-1)-(d-5), bem como em (d-4-a) e (d-5-a):

cada R^{1a} , R^{1b} , $R^{1b'}$, R^{1d} , $R^{1d'}$, R^{1e} , R^{1f} é independentemente qualquer dentre os substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes nos sistema de anel monocíclico ou bicíclico de R^1 , como especificado nas definições dos compostos da fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I);

- 5 tuintes nos sistema de anel monocíclico ou bicíclico de R^1 , como especificado nas definições dos compostos da fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I);

ou, em particular, onde nos radicais (d-1)-(d-5), bem como em (d-4-a) e (d-5-a):

- 10 R^{1b} e $R^{1b'}$ podem, independentemente, ser hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, $-NR^{4a}R^{4b}$ (em particular, amino ou mono- ou di C_{1-6} alquilamino), $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, (em particular, aminocarbonila ou mono- ou di C_{1-6} alquilaminocarbonila), nitro, hidróxi, halo, trifluorometila, $-C(=O)OH$, ou $-C(=O)OR^{5a}$ (em particular, onde R^{5a} é C_{1-6} alquila);

- 15 em que cada R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} mencionado acima ou em seguida independentemente é como definido nas definições dos compostos da fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I);

ou, em particular, em que nos radicais (d-1)-(d-5), bem como em (d-4-a) e (d-5-a) : R^{1a} é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, mono C_{1-6} alquilamino, amino, C_{3-7} cicloalquila, arila, ou Het;

- 20 6alquilamino, amino, C_{3-7} cicloalquila, arila, ou Het;

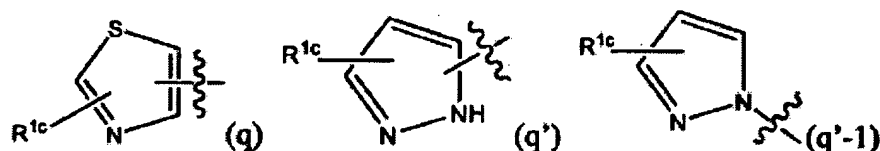
mais especificamente R^{1a} C_{1-6} alcóxi é arila ou Het; de interesse são modalidades em que R^{1a} é metóxi, etóxi, propóxi, fenila, piridila, tiazolila, pirazolila, cada qual substituída poro especificado nas definições dos compostos da fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos dos compostos da fórmula (I); em

5 modalidades específicas a referida arila ou Het pode cada qual ser, independentemente, opcionalmente substituída por C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, amino, mono- ou di C_{1-6} alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquimpiperazinila; e em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser substituídos opcionalmente com um ou dois radicais de C_{1-6} alquila; e em

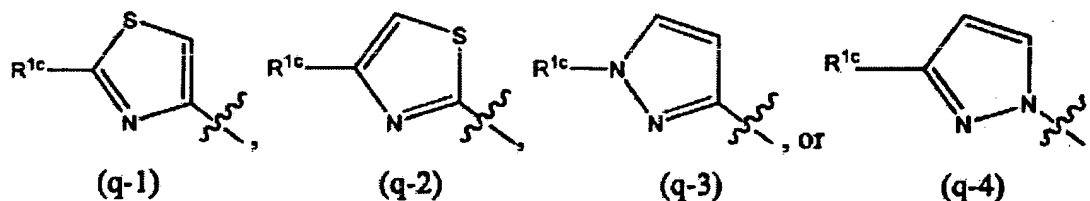
10 particular

R^{1a} pode ser um radical Het; em que Het pode incluir pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquimpiperazinila; e em que os grupos morfolinila, tiomorfolinila e piperidinila podem ser substituídos opcionalmente com um ou dois radicais de C_{1-6} alquila;

15 Modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que R^{1a} é um radical



ou, em particular, onde R^{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em:



em que, onde possível um nitrogênio pode suportar um substituinte de R^{1c} ou uma ligação ao restante da molécula; cada R^{1c} é qualquer dos substituintes de R^1 que podem ser selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes nos sistemas de anel monocíclico ou bicíclico de R^1 , como especificado nas definições dos compostos da fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I);

20

25 especificamente cada R^{1c} pode ser hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi,

polialoC₁₋₆alquila (em particular, trifluorometila), -NR^{4a}R^{4b} (em particular, amino ou mono- ou diC₁₋₆alquil-amino), -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, (em particular, aminocarbonila ou mono- ou diC₁₋₆alquilamino-carbonila), nitro, hidróxi, -C(=O)OH, ou -C(=O)OR^{6a} (em particular, onde R^{6a} é C₁₋₆alquila), fenila, piri-

5 dila, tiazolila, pirazolila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquilpiperazinila (em particular, 4-metilpiperazinila); e onde os grupos morfolinila e piperidinila podem ser substituídos opcionalmente com um ou dois radicais de C₁₋₆alquila; mais especificamente cada R^{1c} pode ser hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila, amino ou mono- ou diC₁₋₆alquilamino, pirrolidinila, piperidini-

10 la, morfolinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquilpiperazinila; e onde os grupos morfolinila e piperidinila podem ser substituídos opcionalmente com um ou dois radicais de C₁₋₆alquila; e os grupos fenila, piridila, tiazolila, pirazolila podem ser substituídos opcionalmente com 1, 2 ou 3 (em particular, com 1 ou 2) substituintes cada qual selecionado independentemente de C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi,

15 halo, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino; mais especificamente cada R^{1c} pode ser hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila, amino, ou mono- ou diC₁₋₆alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquil-piperazinila; e em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser substituídos opcionalmente com um ou dois radicais de C₁₋

20 ₆alquila;

e onde R^{1c} é substituído em um átomo de nitrogênio, é preferivelmente um carbono que contém substituinte que é conectado ao nitrogênio por um átomo de carbono ou um de seus átomos de carbono;

especificamente cada R^{1d} e R^{1d'} independentemente pode ser hidrogênio, C₁₋

25 ₆alquila, C₁₋₆alcóxi ou halo;

ou mais especificamente cada R^{1d} em (d-3) pode ser hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi ou halo;

especificamente R^{1e} pode ser hidrogênio, C₁₋₆alquila, amino, mono- ou diC₁₋

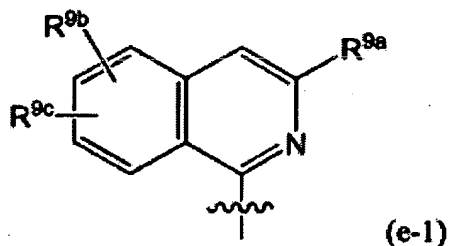
30 ₆alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquil piperazinila (em particular, 4-metilpiperazinila); e em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser substituídos opcionalmente com um ou dois radicais de C₁₋₆alquila;

preferivelmente cada R^{1b} é C_{1-6} alcóxi, mais preferivelmente metóxi; especificamente R^{1f} pode ser hidrogênio, C_{1-6} alquila, amino, mono- ou di C_{1-6} alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazinila (em particular, 4-metil-piperazinila), ou morfolinila.

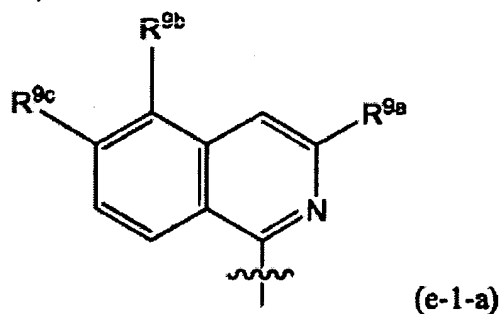
- 5 Modalidades específicas da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer dentre os os subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^1 é 7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ila e L é -O-.

- Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^1 é
- 10 (e) isoquinolinila (em particular, 1-isoquinolinila), opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 (ou com 1, 2 ou 3) substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes nos sistemas de anel monocíclicos ou bicíclicos de R^1 , como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I).

- 15 Tais modalidades específicas são aquelas em que R^1 é (e-1) um radical de fórmula:



ou em particular, (e-1-a) um radical de fórmula:



- em que R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} independentemente um do outro são quaisquer dos substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes nos sistemas de anel monocíclico ou bicíclico de R^1 , como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I); em particular,
- 20

R^{9a} pode ter os mesmos significados como R^{1a} como especificado acima; em particular, pode ser arila ou Het, qualquer dos quais é opcionalmente substituído por quaisquer dos radicais mencionados como substituintes de arila ou de Het como definições específicas dos compostos de fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) (incluindo o número de substituintes); especificamente a referida arila ou Het pode ser substituída por 1, 2 ou 3 (em particular, com um) radical ou radicais R^{10} ; em que o referido

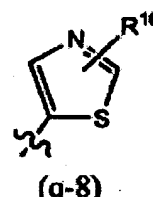
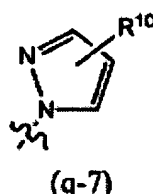
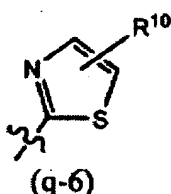
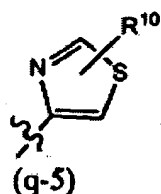
R^{10} é quaisquer dos radicais mencionados como substituintes de arila ou Het como definições especificadas dos compostos de fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como definido acima; ou em particular, R^{10} é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, fenila, piridila, tiazolila, pirazolila, amino opcionalmente mono- ou dissustituído por C_{1-6} alquila, ou aminocarbonila ou mono- ou di C_{1-6} alquilaminocarbonila; em que Het da mesma forma inclui pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazinila (por exemplo, 4-metilpiperazinila), ou morfolinila; e em que os grupos morfolinila ou piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois radicais de C_{1-6} alquila; e os grupos fenila, piridila, tiazolila, pirazolila podem ser opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 (em particular com 1 ou 2) substituintes cada qual independentemente selecionados de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halo, amino, mono- ou di C_{1-6} alquilamino;

R^{9b} pode ter os mesmos significados como R^{1b} como especificado acima; em particular pode ser hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, arila, Het, halo (por exemplo, bromo, cloro ou fluoro); R^{9c} pode ter os mesmos significados como R^{1c} como especificado acima; em particular, pode ser é hidrogênio ou C_{1-6} alcóxi.

Em particular, R^{9a} no radical de isoquinolinila especificado abaixo (e-1) ou (1-e-a) inclui fenila, piridila, tiazolila, oxazolila ou pirazolila qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por R^{10} como definido acima, em particular, opcionalmente substituído por R^{10} que pode ser hidrogênio, C_{1-6} alquila (por exemplo, metila, etila, isopropila, terc-butila), amino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazinila (por exemplo, 4-

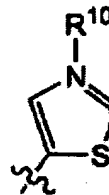
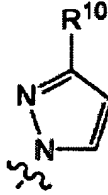
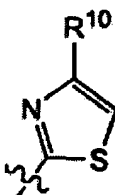
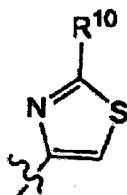
metilpiperazinila), ou morfolinila, C_{1-6} alquilamino, $(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, aminocarbonila, ou mono- ou di C_{1-6} alquilaminocarbonila; e em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser substituídos opcionalmente com um ou dois radicais de C_{1-6} alquila.

- 5 Preferivelmente R^{9a} no radical de isoquinolinila especificado abaixo (e-1) ou (e-1-a) inclui quaisquer dos radicais (q), (q'), (q'-1), (q-1), (q-2), (q-3), (q-4) especificados acima também:



- em que cada R^{10} é quaisquer dos radicais mencionados como substituintes de Het como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I); ou em particular, R^{10} é como definido acima; especialmente R^{10} é hidrogênio, C_{1-6} alquila (por exemplo metila, etila, isopropila, terc-butila), amino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazmila (por exemplo, 4-metilpiperazinila), ou morfolinila; C_{1-6} alquilamino, $(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, aminocarbonila, ou mono- ou di C_{1-6} alquilaminocarbonila; e em que a morfolina, e piperidina podem ser substituídas opcionalmente com um ou dois radicais de C_{1-6} alquila.

Da mesma forma preferivelmente R^{9a} no radical de isoquinolinila especificado sob (e-1) ou (e-1-a) inclui:



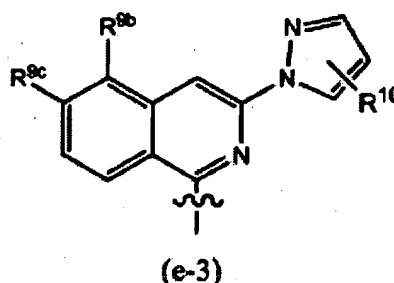
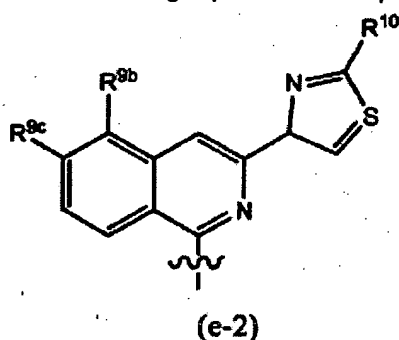
- em que cada R^{10} é como definido acima, e especialmente é hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila (por exemplo, metila, etila, isopropila, terc-butila), amino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazinila (por exemplo, 4-metilpiperazinila), ou morfolinila; C_{1-6} alquilamino, $(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, aminocarbonila, ou mono- ou di C_{1-6} alquilaminocarbonila; e em que os grupos morfolinila, e piperidinila podem ser substituídos opcionalmente com um ou dois

radicais de C₁₋₆alquila.

R^{9b} no radical de isoquinolinila especificado sob (e-2) pode ser hidrogênio, C₁₋₆alquila, halo (por exemplo, bromo, cloro ou flúor), especialmente hidrogênio ou bromo.

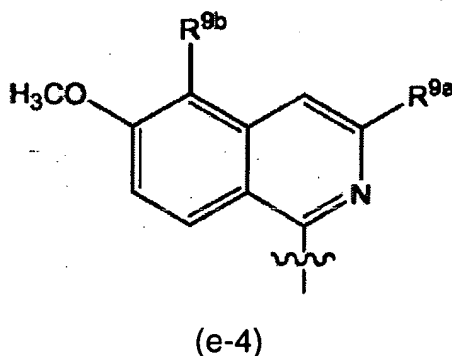
- 5 R^{9b} no radical de isoquinolinila especificado sob (e-2) pode ser hidrogênio ou C₁₋₆alcóxi (por exemplo, metóxi).

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R¹ é



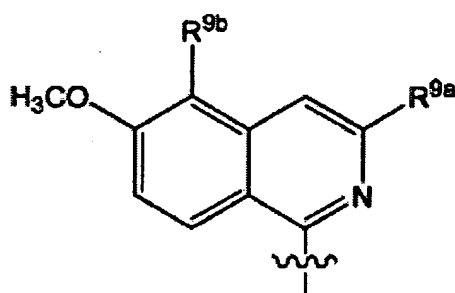
- em que R^{9b} é hidrogênio ou halo (por exemplo, bromo) e R^{9c} é hidrogênio ou C₁₋₆alcóxi (por exemplo, metóxi).
- 10

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R¹ é



- em que R^{9a} é como definido em quaisquer dos grupos ou subgrupos de compostos de fórmula (I); e
- 15 R^{9b} é hidrogênio, halo ou trifluorometila.

Outras modalidades preferidas da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R¹ é:



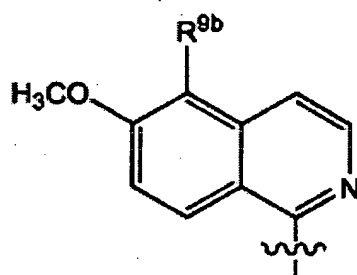
(e-4)

em que R^{9a} é metóxi, etóxi ou propóxi; e

R^{9b} é hidrogênio, flúor, bromo, cloro, iodo, metila, etila, propila ou trifluorometila.

Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I)

- 5 ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^1 é:



(e-5)

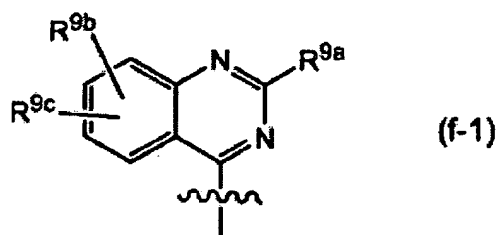
em que R^{9b} é hidrogênio, halo ou trifluorometila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^1 é

- (f) quinazolinila (em particular quinazolin-4-ila), opcionalmente substituída
10 por 1, 2, 3 ou 4 (ou com 1, 2 ou 3) substituintes selecionados a partir daqueles mencionados como possíveis substituintes nos sistemas de anel monocíclico ou bicíclico de R^1 , como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I).

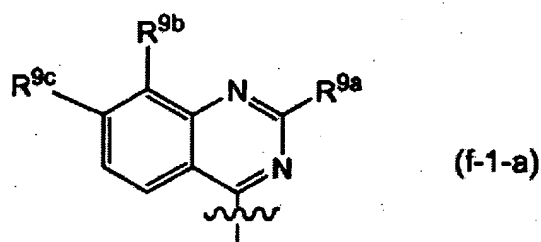
Modalidades de quinazolina de R^1 incluem

- 15 (f-1) um radical:



(f-1)

ou em particular (f-1-a) um radical:



em que R^{9a} , R^{9b} e R^{9c} têm os significados declarados acima em relação a R^1 sendo isoquinolinila (tal como em radicais (e-1), (e-1-a), etc.).

em que especificamente R^{9a} é C_{3-7} cicloalquila, arila ou Het, qualquer dos
5 quais é opcionalmente substituído por um, dois ou três (em particular, com um) R^{10} ; em que

R^{10} é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, fenila, piridila, tiazolila, pirazoli-
la, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-metilpiperazinila, tiomorfolina ou
morfolinila, aminocarbonila, mono- ou di C_{1-6} alquilaminocarbonila; em que a
10 piperidinila, morfolinila podem ser opcionalmente substituídas por um ou dois
radicais C_{1-6-6} alquila; e os grupos fenila, piridila, tiazolila, pirazolila podem
ser opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 (ou com 1 ou 2) substituintes
cada qual selecionado independentemente de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halo,
amino, mono- ou di C_{1-6} alquilamino (em particular, selecionado de C_{1-}
15 6alquila);

R^{9b} é hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila (preferivelmente, metila), C_{3-}
7cicloalquila, arila, Het, halo (em particular bromo, cloro ou flúor);

R^{9c} é hidrogênio ou C_{1-6} alcóxi;

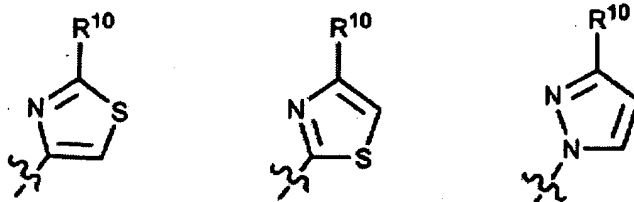
Modalidades favorecidas de R^{9a} para quinazolinilas incluem arila
ou Het, especialmente em que R^{9a} é fenila, piridila, tiazolila, oxazolila ou pi-
20 razolila qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um, dois ou
três (em particular, com um) R^{10} como definido.

Modalidades de R^{10} para quinazolina incluem hidrogênio, metila,
etila, isopropila, terc- butila, metóxi, halo (incluindo dialo, tal como diflúor),
25 pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazinila (por exemplo, 4-
metilpiperazinila) ou morfolinila, C_{1-6} alquilamino, $(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, amino
carbonila, mono- ou di C_{1-6} alquilaminocarbonila, ou C_{3-7} cicloalquila (em parti-
cular ciclopropila).

Preferivelmente, R^{9a} no radical de quinazolila especificado abaixo (f-1) ou (f-1-a) inclui quaisquer dos radicais (q), (q'), (q'-1), (q-1), (q-2), (q-3), (q-4), (q-5), (q-6), (q-7), (q-8) especificados acima;

- em que R^{10} nestes radicais é como definido acima ou em particular é hidrogênio, C_{1-6} alquila (tais como metila, etila, isopropila, terc-butila), pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila, C_{1-6} alquilamino, $(C_{1-6}$ alquil)₂amino ou amino carbonila, mono- ou di C_{1-6} alquilaminocarbonila.

R_{9a} para quinazolininas pode incluir



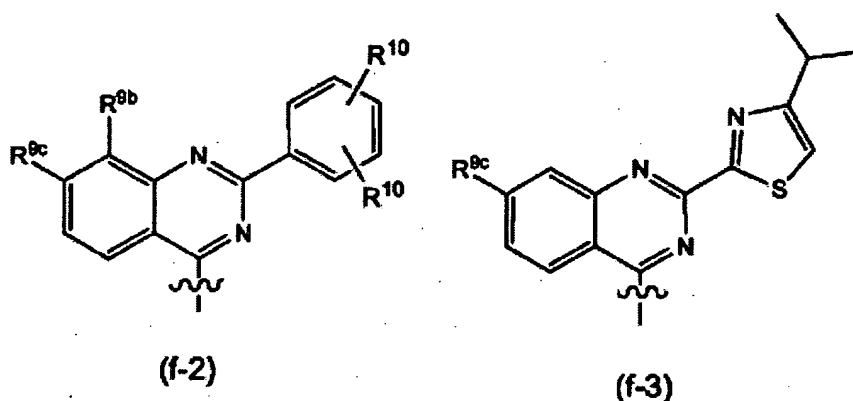
- em que R^{10} é hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila (tal como metila, etila, isopropila, terc-butila), C_{1-6} alquilamino, $(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alquilamido, morfolinila ou piperidin-1-ila, a morfolinila e piperidinila que são opcionalmente substituídas por um ou dois grupos C_{1-6} alquila.

- Modalidades de R^{9a} adicionais para quinazolininas incluem fenila substituída por um ou dois grupos R^{10} tal como é hidrogênio, metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, amino monocíclico saturado, C_{1-6} alquilamino, $(C_{1-6}$ alquil)₂amino ou aminocarbonila, mono- e C_{1-6} alquilaminocarbonila ou halo (em particular, flúor).

- Modalidades de R^{9b} para quinazolininas incluem hidrogênio, C_{1-6} alquila (preferivelmente, metila), halo (por exemplo, bromo, cloro ou flúor) especialmente onde R^{9b} é hidrogênio ou bromo.

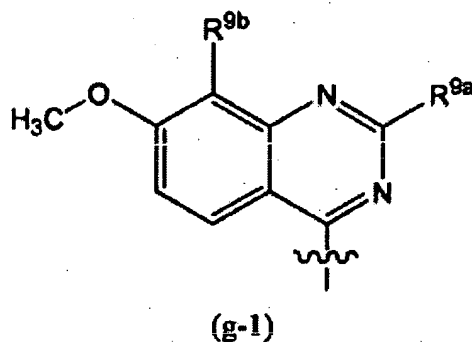
Modalidades de R^{9c} para quinazolininas incluem hidrogênio ou C_{1-6} alcóxi (em particular, metóxi).

- Modalidades específicas dos compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) são aqueles em que R^1 é:



em que R^{10} e R^{9c} são como especificados acima e em particular e R^{9c} é hidrogênio ou C_{1-6} alcóxi (por exemplo, metóxi).

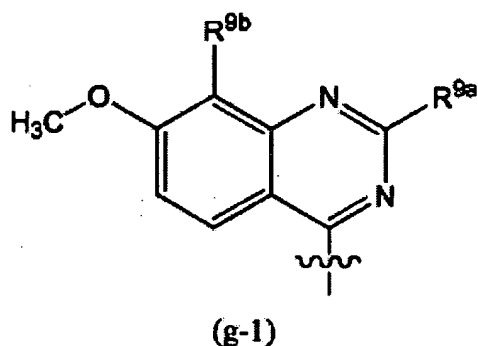
Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^1 é



- 5 em que R^{9a} é como definido em quaisquer dos grupos ou subgrupos de compostos de fórmula (I), preferivelmente R^{9a} é p-metoxifenila ou p-fluorometila; e R^{9b} é hidrogênio, metila, halo ou trifluorometila.

Outras modalidades preferidas da invenção são compostos de fórmula (i) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que

10 R^1 é:

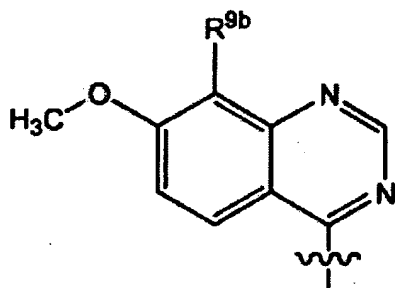


em que R^{9a} é metóxi, etóxi ou propóxi; e

R^{9b} é hidrogênio, flúor, bromo, cloro, iodo, metila, etila, propila, ou trifluoro-

metila.

Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R¹ é:



(g-2)

em que R^{9b} é hidrogênio, halo, ou trifluorometila.

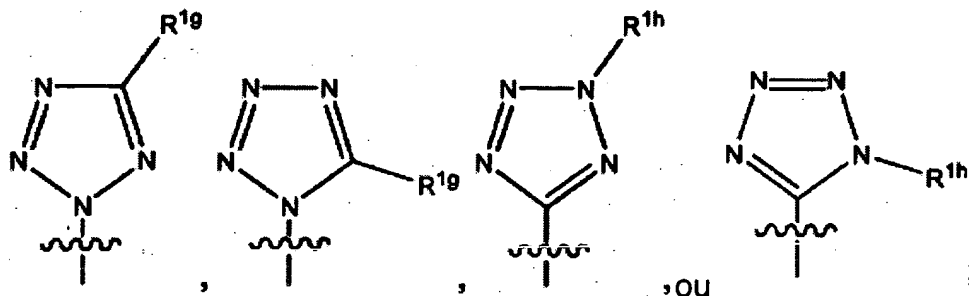
- 5 Preferidos entre os subgrupos de compostos das modalidades em que R¹ é um radical (d-1)-(d-5), (e-1)-(e-3), (f-1)-(f-3), (g-1) - (g-2) como especificado acima, são aqueles compostos dentro destes subgrupos em que L é -O-.

- Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou
 10 quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que L é uma ligação direta e R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em 1H-pirrol, 1H-imidazol, 1H-pirazol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, quinolina, cinolina, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-indol, 1H-benzoimidazol, 1H-
 15 indazol, 7H-purina, benzotiazol, benzoxazol, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1,3-diidro-benzimidazol-2-ona, 1,3-diidrobenzimidazol-2-tiona, 2,3-diidro-1H-indol, 1,3-diidro-indol-2-ona, 1H-indol-2,3-diona, 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, benzofurano, benzo[b]tiofeno, benzo[d]isoxazol, benzo[d]isotiazol, 1H-quinolin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona,
 20 9H-carbazol, e 1H-quinazolin-2-ona, cada qual substituído opcionalmente com os substituintes de R¹ especificados nas definições dos compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I).

- Modalidades adicionais da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que L é uma
 25 ligação direta e R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidina, 4,5-diidro-1H-pirazol, pirazolidina, imidazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona,

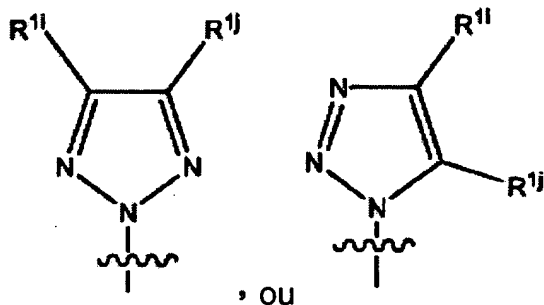
- pirrolidina- 2,5-diona, piperidina-2,6-diona, piperidin-2-ona, piperazina-2,6-diona, piperazin-2-ona, piperazina, morfolina, pirazolidin-3-ona, imidazolidina-2,4-diona, piperidina, tetraidrofurano, tetraidropirano, 1,4-dioxano e 1,2,3,6-tetraidropiridina, cada qual substituído opcionalmente com os substituintes de R^1 especificados nas definições dos compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I).

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que L é uma ligação direta e R^1 é tetrazolila opcionalmente substituída poro descrito abaixo:



- em que R^{19} é hidrogênio, C_{1-6} alcóxi, hidróxi, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-C(=O)R^6$, $-SO_pR^7$, C_{3-7} cicloalquila, arila, Het, ou C_{1-6} alquila substituída opcionalmente com C_{3-7} cicloalquila, arila, ou Het;
 R^{1h} é hidrogênio, $-NR^{4a}R^{4b}$, C_{3-7} cicloalquila, arila, Het, ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por C_{3-7} cicloalquila, arila, ou Het; e
 R^{4a} , R^{4b} , R^6 , e R^7 são como definidos acima.

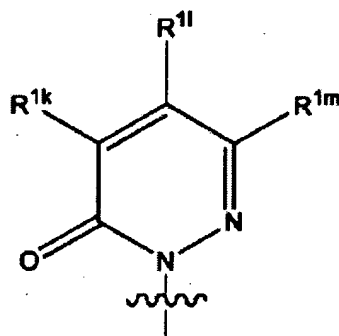
Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que L é uma ligação direta e R^1 é triazolila opcionalmente substituída poro descrito abaixo:



- em que R^{1i} e R^{1j} são cada qual, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, $-C(=O)R^6$, C_{3-7} cicloalquila, arila, Het, e C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por

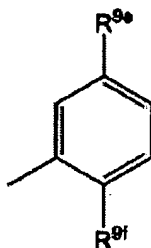
-NR^{4a}R^{4b} ou arila; ou alternativamente, R¹ⁱ e R^{1j} tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados, podem formar uma porção cíclica selecionada a partir do grupo que consiste em arila e Het.

Outros substituintes preferidos para R¹ quando L for uma ligação direta, incluem piridazinona e derivados desta como mostrado abaixo:



em que R^{1k}, R^{1l} e R^{1m} são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, azido, halo, C₁-C₆alquila, -NR^{4a}R^{4b}, C₃₋₇cicloalquila, arila, e Het; ou alternativamente, R^{1k} e R^{1l} ou R^{1l} e R^{1m} tomados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados, formam uma porção de fenila, que por sua vez pode ser opcionalmente substituída por azido halo, C₁-C₆alquila, -NR^{4a}R^{4b}, C₃₋₇cicloalquila, arila ou Het.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que L é -O-(C=O)-NR^{5a}- ou em particular em que L é -O-(C=O)-NH- e R¹ é arila como definido acima; ou R¹ é fenila opcionalmente substituída por 1, 2 ou três substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes do radical arila como nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I); especificamente R¹ é um radical de fórmula:



em que

R^{9e} é hidrogênio, C₁₋₆alquila, polialoC₁₋₆alquila ou halo;

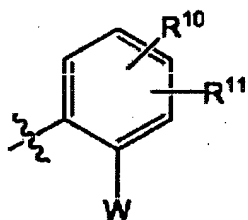
R^{9f} é $-\text{COOH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6a}$, halo, Het ou arila; em que Het e arila são como definidos aqui e

R^{6a} é H ou C_{1-6} alquila, preferivelmente R^{10} é metila ou etila;

Em particular, R^{9e} pode ser hidrogênio, flúor ou trifluorometila.

- 5 Em particular, R^{9f} pode ser $-\text{COOC}_{1-6}$ alquila (por exemplo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$), fenila, tiazolila, 1-piperidinila ou 1-pirazolila, os grupos fenila, piperidinila e pirazolila sendo opcionalmente substituídos por C_{1-6} alquila, em particular com metila.

- 10 Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que L é $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{5a}-$ ou, em particular, em que L é $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$ e R^1 é um radical de fórmula:



- em que R^{10} e R^{11} são independentemente um do outro hidrogênio, halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcóxi-carbonila, amino, azido, mercapto, C_{1-6} alquiltio, polialo C_{1-6} alquila, arila ou Het; especialmente R_{10} e R_{11} independentemente um do outro é hidrogênio, halo, nitro, carboxila, metila, etila, isopropila, t-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, t-butóxi, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, t-butil-carbonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, isopropoxicarbonila, t-butoxicarbonila, metiltio, etiltio, isopropiltio, t-butiltio, trifluorometila ou ciano;
- 20

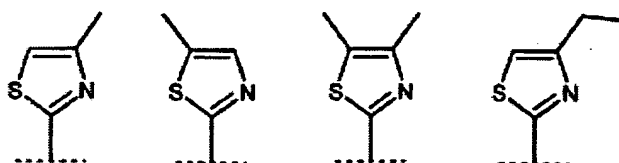
W é arila ou Het, ou W é $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^{6a}$, em que R^{6a} é C_{1-6} alquila, preferivelmente metila ou etila.

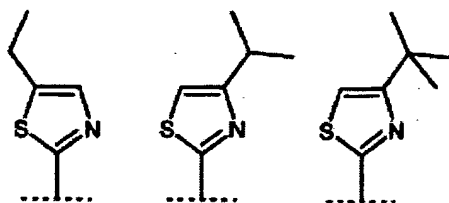
- 25 Outros subgrupos dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, em que W é fenila, naftila (em particular, naft-1-ila, ou naft-2-ila), pirrolila (em particular, pirrol-1-il), piridila (em particular, 3-piridila), pirimidinila (em particular, pirimidin-4-ila), piridazinila (em particular, piridazin-

3-ila e piridazin-2-ila), 6-oxo-piridazin-1-ila, triazolila (em particular, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, mais em particular 1,2,3-triazol-2-ila, 1,2,4-triazol-3-ila), tetrazolila (em particular, tetrazol-1-ila, tetrazol-2-ila), pirazolila (em particular pirazol-1-ila, pirazol-3-ila), imidazolila (em particular, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila), tiazolila (em particular, tiazol-2-ila), pirrolidinila (em particular pirrolidin-1-ila), piperidinila (em particular, piperidin-1-ila), piperazinila (em particular, 1-piperazinila), 4-C₁₋₆alquimpiperazinila (em particular, 4-C₁₋₆alquimpiperazin-1-ila, mais em particular 4-metil-piperazin-1-ila), furanila (em particular, furan-2-ila), tienila (em particular, tien-3-ila), morfolinila (em particular, morfolin-4-ila); todas opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes selecionados de C₁₋₆alquila, polialoC₁₋₆alquila, ou C₁₋₆alcóxicarbonila.

Em particular, W pode ser fenila, naft-1-ila, naft-2-ila, pirrol-1-ila, 3-piridila, pirimidin-4-ila, piridazin-3-ila, piridazin-2-ila, 6-oxo-piridazin-1-ila, 1,2,3-triazol-2-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, tetrazol-1-ila, tetrazol-2-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, pirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila, furan-2-ila, tien-3-ila, morfolin-4-ila; todas opcionalmente substituídas por um ou dois substituintes selecionados de C₁₋₆alquila, polialoC₁₋₆alquila (tal como trifluorometila) e C₁₋₆alcóxicarbonila.

Outros subgrupos dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, em que W é tiazol-2-ila substituída por uma ou duas C₁₋₆alquila, tal como metila, etila, isopropila ou terc-butila. Subgrupos preferidos dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, em que W é selecionado das estruturas seguintes:





Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^{10} e R^{11} independentemente um do outro são hidrogênio, halo, nitro, carboxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcóxi-carbonila, C_{1-6} alquiltio, poli-
5 alo C_{1-6} alquila, ciano, arila ou Het.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^{10} e R^{11} independentemente um do outro são hidrogênio, halo, nitro, carboxila, metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, metilcarbo-
10 nila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, terc-butil-carbonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, isopropoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, metiltio, etiltio, isopropiltio, terc-butiltio, trifluorometila, ou ciano.

Modalidades preferidas da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que um dentre R^{10} e R^{11} é hidrogênio.
15

Modalidades preferidas da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que um dentre R^{10} e R^{11} é halo (em particular, flúor), trifluorometila ou C_{1-6} alquila (em particular, metila). Outras modalidades preferidas são aquelas em que um
20 dentre R^{10} e R^{11} é halo (em particular, flúor), trifluorometila ou metila, e o outro dentre R^{10} e R^{11} é hidrogênio.

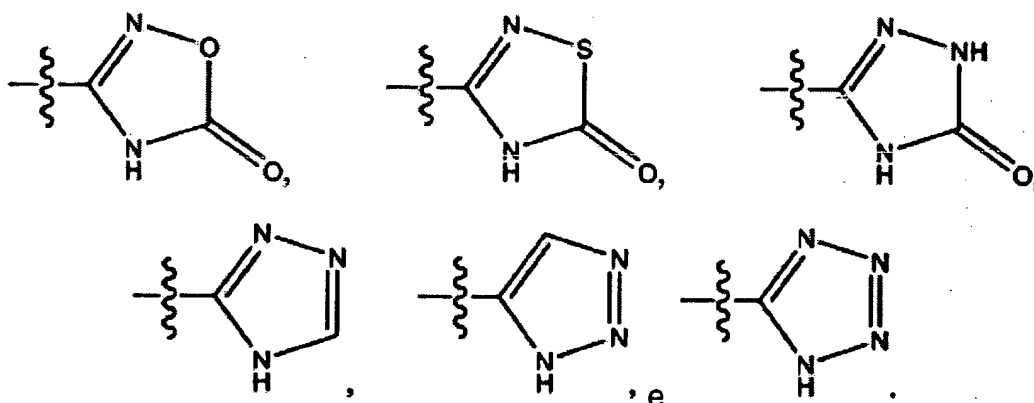
Modalidades preferidas da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que um dentre R^{10} e R^{11} está na para posição em relação ao grupo W. Outras modalidades preferidas são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de
25 compostos de fórmula (I) em que um dentre R^{10} e R^{11} é halo (em particular flúor), trifluorometila ou metila, e está na para posição em relação ao grupo W; o outro dentre R^{10} e R^{11} pode ser como definido acima ou pode ser hi-

drogênio.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que

- (a) R^2 é $-NHR^{4c}$, em particular onde R^{4c} é C_{1-6} alquila, arila, Het, C_{1-6} alcóxi, -
 5 O-arila ou -O-Het;
 (b) R^2 é $-OR^5$, em particular onde R^5 é C_{1-6} alquila, tal como metila, etila, ou terc-butila e preferivelmente onde R^5 é hidrogênio;
 (c) R^2 é $-NHS(=O)_2R^7$, em particular onde R^7 é C_{1-6} alquila, C_3-C_7 cicloalquila substituída opcionalmente com C_{1-6} alquila ou arila, por exemplo, onde R^7 é
 10 metila, ciclopropila, metilciclopropila, ou fenila;
 (d) R^2 é $-C(=O)OR^5$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, ou $-C(=O)NHR^{4c}$, onde R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , ou R^6 é como definido acima, e R^2 é preferivelmente $-C(=O)NHR^{4c}$ onde R^{4c} é ciclopropila;
 (e) R^2 é $-NHS(=O)_2NR^{4a}R^{4b}$ em particular onde R^{4a} e R^{4b} são, cada qual in-
 15 dependentemente, hidrogênio, C_{3-7} cicloalquila ou C_{1-6} alquila, por exemplo, $NHS(=O)_2N(C_{1-3}alquil)_2$.

Outras modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^2 é $-NHR^{4c}$, e R^{4c} é um grupo Het selecionado a partir de



- 20 Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^2 é $-NHR^{4c}$, e R^{4c} é uma C_{1-6} alquila substituída por $-C(=O)OR^5$.

Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que

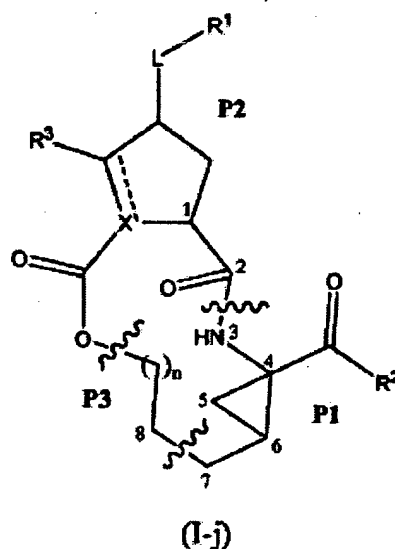
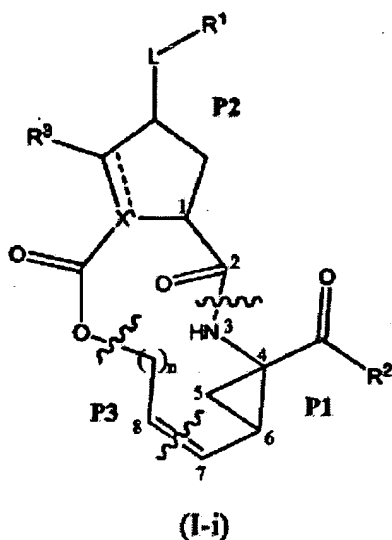
- 25 (a) R^3 é hidrogênio;

(b) R^3 é C_{1-6} alquila, preferivelmente metila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que

- 5 (a) X é N, C (X sendo ligado por uma ligação dupla) ou CH (X sendo ligado por uma ligação simples) e R^3 é hidrogênio;
 (b) X é C (X sendo ligado por uma ligação dupla) e R^3 é C_{1-6} alquila, preferivelmente metila.

- Os compostos de fórmula (I) consistem em três blocos de construção P1, P2, P3, que são cada qual delimitados por uma linha curvada. O
- 10 Bloco de construção P1 também contém uma cauda de P1'. O bloco de construção P1 também contém uma cauda de P1'. A ligação de blocos de construção P1 com P2, e opcionalmente P1 com P1' envolve a formação de uma ligação de amida. A ligação de blocos de construção P3 com P2 envolve uma acilação quando P2 for um anel de pirrolidina. A ligação de blocos
- 15 P1 e P3 envolve a formação de ligação dupla. A ligação de blocos de construção P1, P1', P2 e P3 para preparar os compostos da fórmula (I) pode ser feita em qualquer determinada seqüência. Uma das etapas envolve uma ciclização por meio da qual o macrociclo é formado. Compostos de fórmula (I-i)
- 20 ção da ligação dupla, por exemplo, com hidrogênio na presença de um catalisador de metal nobre tal como Rh, Pd ou Pt.

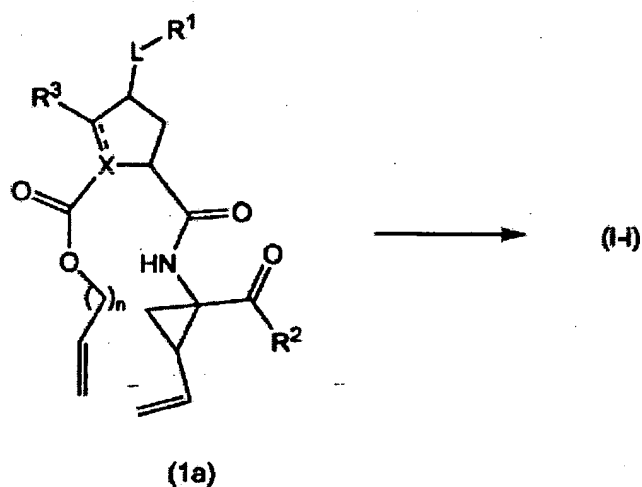


Os procedimentos de síntese descritos em seguida são preten-

5 didos ser aplicáveis para também os racematos, intermediários estereoquimicamente puros ou produtos finais, ou quaisquer misturas estereoisoméricas. Os racematos ou misturas estereoquímicas podem ser separadas em formas estereoisoméricas em qualquer estágio dos procedimentos de síntese. Em uma modalidade, os intermediários e produtos finais têm a estereoquímica acima nos compostos de fórmula (I-b).

10 Em uma modalidade, compostos (I-1) são preparados primeiro por formação da ligação de amida entre P2 e P1, acoplando a porção de P3 ao P2, e formação subsequente da ligação de união dupla entre P3 e P1 com ciclização concomitante ao macrociclo.

Em uma modalidade preferida, compostos (I) em que a ligação entre C₇ e C₈ é uma ligação dupla, que são compostos de fórmula (I-i), como definido acima, podem ser preparados como esboçado no seguinte esquema de reação:



15 Formação do macrociclo pode ser realizada por uma reação de metátese de olefina na presença de um catalisador de metal adequado tal como, por exemplo, o catalisador com base em Ru relatado 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 e Huang e outros, J. Am. Chem. Soc. 121, 20 (1999), 2674-2678, por exemplo um catalisador de Hoveyda-Grubbs.

Catalisadores de rutênio estáveis a ar tal como cloreto de rutênio de bis(tricicloexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno (Neolyst M1[®]) ou dicloreto

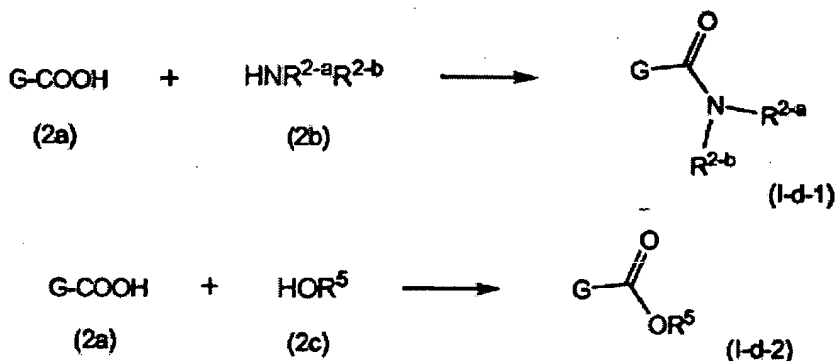
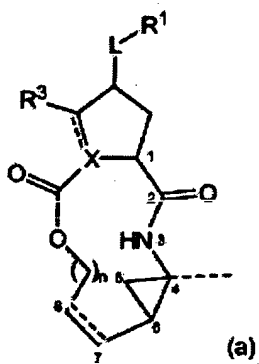
de bis(tricicloexilfosfina)[(feniltio)metileno]rutênio (IV) podem ser empregados. Outros catalisadores que podem ser empregados são catalisadores de primeira e segunda geração de Grubbs, isto é, Benzilideno-bis(tricicloexilfosfina)diclororrutênio e (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)-(tricicloexilfosfina)rutêno, respectivamente. De interesse particular são os catalizadores de primeira e segunda gerações de Hoveyda-Grubbs, que são dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(tricicloexilfosfina)-rutênio(II) e 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro-(o-isopropoxifenilmetileno)rutênio respectivamente. Da mesma forma, outros catalisadores contendo outros metais de transição tal como Mo podem ser empregados para esta reação.

As reações de metátese podem ser conduzidas em um solvente adequado tal como por exemplo éteres, por exemplo THF, dioxano; hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, CHCl_3 , 1,2-dicloroetano e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno. Em uma modalidade preferida, a reação de metátese é conduzida em tolueno. Estas reações são conduzidas em temperaturas aumentadas sob atmosfera de nitrogênio.

Compostos de fórmula (I) em que a ligação entre C7 e C8 no macrociclo é uma ligação simples, isto é, compostos de fórmula (I-j), podem ser preparados dos compostos de fórmula (I-i) por uma redução da ligação dupla de C7-C8 nos compostos de fórmula (I-i). Esta redução pode ser conduzida por hidrogenação catalítica com hidrogênio na presença de um catalisador de metal nobre tal como, por exemplo, Pt, Pd, Rh, Ru ou níquel de Raney. De interesse é Rh em alumina. A reação de hidrogenação é conduzida preferivelmente em um solvente tal como, por exemplo, um álcool tal como metanol, etanol, ou um éter tal como THF, ou misturas destes. Água pode da mesma forma ser adicionada a esses solventes ou misturas de solvente.

O grupo R^2 pode ser conectado ao bloco de construção P1 em qualquer estágio da síntese, isto é, antes ou depois da ciclização, ou antes ou depois da ciclização e redução como descrito aqui acima. Os compostos

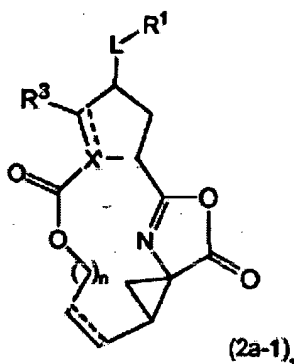
- de fórmula (I) em que R^2 representa $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NHR^{4c}$, $-NHSO_pNR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{5a}SO_pR^7$, estes grupos sendo coletivamente representados por $-NR^{2-a}R^{2-b}$, os referidos compostos sendo representados por fórmula (I-d-1), podem ser preparados ligando-se o grupo R^2 ao P1 formando-se uma ligação de amida entre ambas porções. Semelhantermente, os compostos de fórmula (I) em que R^2 representa $-OR^5$, isto é, compostos (I-d-2), podem ser preparados ligando-se o grupo R^2 ao P1 formando-se uma ligação de éster. Em uma modalidade, os grupos $-NR^{2-a}R^{2-b}$ ou $-OR^5$ são introduzidos na última etapa da síntese dos compostos (I) como esboçado nos seguintes esquemas de reação em que G representa um grupo:



- O Intermediário (2a) pode ser acoplado com a amida (2b) por uma reação de formação de amida tal como quaisquer dos procedimentos para a formação de uma ligação de amida descrita em seguida. Em particular, (2a) pode ser tratado com um agente de acoplamento, por exemplo, *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio (comercialmente disponível como PyBOP[®]), em um solvente tal como um éter, por exemplo THF, ou um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, dicloroeta-

no, seguido por reação com a amida desejada (2b), preferivelmente depois de reagir (2a) com o agente de acoplamento. As reações de (2a) com (2b) preferivelmente são conduzidas na presença de uma base, por exemplo, uma trialkilamina tal com trietilamina ou diisopropiletilamina, ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). O Intermediário (2a) pode da mesma forma ser convertido em uma forma ativada, por exemplo, uma forma ativada de fórmula geral G-CO-Z, em que Z representa halo, ou o restante de um éster ativo, por exemplo, Z é um grupo arilóxi tal como fenóxi, p-nitrofenóxi, pentafluorofenóxi, triclorofenóxi, pentaclorofenóxi e similares; ou Z pode ser o restante de um anidrido misturado. Em uma modalidade, G-CO-Z é um cloreto ácido (G-CO-Cl) ou um anidrido ácido misturado (G-CO-O-CO-R ou G-CO-O-CO-OR, R no último sendo, por exemplo, C₁₋₄alquila, tal como metila, etila, propila, i.propila, butila, t.butila, i.butila ou benzila). A forma ativada G-CO-Z é reagida com o desejado (2b).

A ativação do ácido carboxílico em (2a) como descrito nas reações anteriores pode levar a uma reação de ciclização interna em um intermediário de azalactona de fórmula

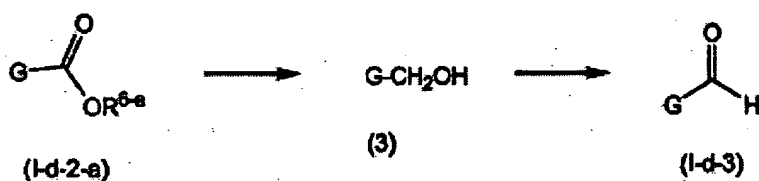


em que L, R¹, R³, n são como especificados acima e em que os centros estereogênicos podem ter a configuração estereoquímica como especificado acima, por exemplo, como em (I-a) ou (I-b). Os intermediários (2a-1) podem ser isolados da mistura de reação, empregando-se metodologia convencional, e o intermediário isolado (2a-1) é em seguida reagido com (2b), ou a mistura de reação que contém (2a-1) pode ser reagida também com (2b) sem isolamento de (2a-1). Em uma modalidade, onde a reação com o agente de acoplamento é conduzida em um solvente imiscível em água, a mistura

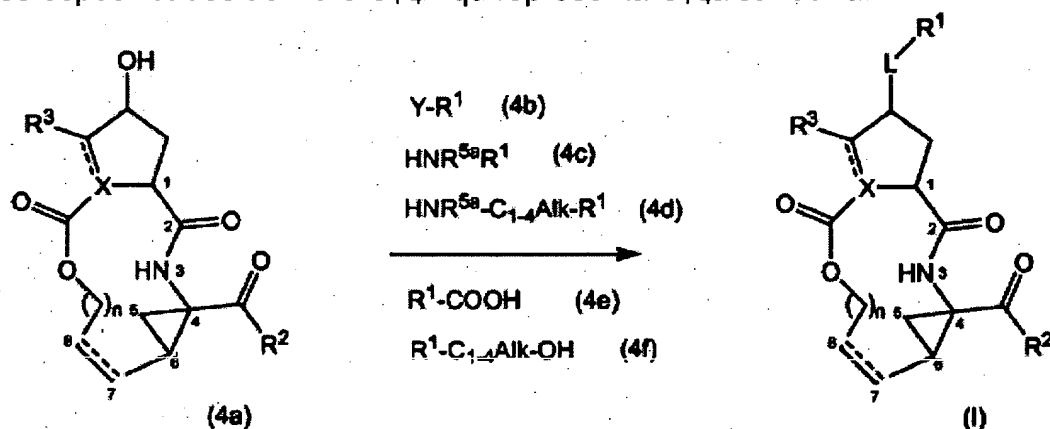
de reação que contém (2a-1) pode ser lavada com água ou com água ligeiramente básica para remover todos os subprodutos solúveis em água. A solução lavada desse modo obtida pode em seguida ser reagida com (2b) sem etapas de purificação adicionais. O isolamento de intermediários (2a-1) por
5 outro lado pode fornecer certas vantagens visto que o produto isolado, depois de outra purificação opcional, pode ser reagido com (2b), dando origem a menos subprodutos e uma preparação mais fácil da reação.

O Intermediário (2a) pode ser acoplado com o álcool (2c) por uma reação de formação de éster. Por exemplo, (2a) e (2c) são reagidos
10 juntos com a remoção de água fisicamente, por exemplo, por remoção de água azeotrópica, ou quimicamente empregando-se um agente de desidratação. Intermediário (2a) pode da mesma forma ser convertido em uma forma ativada G-CO-Z, tal como as formas ativadas mencionadas acima e subsequentemente reagido com o álcool (2c). As reações de formação de éster
15 preferivelmente são conduzidas na presença de uma base tal como um carbonato de metal alcalino ou carbonato de hidrogênio, por exemplo, carbonato de sódio, potássio ou hidrogênio, ou uma amina terciária tais como as aminas mencionadas aqui em relação às reações de formação de amida, em particular, uma trietilamina, por exemplo, trietilamina. Solventes que po-
20 dem ser empregados nas reações de formação de éster compreendem éteres tal como THF; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, CHCl_3 ; hidrocarbonetos tal como tolueno; solventes apróticos polares tais como DMF, DMSO, DMA; e solventes similares.

Os compostos de fórmula (I) em que R^2 representa hidrogênio,
25 isto é, compostos (I-d-3), podem ser preparados como segue. Primeiro, os éteres (I-d-2-a), que são intermediários de fórmula (I-d-2) em que R^6 é C_{1-4} alquila, são reduzidos aos álcoois correspondentes (3), por exemplo, com um hidreto de metal complexo tal como LiAlH_4 ou NaBH_4 , seguido por uma reação de oxidação com um oxidante suave, por exemplo, com MnO_2 , desse
30 modo obtendo intermediários (I-d-3).



Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados reagindo-se um intermediário (4a) com intermediários (4b)-(4f) como esboçado no seguinte esquema de reação em que os vários radicais têm os significados especificados acima e C₁₋₄Alqu representa C₁₋₄alcanodila:



5 Y em (4b) representa hidróxi ou um grupo de saída tal como um haleto, por exemplo, brometo ou cloreto, ou um grupo arilsulfonila, por exemplo, mesilato, triflato ou tossilato e similares.

Em uma modalidade, a reação de (4a) com (4b) é uma reação de O-arilação e Y representa um grupo de saída. Esta reação pode ser conduzida seguindo os procedimentos descritos por E. M. Smith e outros (J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885). Em particular, esta reação é conduzida na presença de uma base, preferivelmente uma base forte, em um solvente inerte à reação, por exemplo, um dos solventes mencionados para a formação de uma ligação de amida.

15 Em uma modalidade particular, material de partida (4a) é reagido com (4b) na presença de uma base que é forte o suficiente para diminuir um hidrogênio do grupo hidróxi, por exemplo, um álcali de hidreto de metal alcalino tal como LiH ou hidreto de sódio, ou alcóxido de metal alcalino tal como etóxido ou metóxido de potássio ou sódio, terc-butoxido de potássio, em um solvente inerte à reação como um solvente aprótico dipolar, por exemplo DMA, DMF e similares. O alcoolato resultante é reagido com o agente de

arilação (4b), em que Y é um grupo de saída adequado como mencionado acima. A conversão de (4a) para (I) empregando-se este tipo de reação de O-arilação não muda a configuração estereoquímica no carbono que suporta o grupo hidróxi ou -L-R¹.

5 Alternativamente, a reação de (4a) com (4b) pode da mesma forma ser conduzida por uma reação de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, Synthesis, janeiro, 1-28; Rano e outros, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak e outros, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter e outros, Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706). Esta reação compreende o tratamento de intermediário (4a) com (4b) em que Y é hidroxila, na presença de trifenilfosfina e um agente de ativação tal como um dialquil azocarboxilato, por exemplo, dietil azodicarboxilato (DEAD), diisopropil azodicarboxilato (DIAD) ou similares. A reação de Mitsunobu muda a configuração estereoquímica no carbono que suporta o grupo hidróxi ou -L-R¹.

15 Compostos da fórmula (I) em que L é um grupo uretano (L é -O-C(=O)-NR^{5a}-) podem ser preparados reagindo-se (4a) com (4c) ou (4d) na presença de um agente de introdução de carbonila. O último compreende reagentes tal como fosgênio ou derivados de fosgênio tal como carbonil diimidazol (CDI). Em uma modalidade, (4a) é reagido com fosgênio desse modo fornecendo o cloroformato correspondente que na reação com uma amina, R¹-NH₂, ou H-NR¹R^{5a}, fornece carbamatos, isto é, L é -OC(=O)NH- ou -OC(=O)NR^{5a}-. As reações do cloroformato com a amina preferivelmente são conduzidas empregando-se os mesmos solventes e bases como aqueles mencionados para uma formação de ligação de amida, mencionada em seguida, em particular aqueles mencionados em relação à reação de (2a) com (2b). Bases particulares são carbonatos de metal alcalino ou bicarbonatos, por exemplo, bicarbonatos de sódio ou potássio, ou aminas terciárias, tal como, trialkilamina, por exemplo, trietilamina.

30 A reação de álcool (4a) com um ácido (4e) produz derivados de éster da fórmula (4a), isto é, L é -O-C(=O)-. Procedimentos padrões para formação de éster podem ser empregados, em particular aqueles descritos acima em relação à reação de (2a) com (2c). Estes, por exemplo, podem

envolver a conversão do ácido (4e) em uma forma ativa tal como um anidrido ácido ou haleto ácido, por exemplo, um cloreto ácido ($R^1-C(=O)Cl$), e reação da forma ativa com o álcool (4a).

- 5 Compostos da fórmula (I) em que L é $-O-C_{1-4}alcanodiil-$, podem ser preparados por uma reação de formação de éter com (4f). A formação de éter pode ser por remoção de água azeotrópica, ou quimicamente, por exemplo, por uma reação de Williamson.

- Alternativamente, a fim de preparar os compostos da fórmula (I), primeiro uma ligação de amida entre blocos de construção P2 e P1 é formada, seguida por acoplamento do bloco de construção P3 à porção P1 em P1-P2, e um carbamato subsequente ou formação de ligação de éster entre P3 e a porção P2 em P2-P1-P3 com fechamento de anel concomitante.

- Ainda outra metodologia sintética alternativa é a formação de uma ligação de amida entre blocos de construção P2 e P3, seguida pelo acoplamento de bloco de construção P1 à porção P3 em P3-P2, e uma última formação de ligação de amida entre P1 e P2 em P1-P3-P2 com fechamento de anel concomitante.

- Os blocos de construção P1 e P3 podem ser ligados e o bloco P1-P3 desse modo formado pode ser acoplado ao bloco de construção P2 e a sequência de formação P1-P2-P3 desse modo formada subsequentemente ciclizada, formando-se ligações de carbamato ou amida de éster.

- Os blocos de construção P1 e P3 em quaisquer dos métodos anteriores podem ser ligados por meio de formação de ligação dupla, por exemplo, pela reação de metátese de olefina descrita em seguida, ou uma reação tipo Wittig. Se desejado, a ligação dupla desse modo formada pode ser reduzida, similarmente como descrito para a conversão de (I-i) a (I-j). a ligação dupla pode da mesma forma ser reduzida em um último estágio, isto é, depois da adição de um terceiro bloco de construção, ou depois da formação do macrociclo. Os blocos de construção P2 e P1 são ligados por formação de ligação de amida e P3 e P2 são ligados por formação de éster ou carbamato.

A cauda de P1' pode ser ligada ao bloco de construção P1 em

qualquer estágio da síntese dos compostos da fórmula (I), por exemplo antes ou depois de acoplar os blocos de construção P2 e P1; antes de depois de acoplar o bloco de construção P3 ao P1; ou antes ou depois do fechamento de anel.

- 5 Os blocos de construção individuais podem ser primeiro preparados e subsequente acoplados juntos ou alternativamente, precursores dos blocos de construção podem ser acoplados juntos e modificados em um último estágio à composição molecular desejada.

- 10 As funcionalidades em cada um dos blocos de construção podem ser protegidas para evitar reações laterais.

- A formação de ligações de amida pode ser realizada empregando-se procedimentos padrões tais como aqueles empregados para acoplar aminoácidos em síntese de peptídeo. O último envolve o acoplamento desidrativo de um grupo carboxila de um reagente com um grupo amino do outro
15 reagente para formar uma ligação de amida de união. A formação de ligação de amida pode ser realizada reagindo-se os materiais de partida na presença de um agente de acoplamento ou convertendo-se a funcionalidade de carboxila em uma forma ativa tal como um éster ativo, anidrido misturado ou um brometo ou cloreto ácido de carboxila. As descrições gerais de tais reações de acoplamento e os reagentes empregados neste podem ser constatados nos livros didáticos gerais na química de peptídeo, por exemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2ª ed. rev., Springer-Verlag, Berlim, Germany, (1993).

- Os exemplos de reações de acoplamento com formação de ligação de amida incluem o método de azida, método de anidrido de ácido carbônico-carboxílico misturados (cloroformato de isobutila), a carbodiimida (dicroloexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida ou carbodiimida solúvel em água tal como método de *N*-etil-*N'*-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), o método de éster ativo (por exemplo, *p*-nitrofenila, *p*-clorofenila, triclorofenila, pentaclorofenila, pentafluorofenila, imido *N*-hidroxissuccínico e os ésteres
30 similares), método K de reagente de Woodward, o método de 1,1-carbonildiimidazol (CDI ou *N,N'*-carbonil-diimidazol), os reagentes de fósforo

ou métodos de oxidação-redução. Alguns destes métodos podem ser realizados adicionando-se catalisadores adequados, por exemplo no método de carbodiimida adicionando-se 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), ou 4-DMAP. Outros agentes de acoplamento são hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris-(dimetilamino)fosfônio, ou por si só ou na presença de 1-hidróxi-benzotriazol ou 4-DMAP; ou tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metilurônio, ou hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio. Estas reações de acoplamento podem ser realizadas na solução (fase líquida) ou fase sólida.

Uma formação de ligação de amida preferida é realizada empregando-se *N*-etiloxycarbonil-2-etilóxi-1,2-diidroquinolina (EEDQ) ou *N*-isobutilóxi-carbonil-2-isobutilóxi-1,2-diidroquinolina (HDQ). Ao contrário do procedimento de anidrido clássico, EEDQ e IIDQ não requerem base nem baixas temperaturas de reação. Tipicamente, o procedimento envolve reagir quantidades equimolares dos componentes de carboxila e amina em um solvente orgânico (uma ampla variedade de solventes pode ser empregada). Em seguida, EEDQ ou IIDQ é adicionado em excesso e a mistura é permitida agitar em temperatura ambiente.

As reações de acoplamento preferivelmente são conduzidas em um solvente inerte, tais como hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, solventes apróticos dipolares tais como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres tais como tetraidrofurano (THF).

Em muitos exemplos, as reações de acoplamento são feitas na presença de uma base adequada tal como uma amina terciária, por exemplo, trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), *N*-metil-morfolina, *N*-metilpirrolidina, 4-DMAP ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). A temperatura de reação pode variar entre 0°C e 50°C e o tempo de reação pode variar entre 15 min e 24 h.

Os grupos funcionais nos blocos de construção que são ligados juntos podem ser protegidos para evitar a formação de ligações indesejada.

Grupos de proteção apropriados que podem ser empregados são listados, por exemplo, em Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981) e "The Peptides : Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1987).

- 5 Grupos carboxila podem ser protegidos como um éster que pode ser clivado para produzir o ácido carboxílico. Grupos protetores que podem ser empregados incluem 1) ésteres de alquila tais como metila, trimetilsilila e terc-butila; 2) ésteres de aralquila tais como benzila e benzila substituída; ou 3) ésteres que podem ser clivados por meios redutivos moderados ou base moderada tais como ésteres de fenacila e tricloroetila.

Grupos amino podem ser protegidos por uma variedade de grupos N-protetores, tais como:

- 1) grupos acila tais como formila, trifluoroacetila, ftalila, e p-toluenossulfonila;
- 2) grupos carbamato aromáticos tais como grupos benziloxycarbonila (Cbz ou Z) e benziloxycarbonilas substituídas e 9-fluorenilmetiloxycarbonila (Fmoc);
- 15 3) grupos carbamato alifáticos tais como *terc*-butiloxycarbonila (Boc), etoxycarbonila, diisopropilmetóxi-carbonila, e aliloxycarbonila;
- 4) grupos carbamato de alquila cíclica tais como ciclopentiloxycarbonila e adamantiloxycarbonila;
- 20 5) grupos alquila tais como trifenilmetila, benzila ou benzila substituída tal como 4-metoxibenzila;
- 6) trialkilsilila tal como trimetilsilila ou dimetilsilila de t.Bu; e
- 7) grupos contendo tiol tais como feniltiocarbonila e ditiassuccinoíla.

Grupos protetores de amino interessantes são Boc e Fmoc.

- 25 Preferivelmente o grupo protetor de amino é clivado antes da próxima etapa de acoplamento. A remoção de grupos protetores de N pode ser feita seguindo procedimentos conhecidos na técnica. Quando o grupo Boc for empregado, os métodos de escolha são ácido trifluoroacético, líquido ou em diclorometano, ou HCl em dioxano ou em acetato de etila. O sal de amônio resultante é em seguida neutralizado antes do acoplamento ou *in situ* com soluções básicas tais como tampões aquosos, ou aminas terciárias em diclorometano ou acetonitrilo ou dimetilformamida. Quando o grupo
- 30

Fmoc for empregado, os reagentes de escolha são piperidina ou piperidina substituída em dimetilformamida, porém qualquer amina secundária pode ser empregada. A desproteção é realizada em uma temperatura entre 0°C e temperatura ambiente, normalmente em torno de 15-25°C, ou 20-22°C.

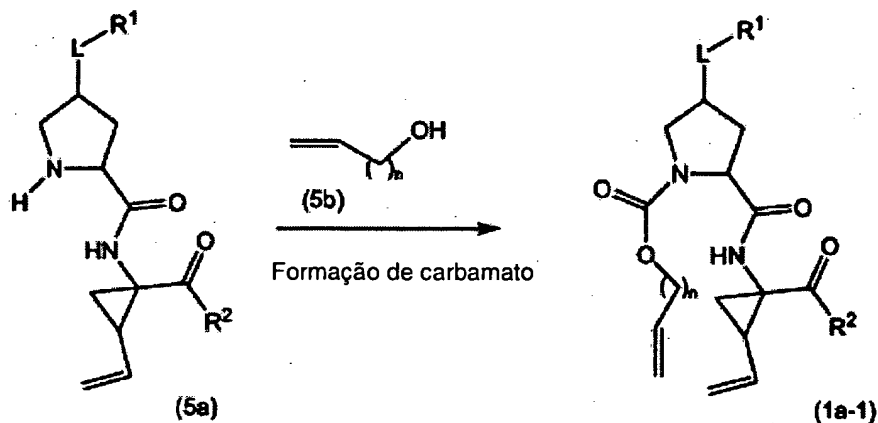
5 Outros grupos funcionais que podem interferir nas reações de acoplamento dos blocos de construção podem ser protegidos. Por exemplo grupos hidroxila podem ser protegidos como éteres de benzila substituída ou benzila, por exemplo éter de 4-metoxibenzila, ésteres de benzoíla substituída ou benzoíla, por exemplo éster de 4-nitrobenzoíla, ou com grupos trialkilsilila (por exemplo, trimetilsilila ou *tert*-butildimetilsilila).

10 Outros grupos amino podem ser protegidos por grupos protetores que podem ser clivados seletivamente. Por exemplo, quando Boc for empregado como o grupo de proteção de α -amino, os seguintes grupos de proteção de cadeia lateral são adequados: Porções de *p*-toluenossulfonila (tossila) podem ser empregadas para proteger outros grupos amino; éteres de benzila (Bn) podem ser empregados para proteger grupos hidróxi; e ésteres de benzila podem ser empregados para proteger outros grupos carboxila. Ou quando Fmoc for escolhido para a proteção de α -amino, normalmente grupos protetores com base em *tert*-butia são aceitáveis. Por exemplo, Boc
15 pode ser empregado para outros grupos amino; éteres de *tert*-butila para grupos hidroxila; e ésteres de *tert*-butila para outros grupos carboxila.

20 Quaisquer dos grupos protetores podem ser removidos em qualquer estágio do procedimento de síntese porém preferivelmente, os grupos protetores de quaisquer das funcionalidades não envolvidas nas etapas de
25 reação são removidas depois da conclusão da formação do macrociclo. A remoção dos grupos protetores pode ser feita de qualquer maneira que seja ditada pela escolha de grupos protetores, cujas maneiras são bem conhecidas por aqueles versados na técnica.

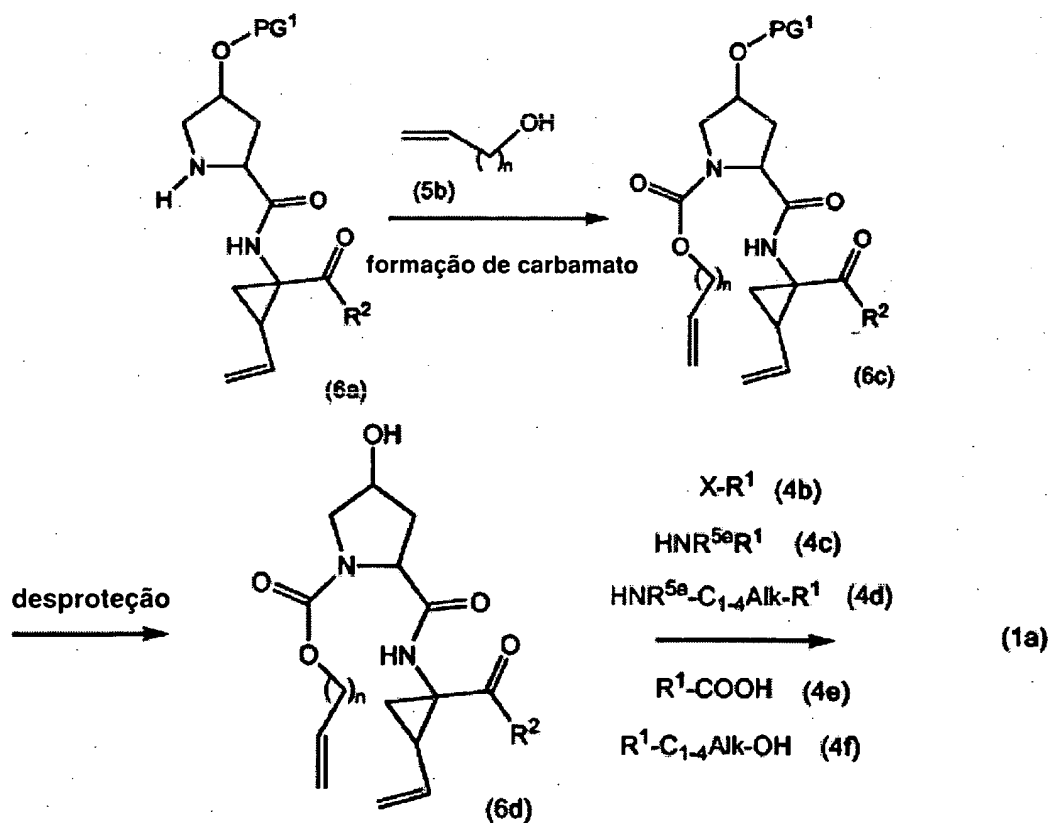
30 Os intermediários da fórmula (1a) em que X é N, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (1a-1), podem ser preparados por uma reação de formação de carbamato a partir de intermediários (5a) que são reagidos com um reagente de formação de carbamato derivado

de acenol (5b) como esboçado no seguinte esquema de reação.



Os intermediários (5a) são reagidos com o referido reagente de formação de carbamato empregando os mesmos solventes e bases como aqueles empregados para a formação de ligação de amida como descrito acima

Os intermediários (1a-1) podem alternativamente ser preparados como segue:

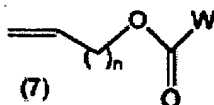


PG^1 é um grupo protetor de O, que pode ser quaisquer dos grupos mencionados aqui e em particular é um grupo benzoíla substituída ou benzoíla tal como 4-nitrobenzoíla.

Intermediários (6a) são reagidos com um reagente de formação de carbamato derivado de alquênica (5b) e esta reação produz intermediários (6c). Estes são desprotegidos, em particular empregando-se as condições de reação mencionadas acima. Por exemplo, onde PG¹ é benzoíla ou benzoíla substituída, este grupo é removido por reação com um hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), em particular onde PG¹ é 4-nitrobenzoíla, com LiOH, em um meio aquoso compreendendo água e um solvente orgânico solúvel em água tal como um álcool (metanol, etanol) e THF. O álcool resultante (6d) é reagido com intermediários (4b) - (4f) como descrito acima para a reação de (4a) com (4b) - (4f) e esta reação resulta em intermediários (1a).

Reações de formação de carbamato podem ser conduzidas empregando-se uma variedade de métodos, em particular, por reação de amina com cloroformatos de alquila; por reação de álcoois com cloretos de carbamoila ou isocianatos; por meio de reações envolvendo complexos de metal ou agentes de transferência. Veja, por exemplo, Greene, T. W. e Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis"; Wiley e Sons, p. 309 - 348. Monóxidos de carbono e certos catalisadores de metal podem ser empregados para sintetizar carbamatos a partir de vários compostos de partida, incluindo amina. Metais tal como paládio, irídio, urânio e platina podem ser empregados como catalisadores. Métodos empregando dióxido de carbono para síntese de carbamatos que foram da mesma forma relatados, podem da mesma forma ser empregado (veja por exemplo, Yoshida, Y., e outros, *Bull. Chem. Soc. Japan* 1989, 62, 1534; e Aresta, M, e outros *Tetrahedron*, 1991, 47, 9489).

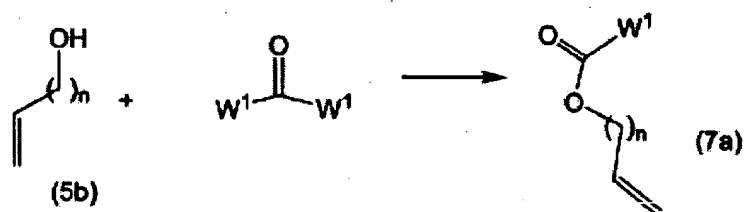
Uma abordagem para a preparação de carbamatos é empregando-se um reagente



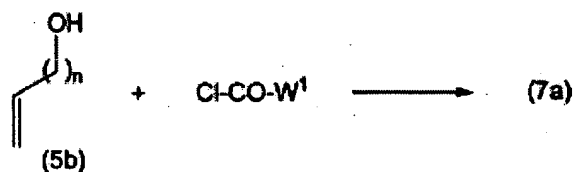
em que W é grupo de saída tal como halo, em particular cloro e bromo, ou um grupo empregado em ésteres ativos para uma ligação de formação de amida, tal como aqueles mencionados acima, por exemplo fenóxi ou fenóxi

substituído tal como p.cloro e p.nitrofenóxi, triclorofenóxi, pentaclorofenóxi, N-hidróxi-succinimidila, e similares. O reagente (7) pode ser formado a partir de alquenol (5b) e foscênio desse modo formando um clorofornato de alquenila ou transferindo-se o cloro no último em reagentes (7) em que W é W¹, o último sendo quaisquer das porções de éster ativo tais como aquelas mencionadas acima, daqui por diante referido como reagentes (7a). Reagentes (7) são reagidos com (5a) ou (6a), obtendo (1a-1) ou (6c).

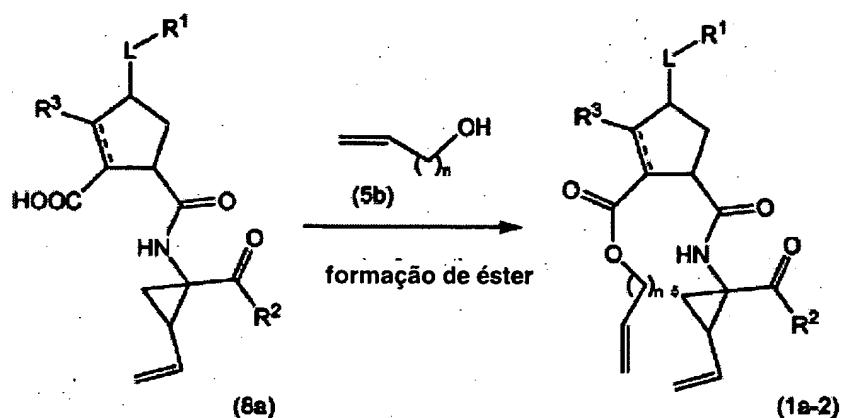
Os reagentes (7a) podem da mesma forma ser preparados reagindo-se alquenóis (5b) com carbonatos W¹-CO-W¹ tal como por exemplo bisfenol, bis-(fenol substituído) ou carbonatos de bis N-hidróxi-succinimidila:



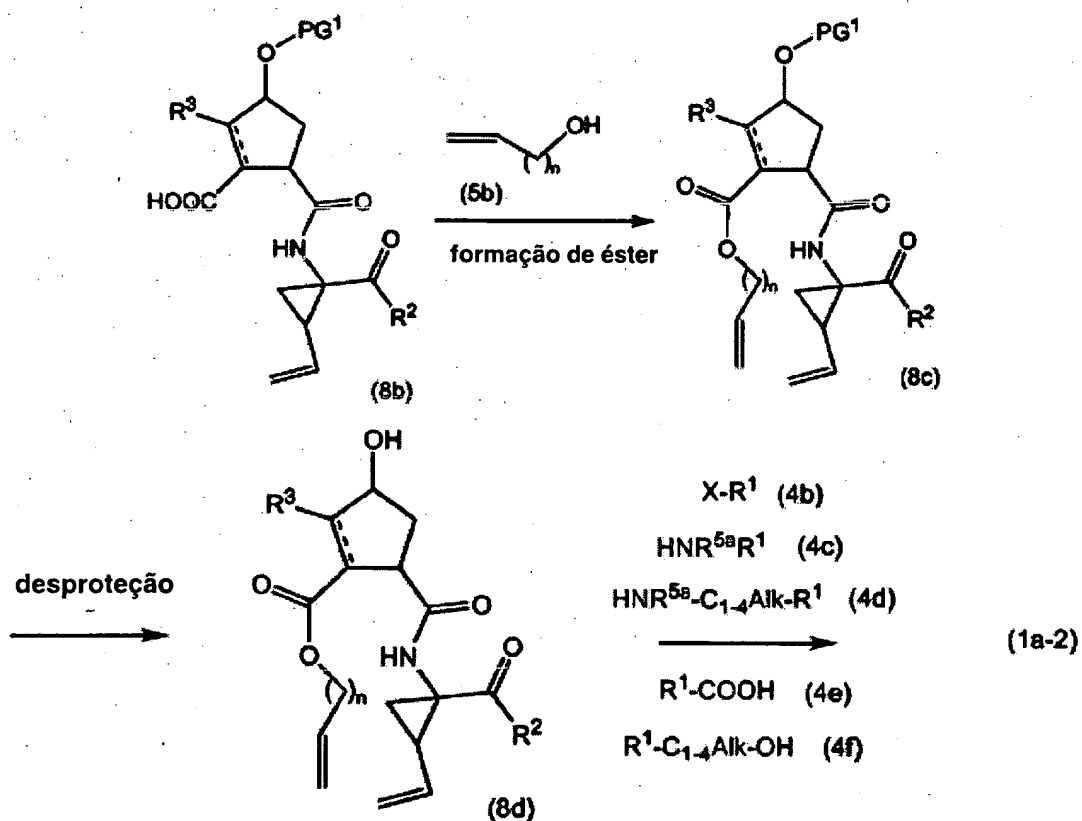
Os reagentes (7a) podem da mesma forma ser preparados a partir de clorofornatos Cl-CO-W¹ como segue:



As reações acima para preparar os reagentes (7a) podem ser conduzidas na presença de uma base adequada e em um solvente de reação inerte tal como as bases e solventes mencionados acima para a síntese de ligações de amida, em particular trietilamina e diclorometano. Os intermediários da fórmula (1a) em que X é C, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (1a-2), podem ser preparados por uma reação de formação de amida a partir de intermediários (8a) que são reagidos com um alquenol (5b) como mostrado no seguinte esquema de reação, empregando-se condições de reação para preparar ésteres tal como as condições de reação como aquelas descritas acima para a reação de (4a) com (4e).



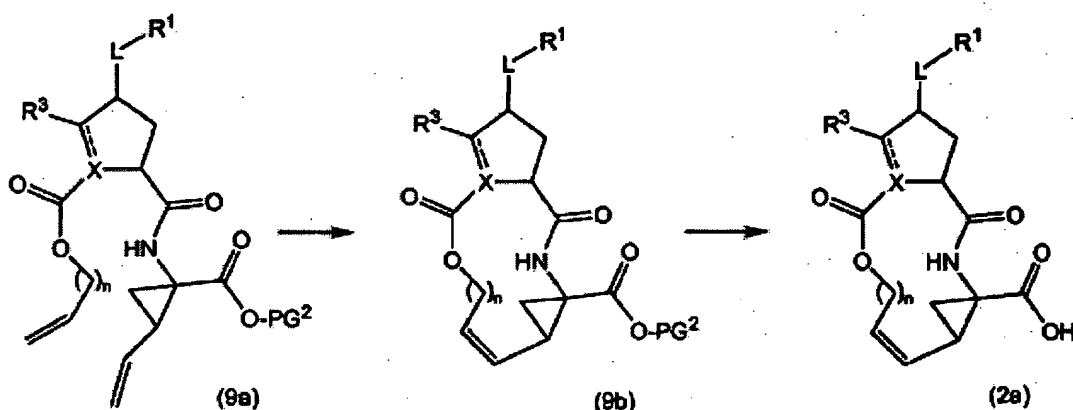
Os intermediários (1a-1) podem alternativamente ser preparados como segue:



PG^1 é um grupo protetor de O como descrito acima. As mesmas condições de reação como descritas acima podem ser empregadas : formação de éster como para a reação de (4a) com (4e), remoção de PG^1 como na descrição dos grupos protetores e introdução de R^1 como nas reações de (4a) com os reagentes (4b)-(4f).

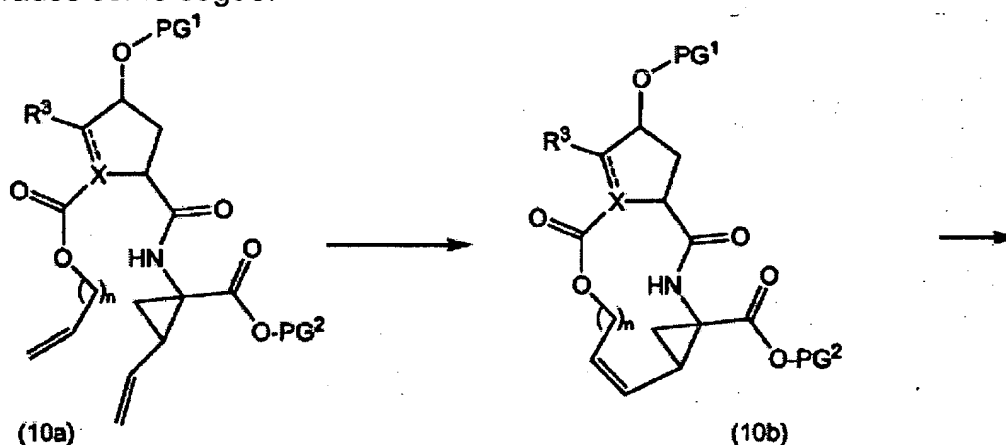
Os intermediários da fórmula (2a) podem ser preparados primeiro ciclizando-se o éster aberto (9a) em um éster macrocíclico (9b), que por

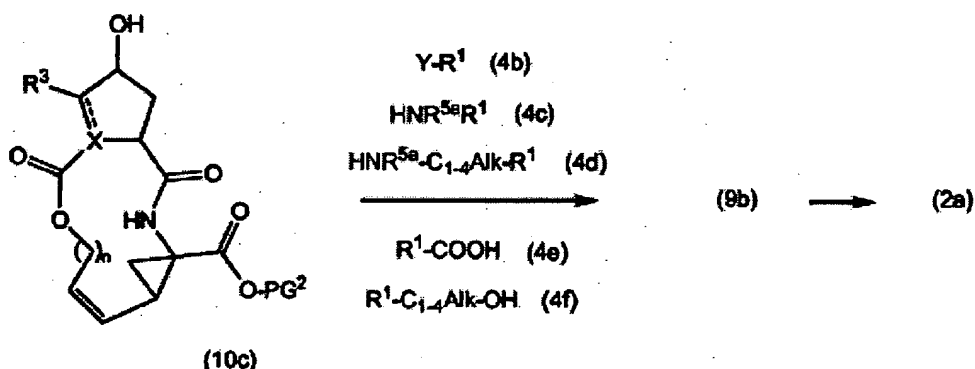
sua vez é convertido em (2a) como segue:



$L-R^1$ é como especificado acima e PG^2 é um grupo protetor de carboxila, por exemplo, um dos grupos protetores de carboxila mencionado acima, em particular, um éster de C_{1-4} alquila ou benzila, por exemplo, um éster de metila, etila ou t.butila. A reação de (9a) para (9b) é uma reação de metátese e é conduzida como descrito acima. O grupo PG^2 é removido seguindo os procedimentos da mesma forma descritos acima. Onde PG^1 é um éster de C_{1-4} alquila, é removido por hidrólise alcalina, por exemplo, com NaOH ou preferivelmente LiOH, em um solvente aquoso, por exemplo, uma mistura de C_{1-4} alcanol / água. Um grupo benzila pode ser removido por hidrogenação catalítica.

Em uma síntese alternativa, intermediários (2a) podem ser preparados como segue:

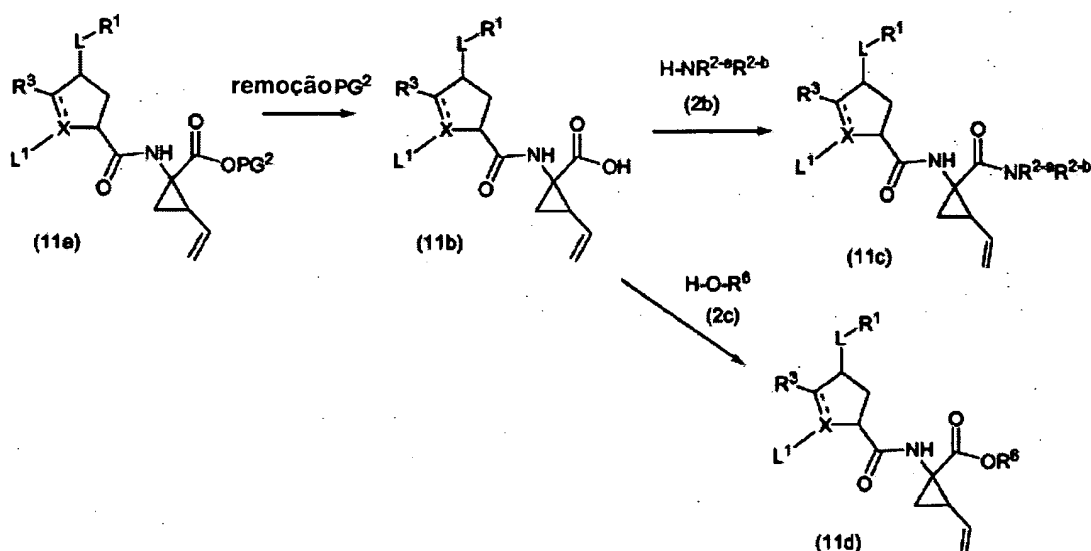




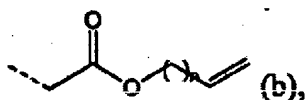
- O grupo PG^1 é selecionado tal que é seletivamente clivável para PG^2 . PG^2 pode ser, por exemplo, ésteres de metila ou etila, que podem ser removidos através de tratamento com um hidróxido de metal alcalino em um meio aquoso, caso em que PG^1 por exemplo é t.butila ou benzila. PG^2 pode ser ésteres de t.butila removíveis sob condições ácidas fracas ou PG^1 pode ser ésteres de benzila removíveis com ácido forte ou por hidrogenação catalítica, nos últimos dois casos PG^1 por exemplo, é um éster benzóico tal como um éster 4-nitrobenzóico.

- Primeiro, os intermediários (10a) são ciclizados aos ésteres macrocíclicos (10b), os últimos são desprotegidos por remoção do grupo PG^1 em (10c), que são reagidos com intermediários (4b) - (4f) seguido por remoção do grupo protetor de carboxila PG^2 . A ciclização, desproteção de PG^1 e PG^2 , e o acoplamento com (4b) - (4f) são como descrito acima.

- Os grupos R^2 podem ser introduzidos em qualquer estágio da síntese, como a última etapa como descrito acima, ou mais recente, antes da formação de macrociclo. O seguinte esquema ilustra a introdução do grupo R^2 sendo $-\text{NR}^{2-a}\text{R}^{2-b}$ (que é como especificado acima), ou R^2 sendo $-\text{OR}^6$ são introduzidos:



No esquema acima, L e PG^2 são como definidos acima e L^1 é um grupo P^3



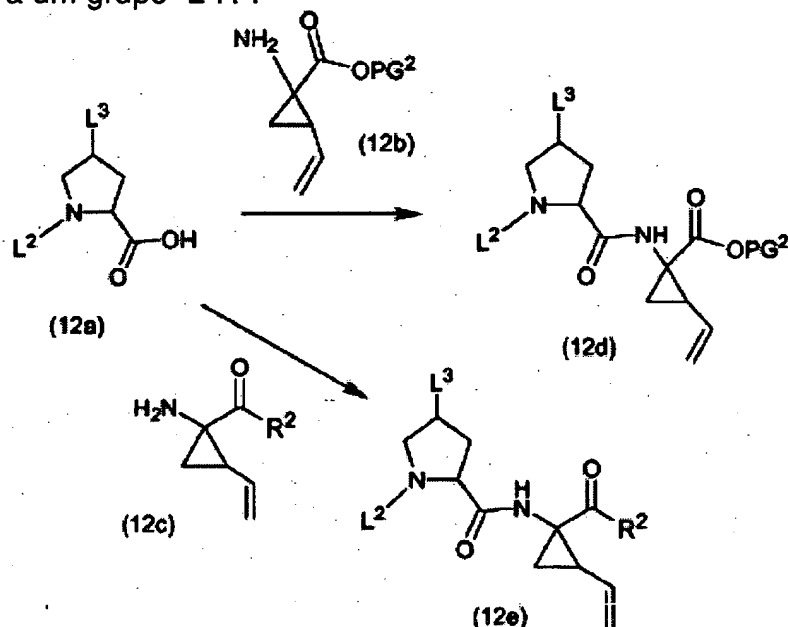
em que n é como definido acima e onde X é N , L^1 pode da mesma forma ser um grupo protetor de nitrogênio (PG , como definido acima) e onde X é C , L^1 pode da mesma forma ser um grupo $-COOPG^{2a}$, em que o grupo PG^{2a} é grupo protetor de carboxila como PG^2 , porém em que PG^{2a} é seletivamente clivável para PG^2 . Em uma modalidade, PG^{2a} é t.butila e PG^2 é metila ou etila.

Os intermediários (11c) e (11d) em que L^1 representa um grupo (b) correspondem aos intermediários (1a) e podem ser processados também como especificado acima.

Acoplamento de Blocos de Construção P1 e P2

Os blocos de construção P1 e P2 são ligados empregando-se uma reação de formação de amida seguindo os procedimentos descritos acima. O bloco de construção P1 pode ter um grupo protetor de carboxila PG^2 (como em (12b)) ou pode anteriormente ser ligado ao grupo $P1'$ (como em (12c)). L^2 é um grupo protetor de N (PG), ou um grupo (b), como especificado acima. L^3 é hidróxi, $-OPG^1$ ou um grupo $-L-R^1$ como especificado acima. Onde em qualquer dos seguintes esquemas de reação L^3 é hidróxi, antes de cada etapa de reação, pode ser protegido como um grupo $-OPG^1$ e,

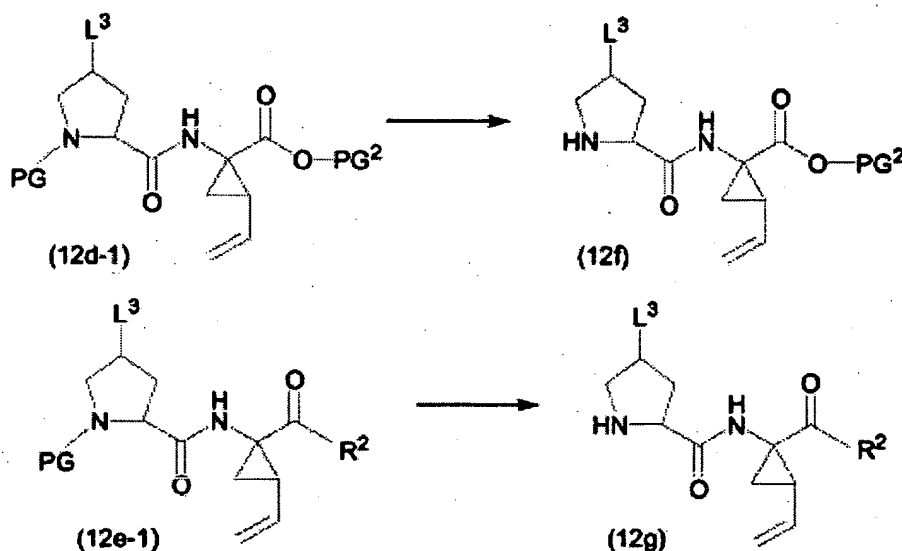
se desejado, subseqüentemente desprotegido outra vez em uma função de hidróxi livre. Similarmente como descrito acima, a função de hidróxi pode ser convertida a um grupo $-L-R^1$.



- No procedimento do esquema acima, um aminoácido de ciclopropila (12b) ou (12c) é acoplado à função de ácido do bloco de construção P2 (12a) com a formação de uma ligação de amida, seguindo os procedimentos descritos acima. Intermediários (12d) ou (12e) são obtidos. Onde no último, L^2 é um grupo (b), os produtos resultantes são seqüências de P3-P2-P1 abrangendo alguns dos intermediários (11c) ou (11d) no esquema de reação prévio. A remoção do grupo protetor de ácido em (12d), empregando-se as condições apropriadas para o grupo protetor empregado, seguido por acoplamento com uma amina $HNR^{2-a}R^{2-b}$ (2b) ou com HOR^6 (2c) como descrito acima, novamente produz os intermediários (12e), em que $-COR^2$ é amida ou grupos de éster. Onde L^2 é um grupo protetor de N, pode ser removido produzindo intermediários (5a) ou (6a). Em uma modalidade, PG nesta reação é um grupo BOC e PG^2 é metila ou etila. Onde adicionalmente L^3 for hidróxi, o material de partida (12a) é Boc-1-hidroxiprolina. Em uma modalidade particular, PG é BOC, PG^2 é metila ou etila e L^3 é $-L-R^1$.

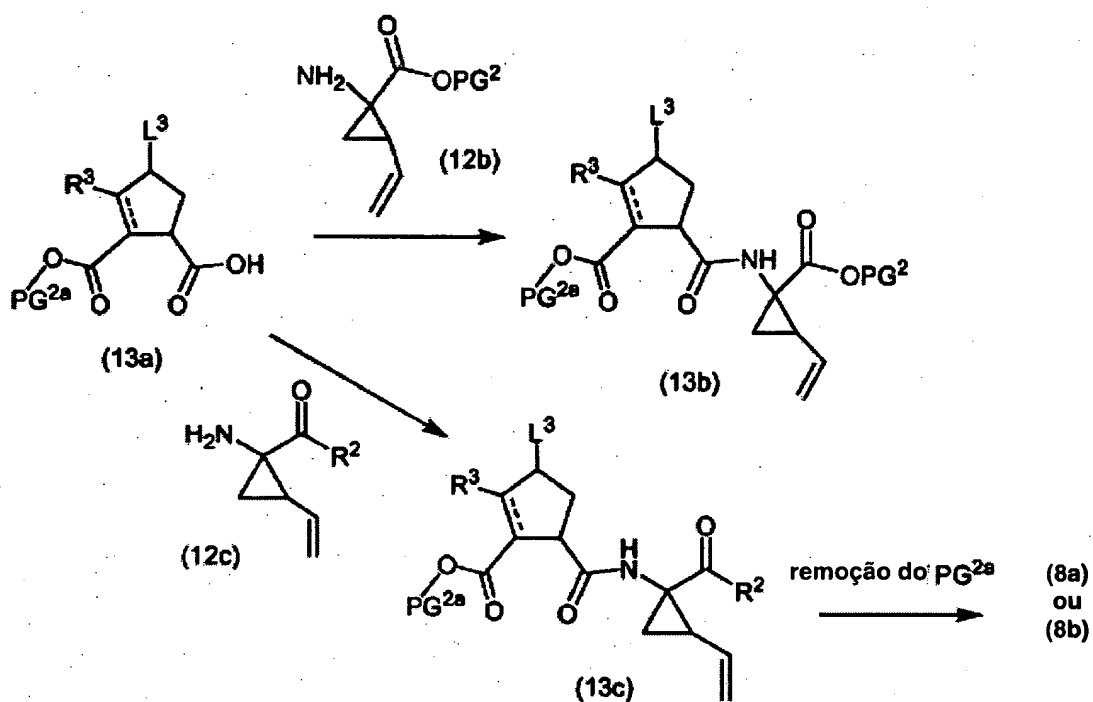
Em uma modalidade, L^2 é um grupo (b) e estas reações envolvem o acoplamento de P1 a P2-P3, que resulta nos intermediários (1a-1) ou (1a) mencionados acima. Em outra modalidade, L^2 é um grupo protetor de N

PG, que é como especificado acima, e a reação de acoplamento resulta em intermediários (12d-1) ou (12e-1), dos quais o grupo PG pode ser removido, empregando-se condições de reação mencionadas acima, obtendo intermediários (12-f) ou respectivamente (12g), que abrangem intermediários (5a) e (6a) como especificado acima:

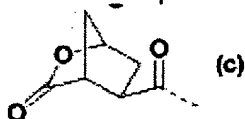


Em uma modalidade, o grupo L³ nos esquemas acima representa um grupo -OPG¹ que pode ser introduzido em um material de partida (12a) em que L³ é hidróxi. Neste exemplo, PG¹ é escolhido tal que é seletivamente clivável para grupo L² sendo PG.

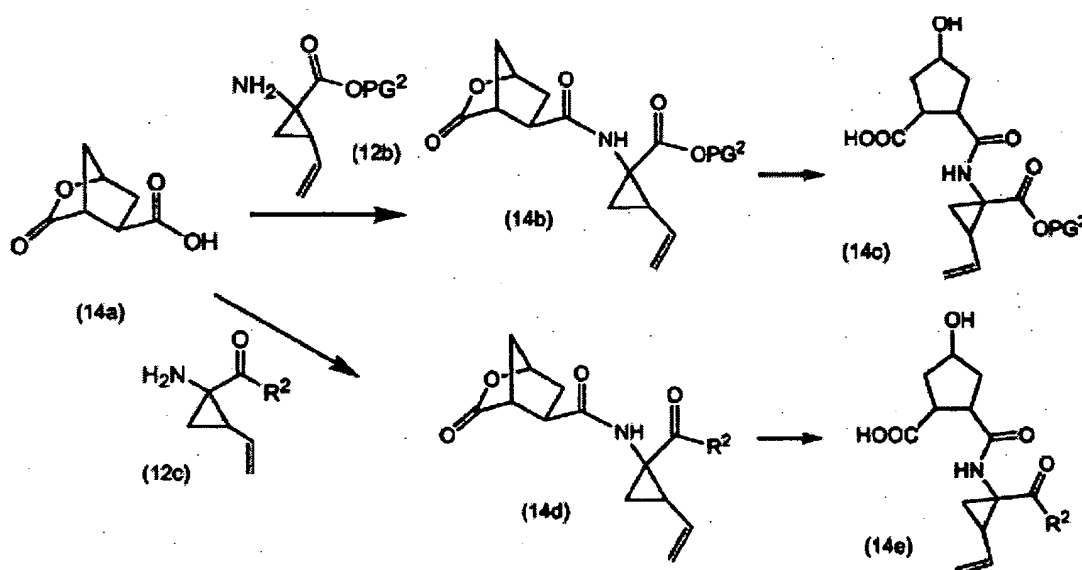
De uma maneira similar, blocos de construção P2 em que X é C, que são derivados de ciclopentano ou ciclopenteno podem ser ligados a blocos de construção P1 como esboçado no seguinte esquema em que R², R³, L³, PG² e PG^{2a} são grupos protetores de carboxila. PG^{2a} tipicamente é escolhido tal que é seletivamente clivável para grupo PG². A remoção do grupo PG^{2a} em (13c) produz intermediários (8a) ou (8b), que podem ser reagidos com (5b) como descrito acima.



Em uma modalidade particular, onde X é C, R³ é H, e onde X e o carbono suportando R³ são ligados por uma ligação simples (P2 sendo uma porção de ciclopentano), PG^{2a} e L³ tomados juntos formam uma ligação e o bloco de construção P2 é representado pela fórmula:



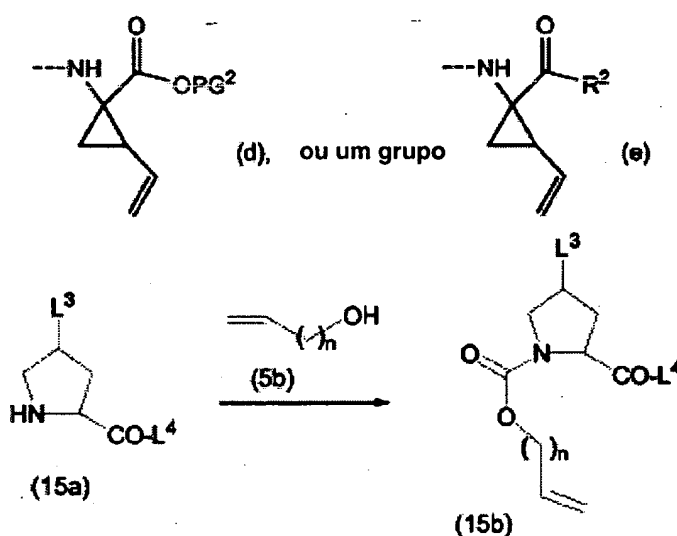
- 5 Ácido bicíclico (14a) é reagido com (12b) ou (12c) similar como descrito acima para (14b) e (14c) respectivamente, em que a lactona é aberta para produzir intermediários (14c) e (14e). As lactonas podem ser abertas empregando-se procedimentos de hidrólise de éster, por exemplo, empregando-se as condições básicas tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, NaOH, KOH, em particular LiOH.
- 10



Intermediários (14c) e (14e) podem ser processados também como descrito em seguida.

Acoplamento de Blocos de Construção P3 e P2

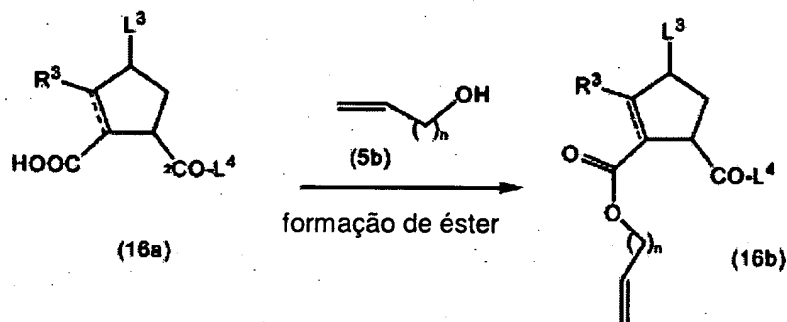
Para blocos de construção P2 que têm uma porção de pirrolidina, os blocos de construção P3 e P2 ou P3 e P2-P1 são ligados empregando-se uma reação de formação de carbamato seguindo os procedimentos descritos acima para o acoplamento de (5a) com (5b). Um procedimento geral para acoplar blocos de P2 tendo uma porção de pirrolidina é representado no esquema de reação seguinte em que L³ é como especificado acima e L⁴ é um grupo -O- PG², um grupo



Em uma modalidade, L⁴ em (15a) é um grupo -OPG², o grupo PG² pode ser removido e o ácido resultante acoplado com aminoácidos de

ciclopropila (12a) ou (12b), produzindo intermediários (12d) ou (12e) em que L^2 é um radical (d) ou (e).

- Um procedimento geral para acoplar blocos P3 com um bloco P2 ou com um bloco P2-P1 em que P2 é um ciclopentano ou ciclopenteno é mostrado no esquema seguinte.



- As reações nos dois esquemas anteriores são conduzidas empregando-se os mesmos procedimentos como descrito acima para as reações de (5a), (8a) ou (8b) com (5b) e em particular as reações anteriores onde L^4 é um grupo (d) ou (e) corresponde às reações de (5a), (8a) ou (8b) com (5b), descrito acima.

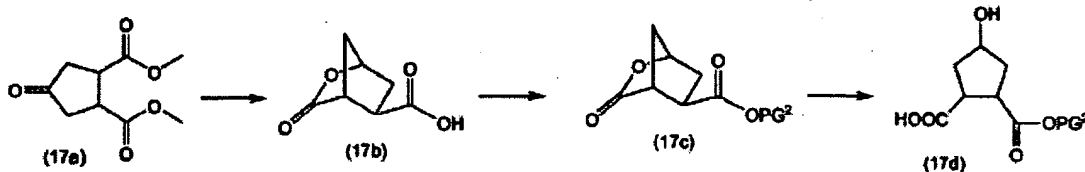
Os blocos de construção P1, P1', P2 e P3 empregados na preparação dos compostos da fórmula (I) podem ser preparados a partir de intermediários conhecidos na técnica. Várias dessas sínteses são descritas daqui por diante em mais detalhes.

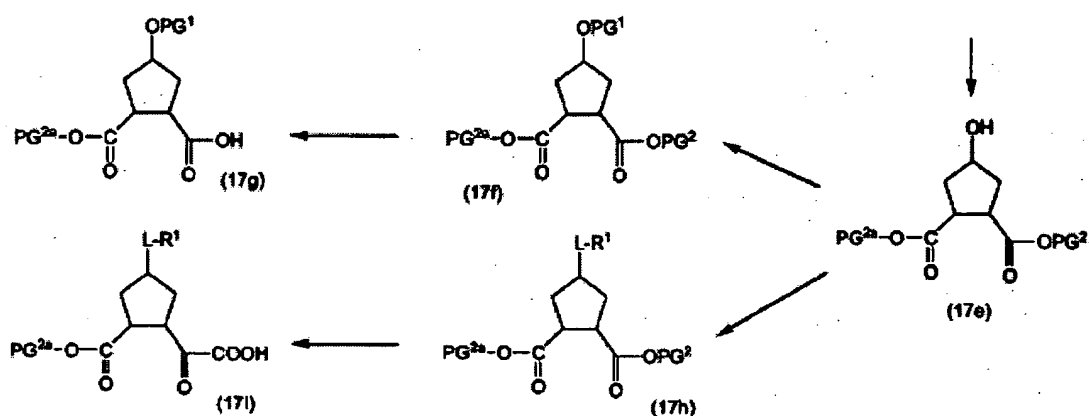
15 Síntese de Blocos de Construção de P2

Blocos de construção P2 contêm uma pirrolidina, um ciclopentano, ou uma porção de ciclopenteno substituída por um grupo -L-R¹.

Blocos de construção P2 que contêm uma porção de pirrolidina pode ser derivada de hidróxi prolina comercialmente disponível.

- 20 A preparação de blocos de construção P² que contêm um anel de cilopentano pode ser realizada como mostrado no esquema abaixo.



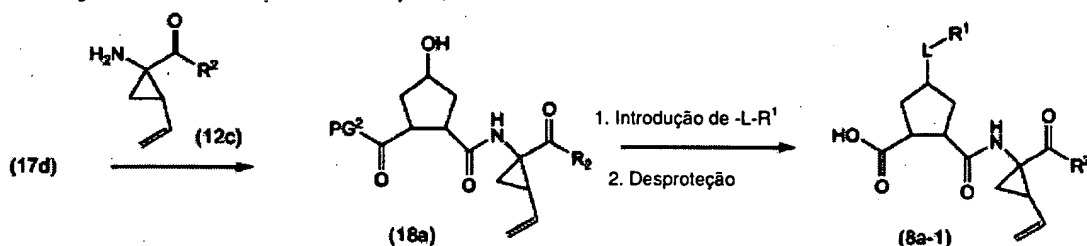


- O ácido bicíclico (17b) pode ser preparado, por exemplo, a partir de 3,4-bis(metoxycarbonil)-ciclopentanona (17a), como descrito por Rosenquist e outros em Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Uma primeira etapa neste procedimento envolve a redução do grupo ceto com um agente de redução semelhante a boroidreto de sódio em um solvente tal como metanol, seguido por hidrólise dos ésteres e finalmente fechamento de anel para a lactona bicíclica (17b) empregando-se procedimentos de formação de lactona, em particular empregando-se anidrido acético na presença de uma base fraca tal como piridina. A funcionalidade de ácido carboxílico em (17b) pode em seguida ser protegida introduzindo-se um grupo protetor de carboxila apropriado, tal como um grupo PG², que é como especificado acima, desse modo fornecendo éster bicíclico (17c). O grupo PG², em particular, é ácido lábil tal como um grupo t.butila e é introduzido, por exemplo, através de tratamento com isobuteno na presença de um ácido de Lewis ou com dicarbonato de di-*terc*-butila na presença de uma base tal como uma amina terciária semelhante a dimetilamino-piridina ou trietilamina em um solvente semelhante a diclorometano. Abertura de lactona de (17c) empregando-se condições de reação descritas acima, em particular, com hidróxido de lítio, produz o ácido (17d), que pode também ser empregado em reações de acoplamento com blocos de construção P1. O ácido livre em (17d) pode da mesma forma ser protegido, preferivelmente com um grupo protetor de ácido PG^{2a} que é seletivamente clivável para PG², e a função de hidróxi pode ser convertida a um grupo -OPG¹ ou a um grupo -L-R¹. Os produtos obtidos na remoção do grupo PG² são intermediários (17g) e (17i) que correspondem a

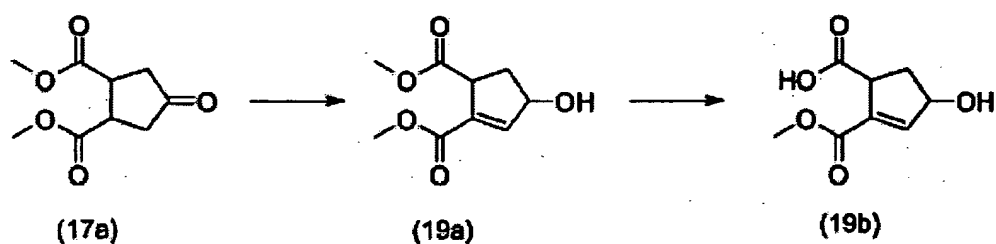
intermediários (13a) ou (16a) especificados acima.

Intermediários com estereoquímica específica podem ser preparados resolvendo-se os intermediários na sequência de reação anterior. Por exemplo, (17b) pode ser resolvido seguindo procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo, por ação de forma de sal com uma base opticamente ativa ou através de cromatografia quiral, e os estereoisômeros resultantes podem ser processados também como descrito acima. Os grupos OH e COOH em (17d) estão na posição cis. Análogos de trans podem ser preparados invertendo-se a estereoquímica no carbono suportando a função de OH empregando-se reagentes específicos nas reações introduzindo -O-PG¹ ou LR¹ que inverte a estereoquímica, tal como, por exemplo, aplicando-se uma reação de Mitsunobu.

Em uma modalidade, os intermediários (17d) são acoplados a blocos P1 (12b) ou (12c), cujas reações de acoplamento correspondem à acoplamento de (13a) ou (16a) com os mesmos blocos P1, empregando-se as mesmas condições. A introdução subsequente de um substituinte de -L-R¹ como descrito acima, seguido por remoção do grupo de proteção de ácido PG² produz intermediários (8a-1), que são uma sub-classe dos intermediários (8a), ou parte dos intermediários (16a). Os produtos de reação da remoção de PG² podem ser também acoplados a um bloco de construção P3. Em uma modalidade, PG² em (17d) é t.butila que pode ser removida sob condições ácidas, por exemplo, com ácido trifluoroacético.

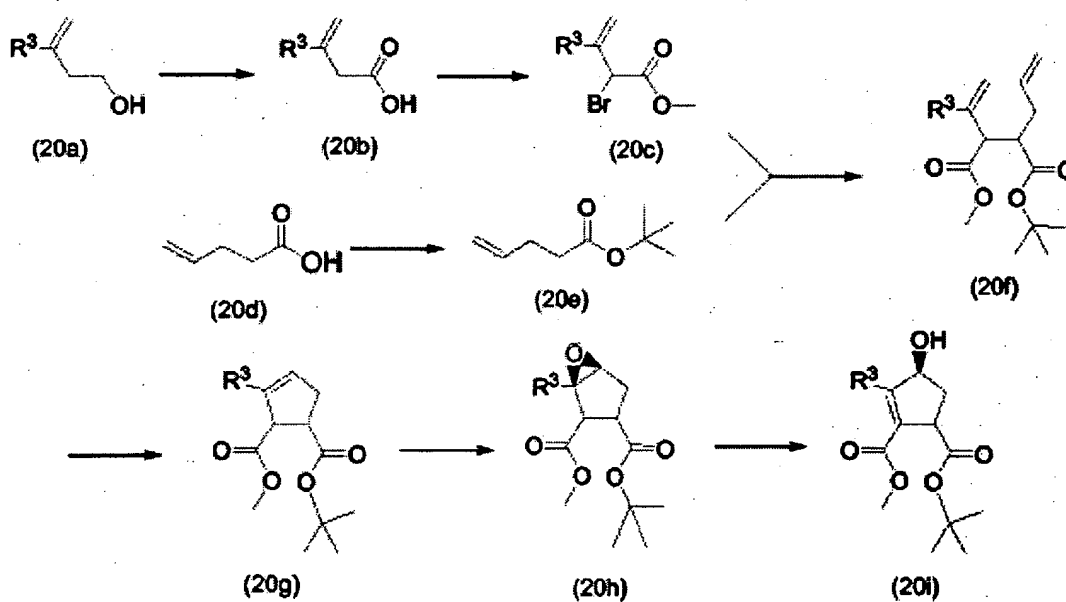


Um bloco de construção P2 insaturado, isto é, um anel de ciclo-penteno, pode ser preparado como ilustrado no esquema abaixo.



- Uma reação de brominação-eliminação de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona (17a) como descrito por Dolby e outros em J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285 seguida por redução da funcionalidade de ceto com um agente de redução semelhante a boroidreto de sódio fornece o ciclo-pentenol (19a). Hidrólise de éster seletiva empregando-se, por exemplo,
- 5 hidróxido de lítio em um solvente semelhante a uma mistura de dioxano e água, fornece o ciclopentenol de monoéster substituído por hidróxi (19b).

- Um bloco de construção P2 insaturado onde R^3 pode da mesma forma ser diferente de hidrogênio, pode ser preparado como mostrado no
- 10 esquema abaixo.



- A oxidação de 3-metil-3-buten-1-ol comercialmente disponível (20a), em particular, por um agente de oxidação semelhante a clorocromato de piridínio, produz (20b), que é convertido ao éster de metila correspondente, por exemplo, através de tratamento com cloreto de acetila em metanol,
- 15 seguido por uma reação de brominação com bromo produzindo o éster de α -bromo (20c). O último pode, em seguida, ser condensado com o éster de alquenila (20e), obtido a partir de (20d) por uma reação de formação de és-

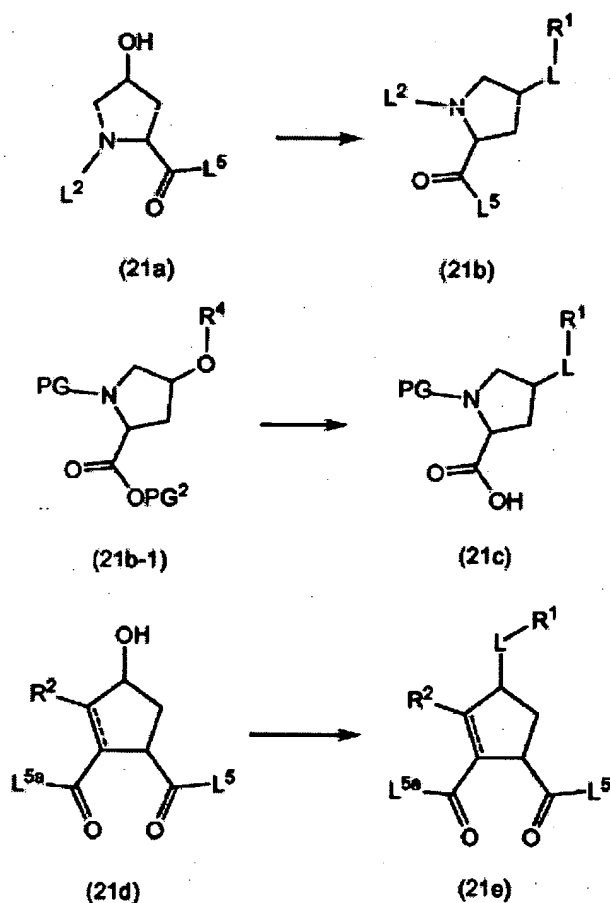
ter. O éster em (20e) preferivelmente é um éster de t.butila que pode ser preparado a partir do ácido comercialmente disponível correspondente (20d), por exemplo, através de tratamento com dicarbonato de di-*terc*-butila na presença de uma base semelhante a dimetilaminopiridina. O intermediário (20e) é tratado com uma base tal como diisopropil amida de lítio em um solvente semelhante a tetraidrofurano, e reagido com (20c) para produzir o diéster de alquenila (20f). A ciclização de (20f) por uma reação de metátese de olefina, realizada como descrito acima, fornece derivado de ciclopenteno (20g). A epoxidação estereosseletiva de (20g) pode ser realizada empregando-se o método de epoxidação assimétrica de Jacobsen para obter o epóxido (20h). Finalmente, uma reação de abertura de epóxido sob condições básicas, por exemplo, por adição de uma base, em particular DBN (1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno), produz o álcool (20i). Opcionalmente, a ligação dupla no intermediário (20i) pode ser reduzida, por exemplo, por hidrogenação catalítica empregando-se um catalisador semelhante a paládio em carbono, produzindo o composto de ciclopentano correspondente. O éster de t.butila pode ser removido ao ácido correspondente, que subsequente é acoplado a um bloco de construção P1.

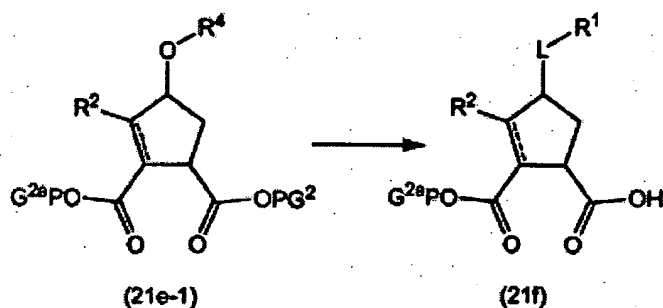
O grupo $-L-R^1$ pode ser introduzido nos anéis de pirrolidina, ciclopentano ou ciclopenteno em qualquer estágio conveniente da síntese dos compostos de acordo com a presente invenção. Um método é primeiro introduzir o grupo R^1 aos referidos anéis e subsequente adicionar os outros blocos de construção desejados, isto é, P1 (opcionalmente com a cauda de $P1'$) e P3, seguido pela formação de macrociclo. Outro método é acoplar os blocos de construção P2, não suportando nenhum substituinte de $-L-R^1$, com cada P1 e P3, e adicionar o grupo $-L-R^1$ antes ou depois da formação de macrociclo. No último procedimento, as porções de P2 têm um grupo hidróxi, que pode ser protegido por um grupo protetor de hidróxi PG^1 .

Grupos $-L-R^1$ podem ser introduzidos em blocos de construção P2 reagindo-se intermediários substituídos por hidróxi (21a) ou (21d) com intermediários (4b)-(4f) como descrito acima para a síntese de (I) a partir de (4a). Estas reações são representadas nos esquemas abaixo, em que L^2 é

como especificado acima e L^5 e L^{5a} independentemente um do outro, representam hidróxi, um grupo protetor de carboxila $-OPG^2$ ou $-OPG^{2a}$, ou L^5 pode da mesma forma representar um grupo P1 tal como um grupo (d) ou (e) como especificado acima, ou L^{5a} pode da mesma forma representar um grupo P3 tal como um grupo (b) como especificado acima. Os grupos PG^2 e PG^{2a} são como especificados acima. Onde os grupos L^5 e L^{5a} são PG^2 ou PG^{2a} , eles são escolhidos tal que cada grupo é seletivamente clivável ao outro. Por exemplo, um dentre L^5 e L^{5a} pode ser um grupo metila ou etila e o outro um grupo benzila ou t.butila.

10 Em uma modalidade em (21a), L^2 é PG e L^5 é $-OPG^2$, ou em (21d), L^{5a} é $-OPG^2$ e L^5 é $-OPG^2$ e os grupos PG^2 são removidos como descrito acima.

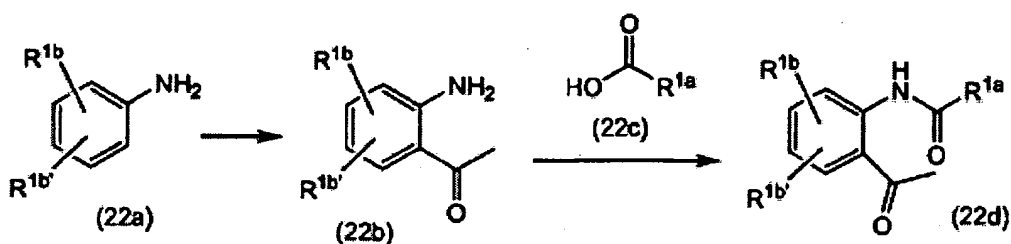


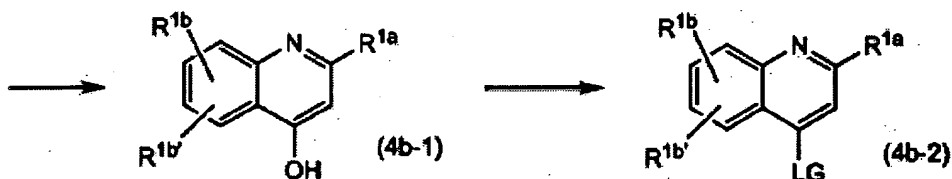


- Em outra modalidade, o grupo L^2 é BOC, L^5 é hidróxi e o material de partida (21a) é BOC-hidroxiprolina comercialmente disponível, ou qualquer outra forma estereoisomérica deste, por exemplo, BOC-1-hidroxiprolina, em particular o isômero trans do último. Onde L^5 em (21b) é um grupo protetor de carboxila, pode ser removido seguindo procedimentos descritos acima para (21c). Em ainda outra modalidade PG em (21b-1) é Boc e PG^2 é um éster de alquila inferior, em particular, um éster de etila ou metila. Hidrólise do último éster para o ácido pode ser feita por procedimentos padrões, por exemplo, hidrólise de ácido com ácido clorídrico em metanol ou com um hidróxido de metal alcalino tal como as NaOH, em particular, com LiOH. Em outra modalidade, análogos de ciclopentano ou ciclopenteno substituídos por hidróxi (21d) são convertidos em (21e), em que, onde L^5 e L^{5a} são $-OPG^2$ ou $-OPG^{2a}$, podem ser convertidos aos ácidos correspondentes (21f) por remoção do grupo PG^2 . A remoção de PG^{2a} em (21e-1) leva aos intermediários similares.

Intermediários (4b), (4c), (4d), (4e) e (4f) são compostos conhecidos na técnica ou podem ser preparados seguindo os métodos conhecidos na técnica empregando-se materiais de partida conhecidos.

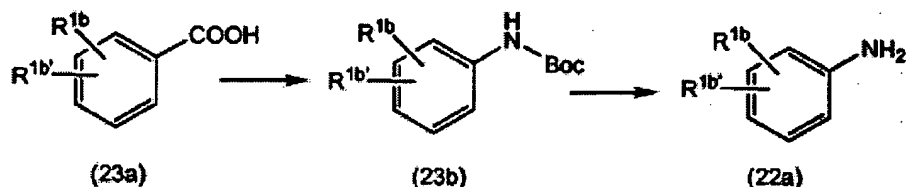
- Intermediários (4b), que são derivados de quinolina, podem ser preparados como mostrado no esquema abaixo. Tais intermediários (4b), por exemplo, são aqueles em que R^1 é um radical (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-4-a), (d-5) ou (d-5-a) como especificados acima.





Acilação de Friedel-Craft de uma 3-metoxianilina (22a), disponível comercialmente ou por procedimentos conhecidos na técnica, empregando-se usando um agente de acilação tal como cloreto de acetila ou similares, na presença de um ou mais ácidos de Lewis tal como tricloreto de boro ou tricloreto de alumínio, em um solvente semelhante a diclorometano, fornece (22b). O acoplamento de (22b) com ácido 4-isopropil-tiazol-2-carboxílico (22c), preferivelmente sob condições básicas, tal como em piridina, na presença de um agente ativador para o grupo carboxilato, por exemplo POCl_3 , seguido por fechamento de anel e desidratação sob condições básicas como terc-butoxido de potássio em terc-butanol produz derivado de quinolina (4b - 1). O último pode ser convertido em (4b-2) em que LG é um grupo de saída, por exemplo, por reação de (4b-1) com um agente de halogenação, por exemplo, cloreto de fosforila ou similar, ou por reação de (4b-1) com um cloreto de arilsulfonila, por exemplo, com cloreto de tossila.

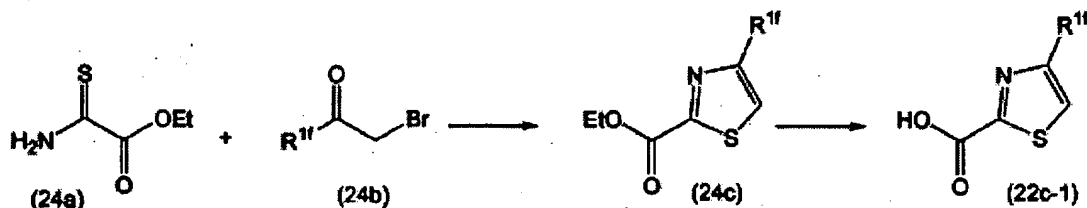
Anilinas substituídas (22a) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas a partir de um ácido benzóico substituído adequado (23a) que é reagido com difenilfosforilazida em temperatura aumentada e subsequente tratado com um C_{1-4} alcanol, em particular t.butanol, proporcionando C_{1-4} alcoxicarbonilaminas tal como composto (23b). A desproteção do composto (23b) produz anilinas substituídas (22a).



Alternativamente, anilinas substituídas (22a) podem ser preparadas a partir de nitrobenzenos substituídos correspondentes reduzindo-se o último com zinco, estanho ou ferro elementar na presença de um ácido.

Uma variedade de ácidos carboxílicos com a estrutura geral (22c) pode ser empregada na síntese anterior. Estes ácidos são comercial-

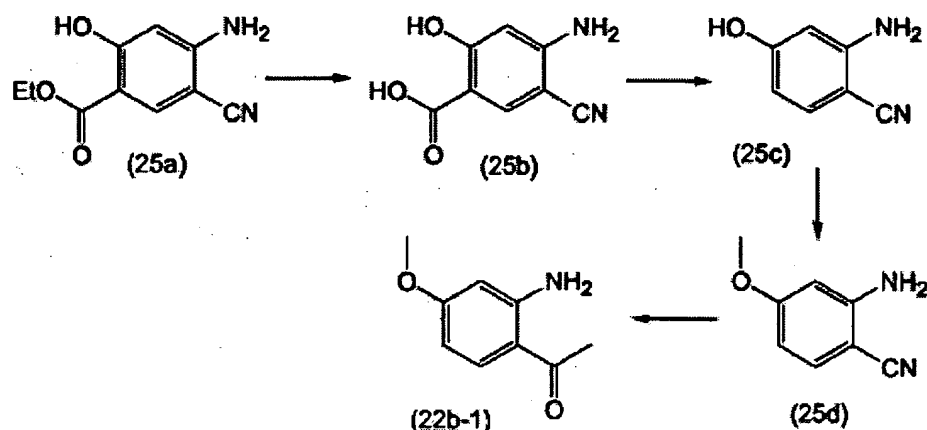
- mente disponíveis ou podem ser preparados por procedimentos conhecidos na técnica. Um exemplo da preparação de derivados de 2-(substituído)aminocarboxiaminotiazol (22c -1), seguindo o procedimento descrito por Berdikhina e outros em Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) (1991), 427-433, é mostrado no seguinte esquema de reação que ilustra a preparação de 2-carbóxi-4-isopropiltiazol (22c-1):



- Tiooxamato de etila (24a) é reagido com β-bromocetona (24b) para formar o éster de ácido tiazolil carboxílico (24c) que é hidrolizado ao ácido correspondente (22c -1). O éster de etila nestes intermediários pode ser substituído por outros grupos protetores de carboxila PG², como definido acima. No esquema anterior R^{1f} é como definido acima e em particular é C₁₋₄alquila, mais em particular i.propila.

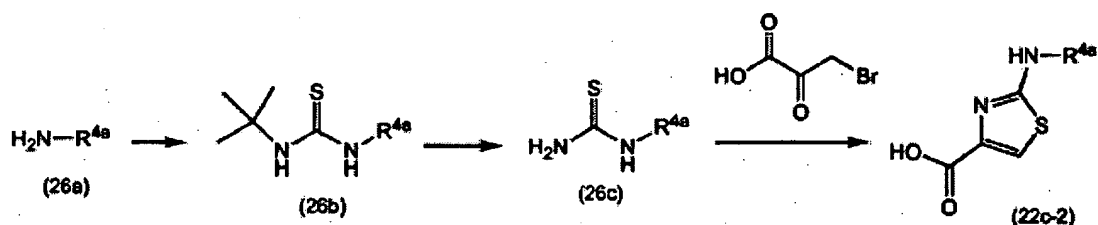
- A bromocetona (24b) pode ser preparada a partir de 3-metilbutan-2-ona (MIK) com um agente de silição (tal como TMSCl) na presença de uma base adequada (em particular, LiHMDS) e bromo.

Intermediários (22b) tendo um substituinte de metóxi, os referidos intermediários sendo representados através da fórmula (22b-I), podem ser preparados como descrito por Brown e outros, J. Med. Chem. 1989, 32, 807 - 826, ou como esboçado no esquema seguinte.



ximetileno, que são comercialmente disponíveis, são reagidos na presença de uma base adequada, tal como etóxido de sódio, e um solvente, tal como etanol e similares. Esta reação proporciona o intermediário (25a). O último é hidrolizado, por exemplo, com uma base tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, NaOH ou LiOH, em um solvente adequado tal como etanol/água para produzir (25b). A descarboxilação do intermediário (25b) ao intermediário (25c) é realizada em temperatura aumentada, preferivelmente na presença de um solvente básico tal como quinolina. Metilação de intermediário (25c), em particular com um agente de metilação tal como MeI na presença de uma base adequada (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente adequado (tal como DMF e similares) produz (25d). O último é reagido com um reagente de Grignard tal como MeMgBr na presença de um solvente adequado (por exemplo, THF), seguido por hidrólise, por exemplo, com HCl aquoso, proporcionando o intermediário (22b-1).

A síntese de outros ácidos carboxílicos (22c), em particular de ácidos amino tiazol carboxílicos substituídos (22c-2) é ilustrado aqui abaixo:



Tiouréia (26c) com vários substituintes R^{4a} , que são em particular C_{1-6} alquila, podem ser formados por reação da amina apropriada (26a) com terc-butilisotiocianato na presença de uma base semelhante à diisopropiletilamina em um solvente semelhante à diclorometano seguido por remoção do grupo terc-butila sob condições ácidas. Condensação subsequente do derivado de tiouréia (26c) com ácido 3-bromopirúvico fornece o ácido tiazol carboxílico (22c-2).

Compostos da presente invenção ou blocos de construção P2 em que um grupo R^1 heterocíclico é ligado por um nitrogênio no anel diretamente ao anel de pirrolidina, ciclopentano ou ciclopenteno, isto é, L é uma ligação direta na fórmula geral (I), podem ser preparados por exemplo empregando-se uma reação de substituição em que um grupo de saída ade-

quando no anel de pirrolidina é substituído por um grupo cíclico contendo nitrogênio. Isto pode ser feito no estágio do bloco de construção ou depois de reunir e/ou ciclizar os blocos de construção. Em um procedimento, o derivado de pirrolidina (4a), (XI), (XVI), (XXV) ou qualquer intermediário tendo um grupo L^3 que é hidróxi, é reagido com um reagente de introdução de grupo de saída, tal como com um agente de halogenação, por exemplo, cloreto de fosforila ou similar, ou com um cloreto de arilsulfonila, por exemplo, com cloreto de tossila. O intermediário desse modo formado é, em seguida, reagido com um heterociclo que tem um nitrogênio no anel substituído por hidrogênio (isto é, N-H).

Compostos de fórmula (I) em que L é uma ligação direta e R^1 é um sistema de anel conectado à porção de pirrolidina por um átomo de carbono podem ser preparados construindo-se o anel a partir dos compostos de hidróxi. Isto pode ser feito no estágio de bloco de construção ou depois de reunir e/ou ciclizar os blocos de construção. Por exemplo, a função de hidróxi pode ser convertida em um grupo de saída, que por sua vez é substituído por um grupo ciano. Este grupo ciano, por sua vez, pode ser também convertido nos heterociclos desejados. Por exemplo, compostos em que um derivado de tetrazol é ligado através de um átomo de carbono do anel tetrazólico são convenientemente preparados construindo-se a porção de tetrazol diretamente sobre o precursor de anel de pirrolidina. Isto pode ser alcançado, por exemplo, condensando-se o grupo ciano desse modo introduzido seguido por reação com um reagente de azida semelhante à azida de sódio. Derivados de triazol podem da mesma forma ser construídos diretamente sobre o precursor de anel de nitrogênio, por exemplo, transformando-se o grupo hidróxi do precursor de anel de nitrogênio em um grupo azida seguido por uma reação de cicloadição 3 + 2 da azida obtida com um derivado de alcina adequado.

Tetrazóis estruturalmente diversos para uso nas reações acima para introduzir um grupo R^1 podem ser preparados reagindo-se compostos de nitrilo, comercialmente disponíveis com azida de sódio. Derivados de triazol podem ser preparados por reação de um composto de alcina com azida

de trimetilsilila. Compostos de alcina úteis são comercialmente disponíveis ou eles podem ser preparados, por exemplo, de acordo com a reação de Sonogashira, isto é, reação de uma alcina primária, um haleto de arila e trietilamina na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ e CuI como descrito, por exemplo, em

5 A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.*, 2003, 5, 1841-1844. O substituinte heterocíclico pode da mesma forma ser modificado quando ligado ao bloco de construção P2 antes ou depois do acoplamento do bloco de construção P2 aos outros blocos de construção.

Outras alternativas para a preparação de compostos em que L é uma ligação e R^1 é um heterociclo opcionalmente substituído podem ser encontradas, por exemplo, em WO 2004/072243.

Blocos de construção P2 em que L é um grupo de uretano (L é -O-C(=O)-NR^{4a}-) pode ser preparado reagindo-se (4a), (6a) ou seus análogos de ciclopentano, por exemplo, (5a), com fosgênio desse modo fornecendo o

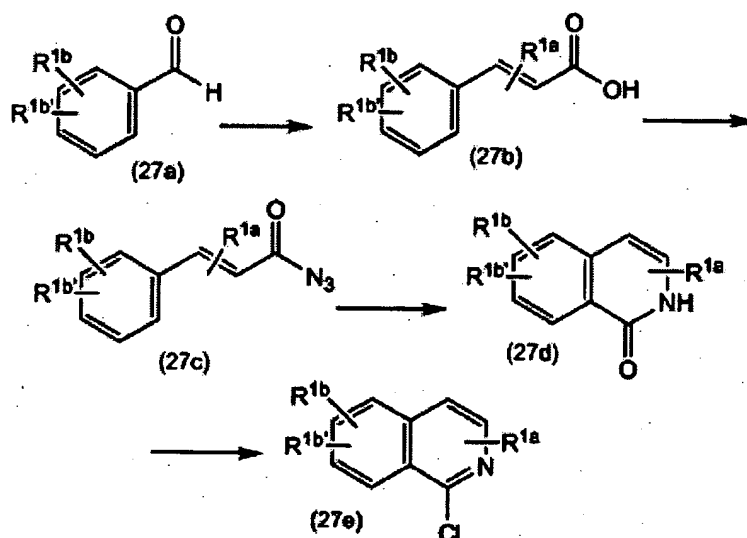
15 cloroformato correspondente que na reação com uma amina, $\text{R}^1\text{-NH}_2$, ou $\text{H-NR}^1\text{R}^{4a}$, fornece carbamatos, isto é, L é -OC(=O)NH- ou -OC(=O)NR^{4a}-, visto que a reação de álcoois (4a), (6a) ou (5a) com um agente de acilação, como um anidrido ácido ou haleto ácido, por exemplo, um cloreto ácido ($\text{R}^1\text{-C(=O)Cl}$), fornece ésteres, isto é, L é -O-C(=O)-. As reações do cloroformato

20 com a amina preferivelmente e o cloreto ácido com o álcool (4a), (6a) ou (5a) preferivelmente são conduzidas na presença de uma base tal como um carbonato de metal alcalino ou bicarbonato, por exemplo, bicarbonatos de sódio, ou uma trialkilamina, por exemplo, trietilamina.

Intermediários (4b), que são derivados de isoquinolina, podem

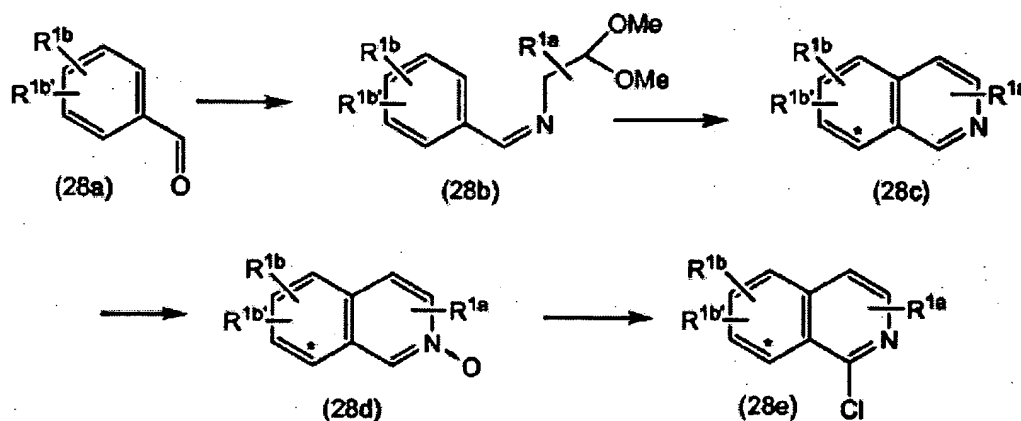
25 ser preparados empregando-se procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, US 2005/0143316 fornece diversos métodos para a síntese de isoquinolinas como intermediários de $\text{R}^1\text{-OH}$ ou $\text{R}^1\text{-LG}$. Metodologia para a síntese de tais isoquinolinas foi descrita por N. Briet e outros, *Tetrahedron*, 2002, 5761 e é mostrada abaixo, onde R^{1a} , R^{1b} e $\text{R}^{1b'}$ são substituintes na

30 porção de isoquinolina tendo os significados definidos aqui para os substituintes no grupo R^1 .



Derivados de ácido cinâmico (27b) são convertidos em 1-cloroisoquinolinas em um processo de três etapas. As cloroisoquinolinas resultantes podem ser subsequenteemente acopladas em derivados de hidroxipirrolidina, hidroxiciclopentano ou hidroxiciclopenteno como descrito aqui.

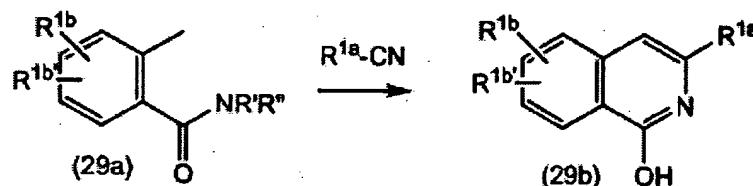
- 5 Em uma primeira etapa, o grupo carboxila no ácido cinâmico (27b) é ativado, por exemplo, através de tratamento com um cloroformato de C₁₋₆alquila (em particular, metila ou etila) na presença de uma base. Os anidridos misturados resultantes são tratados em seguida com azida de sódio produzindo a acila azida (27c). Vários outros métodos estão disponíveis para a formação
- 10 de acilazidas de ácidos carboxílicos, por exemplo, o ácido carboxílico pode ser tratado com difenilfosforilazida (DPPA) em um solvente aprótico tal como cloreto de metileno, na presença de uma base. Em uma próxima etapa, a acil azida (27c) é convertida em isoquinolonas correspondente (27d) aquecendo-se a acilazida em um solvente de alta ebulição tal como difeniléter. Os
- 15 derivados de ácido cinâmico de partida são comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos a partir dos benzaldeídos correspondentes (27a) por condensação direta com ácidos malônicos ou derivados destes, ou empregando-se uma reação de Wittig. As isoquinolonas intermediárias (27d) podem ser convertidas em 1-cloro-isoquinolinas correspondentes através de trata-
- 20 mento com um agente de halogenação tal como oxiclreto de fósforo.



Grupos R¹ que são isoquinolinas podem da mesma forma ser preparados seguindo os procedimentos preparados como descrito em K. Hirao, R. Tsuchiya, Y. Yano, H. Tsue, *Heterocycles* 42(1) 1996, 415-422.

Um método alternativo para a síntese do sistema de anel de isoquinolina é o procedimento de Pomeranz-Fritsh. Este método começa com a conversão de um derivado de benzaldeído (28a) em uma imina funcionalizada (28b), que é convertida em seguida em um sistema de anel de isoquinolina através de tratamento com ácido em temperatura elevada. Este método é particularmente útil para preparar os intermediários de isoquinolina que são substituídos na posição C8 indicada pelo asterisco. As isoquinolinas intermediárias (28c) podem ser convertidas nas 1-cloroquinolinas correspondentes (28e) em um processo de duas etapas. A primeira etapa compreende a formação de um N-óxido de isoquinolina (28d) através de tratamento de isoquinolina (28c) com um peróxido tal como ácido meta-cloroperbenzóico em um solvente apropriado tal como diclorometano. Intermediário (28d) é convertido à 1-cloroisoquinolina correspondente através de tratamento com um agente de halogenação tal como oxiclreto de fósforo.

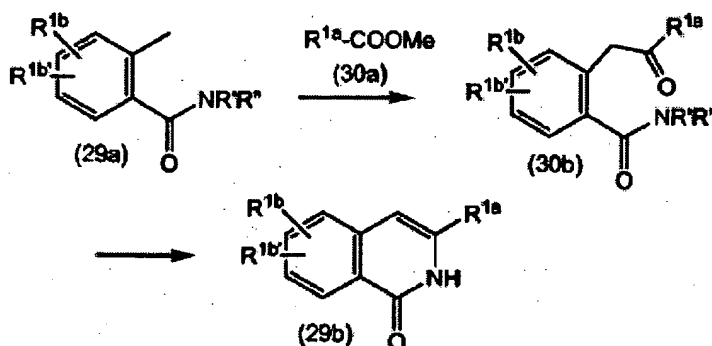
Outro método para a síntese do sistema de anel de isoquinolina é mostrado no esquema abaixo.



Neste processo, a forma de ânion do derivado de orto-alkilbenzamida (29a) é obtida através de tratamento com uma base forte tal

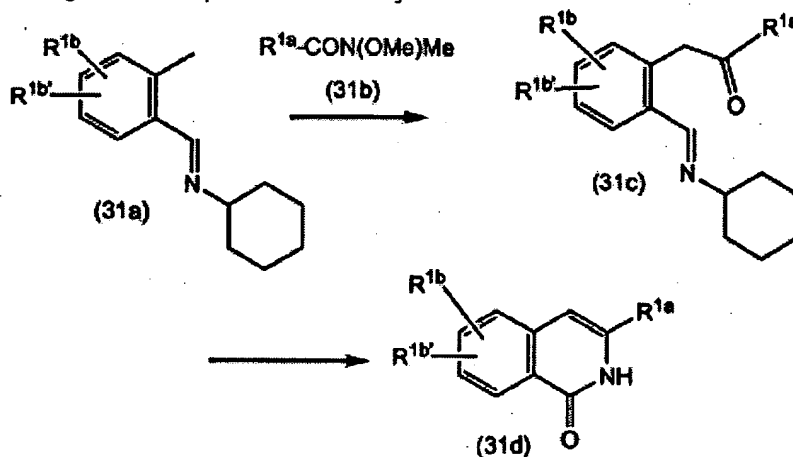
- como terc-butil lítio em um solvente tal como THF e é subsequente-mente condensado com um derivado de nitrilo, produzindo a isoquinolina (29b). O último pode ser convertido à 1-cloroisoquinolina correspondente pelos métodos descritos acima. R' e R'' em (29a) são grupos alquila, em particular grupos C₁₋₄alquila, por exemplo, metila ou etila.

Os esquemas seguintes mostram um método adicional para a síntese de isoquinolinas.



- Intermediário (29a) é desprotonado empregando-se uma base forte como descrito acima. R' e R'' são como especificados acima. O ânion intermediário resultante é condensado com um éster (30a), obtendo o intermediário de cetona (30b). Em uma reação subsequente, o último intermediário (30b) é reagido com amônia ou um sal de amônio, por exemplo, acetato de amônio, em temperatura elevada, resultando na formação de isoquinolina (29b).

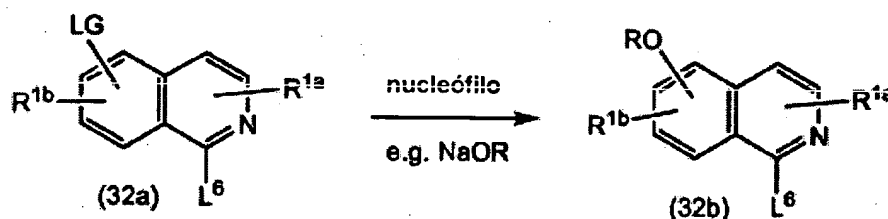
- Ainda um método adicional para a preparação de isoquinolinas é ilustrado no seguinte esquema de reação.



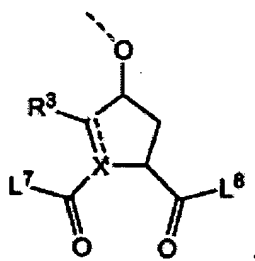
Na primeira etapa deste processo um derivado de orto-

alquilarilimina (31a) é submetido às condições de desprotonação (por exemplo, sec-butil lítio, THF) e o ânion resultante é condensado com um derivado de ácido carboxílico ativado tal como uma amida de Weinreb (31b). A ceto imina resultante (31c) é convertida à isoquinolina (31d) por condensação com acetato de amônio em temperaturas elevadas. As isoquinolinas desse modo obtidas podem ser convertidas na 1-cloroisoquinolinas correspondentes pelos métodos descritos aqui.

As isoquinolinas descritas aqui, como tal ou incorporadas sobre as porções de hidroxipirrolidina, hidrox ciclopentano ou hidrox ciclopentano nos compostos de fórmula (I) ou em quaisquer dos intermediários mencionados aqui, podem ser também funcionalizadas. Um exemplo de tal funcionalização é ilustrada aqui abaixo.

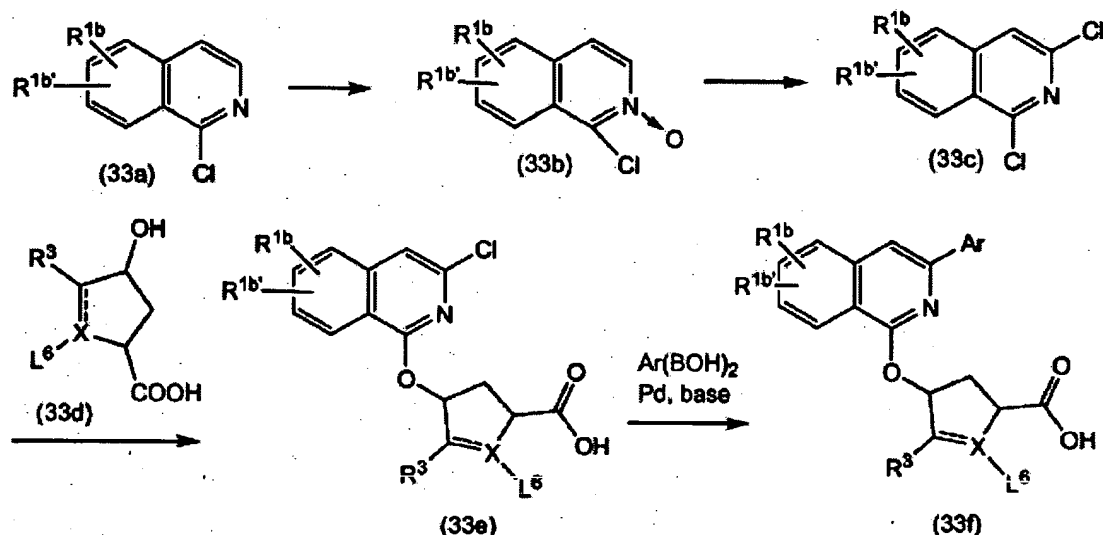


O esquema acima mostra a conversão de um 1-cloro-6-flúor-isoquinolina à porção de 1-cloro-6-C₁₋₆alcóxi-isoquinolina correspondente (32b), através de tratamento de (32a) com um alcóxido de sódio ou potássio em um solvente de álcool do qual o alcóxido é derivado. L⁶ no esquema anterior representa halo ou um grupo



R representa C₁₋₆alquila e LG é um grupo de saída. Em uma modalidade, LG é flúor. L⁷ e L⁸ representam vários substituintes que podem ser ligados nestas posições da porção P2, em particular grupos tal como OL⁵ ou L⁸ podem ser um grupo P1 e L⁷ um grupo P3, ou L⁷ e L⁸ tomados levados podem formar o restante do sistema de anel macrocíclico dos compostos de fórmula (I).

- O esquema seguinte fornece um exemplo para a modificação de isoquinolinas por reações de Suzuki. Estes acoplamentos podem ser empregados para funcionalizar uma isoquinolina em cada posição do sistema de anel contanto que o referido anel fornecido seja adequadamente ativado ou funcionalizado, como por exemplo com cloro.



- Esta seqüência começa com 1-cloroisoquinolina (33a) que no tratamento com um peróxido tal como ácido metacloroperbenzóico é convertido ao N-óxido correspondente (33b). O último intermediário é convertido ao 1,3-dicloro-isoquinolina correspondente (33c) através de tratamento com um agente de halogenação, por exemplo, oxicloreto de fósforo. Intermediário (33c) pode ser acoplado com um intermediário (33d), em que L⁶ é um grupo PG onde X é N, ou L⁶ é um grupo -COOPG² onde X é C, empregando-se métodos descritos aqui para introduzir grupos -L-R¹, para fornecer o intermediário (33e). Intermediário (33e) é derivatizado empregando-se um acoplamento de Suzuki com um ácido aril borônico, na presença de um catalisador de paládio e uma base, em um solvente tal como THF, tolueno ou um solvente aprótico dipolar tal como DMF, para fornecer o intermediário de C3-arilisoquinolina (15f). Ácidos heteroarilborônicos podem da mesma forma ser empregados neste processo de acoplamento para fornecer C3-heteroarilisoquinolinas.

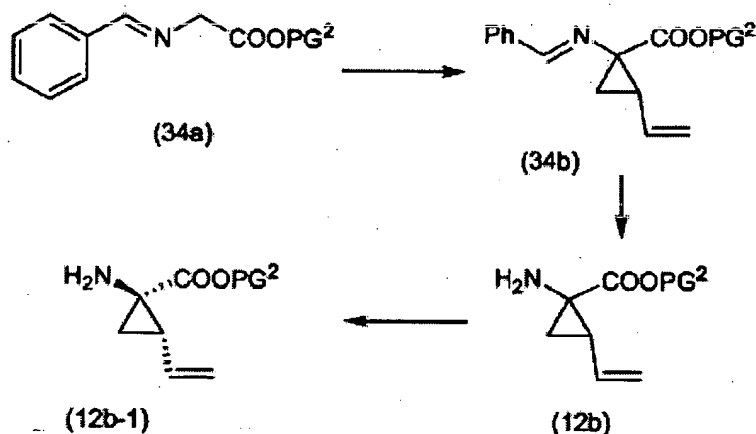
Acoplamentos de Suzuki de sistemas de isoquinolinas com grupos arila ou heteroarila podem da mesma forma ser empregados em um es-

tágio de síntese recente na preparação de compostos de fórmula (I). Os sistemas de anel de isoquinolina podem da mesma forma ser funcionalizados empregando-se outras reações catalisadas de paládio, tais como acoplamientos de Heck, Sonogashira ou Stille como ilustrado, por exemplo, em US 2005/1043316.

Síntese de Blocos de Construção P1

O aminoácido de ciclopropano empregado na preparação do fragmento de P1 está comercialmente disponível ou pode ser preparado empregando-se procedimentos conhecidos na técnica.

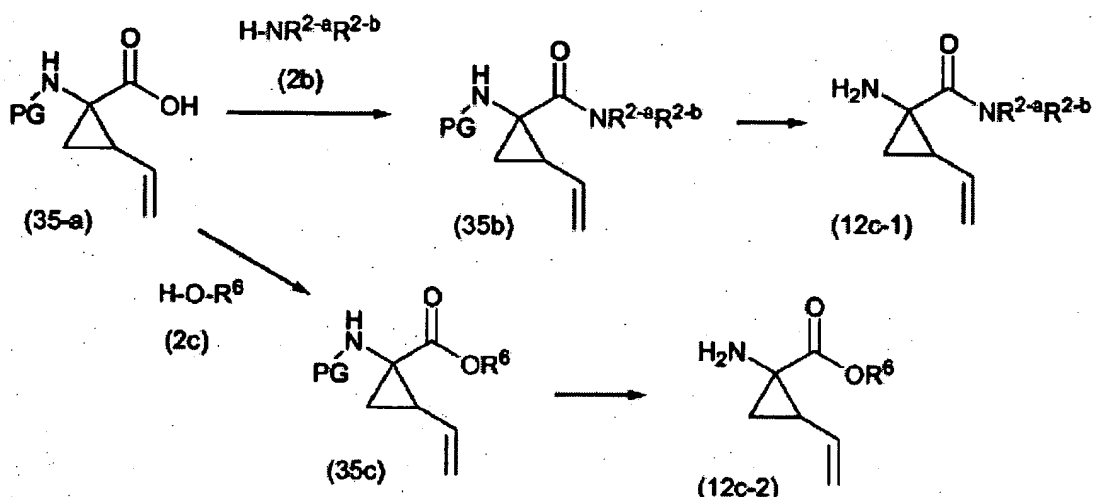
Em particular, o éster de amino-vinil-ciclopropil etila (12b) pode ser obtido de acordo com o procedimento descrito em WO 00/09543 ou como ilustrado no esquema seguinte, em que PG^2 é um grupo protetor de carboxila como especificado acima:



Tratamento de imina comercialmente disponível ou facilmente obtível (34a) com 1,4-dialo-buteno na presença de uma base produz (34b), o qual depois da hidrólise produz aminoácido de ciclopropila (12b), tendo o substituinte de alila syn para o grupo carboxila. Resolução da mistura enantiomérica (12b) resulta em (12b-1). A resolução é realizada empregando-se os procedimentos conhecidos na técnica tal como separação enzimática; cristalização com um ácido quiral; ou derivatização química; ou através de cromatografia de coluna quiral. Intermediários (12b) ou (12b-1) podem ser acoplados aos derivados de prolina apropriados como descrito acima.

Introdução de um grupo N-protetor PG e remoção de PG^2 resulta

em aminoácidos de ciclopipila (35s) são convertidos nas amidas (12c-1) ou ésteres (12c-2), que são subgrupos dos intermediários (12c), como esboçado no esquema de reação seguinte, em que R^{2a} , R^{2b} e PG são como especificados acima.



- 5 A reação de (35a) com amina (2b) é um procedimento de formação de amida. A reação similar com (2c) é uma reação de formação de éster. Ambas podem ser realizadas seguindo os procedimentos descritos acima. Esta reação produz intermediários (35b) ou (35c) dos quais o grupo protetor de amino é removido por métodos padrões tais como aqueles descritos acima. Isto, por sua vez, resulta no intermediário desejado (12c-1). Materiais de partida (35a) pode ser preparado dos intermediários supracitados (12b) introduzindo-se primeiro um grupo protetor de N PG e remoção subsequente do grupo PG².
- 10

- 15 Em uma modalidade, a reação de (35a) com (2b) é feita através de tratamento do aminoácido com um agente de acoplamento, por exemplo, N,N'-carbonildiimidazol (CDI) ou similares, em um solvente semelhante a THF seguido por reação com (2b) na presença de uma base tal como 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU). Alternativamente, o aminoácido pode ser tratado com (2b) na presença de uma base semelhante a diisopropil-etilamina seguido através de tratamento com um agente de acoplamento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio (comercialmente disponível como PyBOP[®]) para realizar a introdução do grupo sulfonamida.
- 20

Intermediários (12c-1) ou (12c-2) por sua vez, podem ser acoplados aos derivados de prolina apropriados como descrito acima.

Blocos de construção P1 para a preparação de compostos de acordo com fórmula geral (I) em que R^2 é $-OR^5$ ou $-NR^{4a}R^{4b}$ podem ser preparados reagindo-se aminoácido (35a) com o álcool ou amina apropriada respectivamente sob as condições padrões para formação de éster ou amida.

Síntese dos Blocos de Construção P3

Os blocos de construção P3 estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com metodologias conhecidas por alguém versado na técnica.

O acoplamento do bloco de construção P3 apropriado às porções P2-P ou P2 foram descritos acima. O acoplamento de um bloco de construção P3 às porções de P1 ou P1-P2 pode ser alcançados por formação de uma ligação dupla, tal como uma síntese de Wittig ou preferivelmente por uma reação de metátese de olefina como descrito aqui acima.

Compostos de fórmula (I) podem ser convertidos um ao outro seguindo reações de transformação de grupo funcional conhecidas na técnica. Por exemplo, grupos amino podem ser grupos nitro, N-alquilados reduzidos em grupos amino, um átomo de halo pode ser trocado por outro halo.

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos às formas de N-óxido correspondentes seguindo os procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. A referida reação de N-oxidação pode geralmente ser realizada reagindo-se o material de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino terroso ou metal alcalino, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender ácidos de peróxi tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilidroperóxidos, por e-

xemplo, hidro-peróxido de terc-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano e misturas de tais solventes.

5 Formas isoméricas estereoquimicamente puras dos compostos de fórmula (I) podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Diastereômeros podem ser separados por métodos físicos tais como técnicas cromatográficas e cristalização seletivas, por exemplo, distribuição contracorrente, cromatografia líquida e similares.

10 Os compostos de fórmula (I) podem ser obtidos como misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separadas uma da outra seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de fórmula (I), que são suficientemente básicos ou ácidos podem ser convertidos nas formas de sal diastereoméricas correspondentes por reação
15 com um ácido quiral adequado, respectivamente base quiral. As referidas formas de sal diastereoméricas são subsequente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionária e os enantiômeros são liberados disto por álcali ou ácido. Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve cromatografia
20 líquida, em particular, cromatografia líquida empregando-se uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem da mesma forma ser derivadas de formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um
25 estereoisômero específico é desejado, o referido composto pode ser sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos podem vantajosamente empregar materiais de partida enantiomericamente puros.

Em um outro aspecto, a presente invenção relaciona uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente
30 eficaz de um composto de fórmula (I) como especificado aqui, ou um composto de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como especificado aqui, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Uma quantidade

terapeuticamente eficaz neste contexto é uma quantidade suficiente para profilaticamente agir contra, estabilizar ou reduzir a infecção viral, e em particular, infecção viral por HCV, em indivíduos infectados ou indivíduos estando em risco de ser infectados. Em ainda um outro aspecto, esta invenção se refere a um processo de preparar uma composição farmacêutica como especificado aqui, que compreende misturar intimamente um veículo farmacêuticamente aceitável com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), como especificado aqui, ou de um composto de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como especificado aqui.

Portanto, os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo destes podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas, pode ser citado todas as composições normalmente empregadas para fármacos sistemicamente administrados. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente em forma de sal de adição ou complexo de metal, quando o ingrediente ativo é combinado em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, particularmente, para administração oralmente, retalmente, percutaneamente ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem oral, quaisquer dos meios farmacêuticos habituais podem ser empregados tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de unidade de dosagem mais vantajosas, caso em que os veículos farmacêuticos sólidos são empregados obviamente. Para composições parenterais, o veí-

culo compreenderá normalmente água estéril, pelo menos em grande parte, entretanto outros ingredientes, por exemplo, para ajudar a solubilidade, podem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma

5. mistura de solução salina e de glicose. Suspensões injetáveis podem da mesma forma ser preparadas caso em que veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Da mesma forma incluídos são preparações de forma sólida que são pretendidas ser convertidas, logo antes do uso, em preparações de forma líquida. Nas composições

10 adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende uma agente de realce de penetração e/ou um agente de umectação adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, cujos aditivos não introduzem um efeito danoso significativo na pele.

15 Os compostos da presente invenção podem da mesma forma ser administrados por inalação oral ou insuflação por meios de métodos e formulações empregadas na técnica para administração por este meio. Desse modo, em geral, os compostos da presente invenção podem ser administrados aos pulmões na forma de uma solução, de uma suspensão ou de um

20 pó seco, uma solução sendo preferida. Qualquer sistema desenvolvido para a liberação de soluções, suspensões ou pós secos por insuflação ou inalação oral é adequado para a administração dos compostos presentes.

Desse modo, a presente invenção da mesma forma fornece uma composição farmacêutica adaptada para administração por inalação ou insu-

25 flação através da boca que compreende um composto de fórmula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável. Preferivelmente, os compostos da presente invenção são administrados por inalação de uma solução em doses nebulizadas ou aerossolizadas.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêu-

30 ticas acima mencionadas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária quando aqui empregada refere-se às unidades fisicamente discretas ade-

quadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico exigido. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, supositórios, pacotes de pó, pastilhas, soluções injetáveis ou suspensões e similares, e múltiplos segregados destes.

Os compostos de fórmula (I) mostram propriedades antivirais. Infecções virais e suas doenças associadas tratáveis empregando-se os compostos e métodos da presente invenção incluem aquelas infecções trazidas por HCV e outros *flaviviruses* patogênicos tais como febre amarela, febre de Dengue (tipos 1-4), encefalite de St. Louis, encefalite japonesa, encefalite do Vale de Murray, vírus do Nilo Ocidental e vírus de Kunjin. As doenças associadas com HCV incluem fibrose de fígado progressiva, inflamação e necrose que levam à cirrose, doença do fígado em estágio terminal, e HCC; e para os outros *flaviruses* patogênicos as doenças incluem febre amarela, febre de dengue, febre hemorrágica e encefalite. Vários compostos desta invenção são, além disso, ativos contra cepas mutadas de HCV. Adicionalmente, muitos compostos desta invenção mostram um perfil farmacocinético favorável e têm propriedades atrativas em termos de biodisponibilidade, incluindo uma meia-vida aceitável, AUC (área sob a curva) e valores de pico e fenômenos desfavoráveis deficientes tais como começo rápido insuficiente e retenção de tecido.

A atividade antiviral *in vitro* contra HCV dos compostos de fórmula (I) foi testada em um sistema de replicon de HCV celular com base em Lohmann e outros (1999) *Science* 285 : 110-113, com as modificações adicionais descritas por Krieger e outros (2001) *Journal of Virology* 75 : 4614-4624, que é também exemplificada na seção de exemplos. Este modelo, enquanto não um modelo de infecção completo para HCV, é aceito amplamente como o modelo mais robusto e eficiente de replicação de RNA de HCV autônomo atualmente disponível. Compostos que exibem atividade anti-HCV neste modelo celular são considerados como candidatos para outro

desenvolvimento no tratamento de infecções por HCV em mamíferos. Será apreciado que é importante distinguir entre compostos que especificamente interferem com funções de HCV daqueles que mostram efeitos citotóxicos ou citostáticos no modelo de réplicon de HCV, e como uma consequência causa uma diminuição em RNA de HCV ou concentração de enzima repórter ligada. Ensaio 5 são conhecidos no campo para a avaliação de citotoxicidade celular com base, por exemplo, na atividade de enzimas mitocondriais empregando-se tinturas de oxirredução fluorogênicos tal como resazurina. Além disso, contra-avaliações celulares existem para a avaliação da inibição não seletiva de atividade de gene repórter ligada, tal como vaga-lume luciferase. Tipos de célula apropriados podem ser equipados por transfecção estável com um gene repórter de luciferase cuja expressão é dependente de um promotor de gene constitutivamente ativo, e tais células podem ser empregadas como uma contra-avaliação para eliminar inibidores não seletivos.

15 Devido às suas propriedades antivirais, particularmente suas propriedades anti-HCV, os compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo destes, seus pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas, são úteis no tratamento de indivíduos que experimentam uma infecção viral, particularmente uma infecção por HCV, e para a profilaxia destas infecções. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais homeotérmicos infectados com vírus, em particular, *flaviviruses* tal como HCV.

25 Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo destes podem, portanto, ser empregados como medicamentos. O referido uso como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração sistêmica em indivíduos infectados virais ou em indivíduos suscetíveis às infecções virais de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com a infecção viral, em particular, a infecção por HCV.

30 A presente invenção, da mesma forma, se refere ao uso dos compostos presentes ou qualquer subgrupo destes na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecções virais, particu-

larmente infecção por HCV.

A presente invenção, além disso, se refere a um método de tratar um animal homeotérmico infectado por um vírus, ou estando em risco de infecção por um vírus, em particular, por HCV, o referido método compreendendo a administração de uma quantidade antiviralmente eficaz de um composto de fórmula (I), como especificado aqui, ou de um composto de quaisquer dos subgrupos de compostos de fórmula (I), como especificado aqui.

Da mesma forma, a combinação de composto anti-HCV previamente conhecido, tal como, por exemplo, interferon- α (IFN- α), interferon- α peguillado e/ou ribavirina e um composto de fórmula (I) pode ser empregada como um medicamento em uma terapia de combinação. O termo "terapia de combinação" se refere a um produto que contém (a) um composto de fórmula (I) obrigatório, e (b) opcionalmente outro composto anti-HCV, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de infecções por HCV, em particular, no tratamento de infecções com HCV.

Compostos anti-HCV abrangem agentes selecionados de um inibidor de HCV polimerase, um inibidor de HCV protease, um inibidor de outro alvo no ciclo de vida de HCV, e agente imunomodulador, um agente antiviral e combinações destes.

Inibidores HCV polimerase incluem, mas não são limitados a, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 e R-1479.

Inibidores de HCV proteases (inibidores de NS2-NS3 e inibidores de NS3-NS4A) incluem, mas não são limitados aos compostos de WO02/18369 (veja, por exemplo, pág. 273, linhas 9-22 e pág. 274, linha 4 na pág. 276, linha 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034, e SCH-6. Outros agentes que podem ser empregados são aqueles descritos em WO-98/17679, WO00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO 2005073195 (Medivir) e agentes estruturalmente similares.

Inibidores de outros alvos no ciclo de vida de HCV, incluindo

NS3 helicase; inibidores de metaloprotease; inibidores de oligonucleotídeo anti-sentido, tais como ISIS-14803, AVI-4065 e similares; siRNA's tal como SIRPLEX-140-N e similares; RNA em grampo de cabelo curto codificado por vetor (shRNA); DNAzimas; ribozimas específicas de HCV tal como heptazima, RPI.13919 e similares; inibidores de entrada tais como HepeX-C, HuMax-HepC e similares; inibidores de alfa-glicosidase tais como celgosivir, UT-231B e similares; KPE-02003002; e BIVN 401.

Agentes imunomoduladores incluem, mas não são limitados a; compostos de isoforma de interferon recombinante e natural, incluindo α -interferon, β -interferon, γ -interferon, ω -interferon e similares, tais como Intron A[®], Roferon-A[®], Canferon-A300[®], Advaferon[®], Infergen[®], Humoferon[®], Sumiferon MP[®], Alfaferone[®], IFN-beta[®], Feron[®] e similares; compostos de interferon derivatizado (peguilado) de polietileno glicol, tais como PEG interferon- α -2a (Pegasys[®]), PEG interferon- α -2b (PEG-Intron[®]), IFN- α -con1 peguilado e similares; formulações de longa ação e derivatizações de compostos de interferon tais como interferon albuferon α fundido por albumina e similares; compostos que estimulam a síntese de interferon em células, tais como resiquimod e similares; interleucinas; compostos que realçam o desenvolvimento de resposta de célula T auxiliares tipo 1, tais como SCV-07 e similares; agonistas de receptor semelhante a TOLL tal como CpG-10101 (actilon), isatoribina e similares; timosina α -1; ANA-245; a ANA-246; cloridrato de histamina; propagermânio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticorpos, tais como civacir, XTL-6865 e similares; e vacinas profiláticas e terapêuticas tais como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 e similares.

Outros agentes antivirais incluem, mas não estão limitados a, ribavirina, amantadina, virmidina, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; taribavirina; inibidores de entrada de ribossoma interno; inibidores virais de amplo espectro, tal como inibidores de IMPDH (por exemplo, compostos de US5.807.876, US6.498.178, US6.344.465, US6.054.472, WO97/40028, WO98/40381, WO00/56331, e ácido micofenólico e derivados destes, e incluindo, mas não limitados a VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148, e/ou VX-944); ou combinações de quaisquer dos acima.

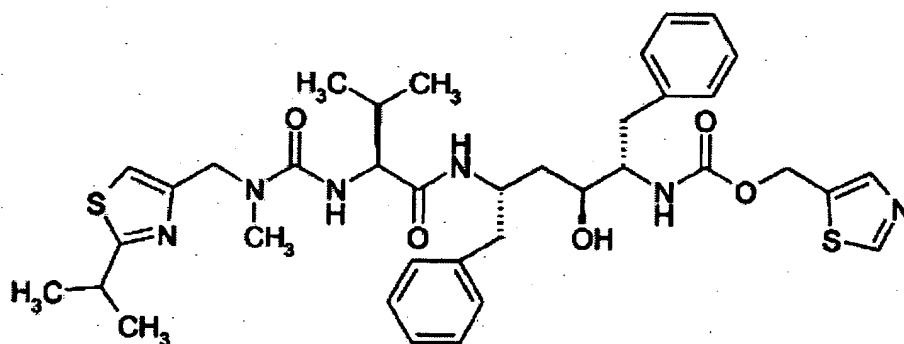
Desse modo, para combater ou tratar infecções por HCV, os compostos de fórmula (I) podem ser co-administrados em combinação com, por exemplo, interferon- α (IFN- α), interferon- α peguilado e/ou ribavirina, bem como terapêuticos baseados em anticorpos-alvo contra epítomos de HCV, RNA interferente pequeno (Si RNA), ribozimas, DNazimas, RNA antisentido, antagonistas de molécula pequena de, por exemplo, NS3 protease, NS3 helicase e NS5B polimerase.

Conseqüentemente, a presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste como definido acima para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com vírus de HCV, em que o referido medicamento é empregado em uma terapia de combinação, a referida terapia de combinação preferivelmente compreendendo um composto de fórmula (I) e outro composto inibidor de HCV, por exemplo, (peguilado) IFN- α e/ou ribavirina.

Em ainda outro aspecto é fornecido combinações de um composto de fórmula (I) como especificado aqui e um composto anti-HIV. O último preferivelmente são aqueles inibidores de HIV que têm um efeito positivo sobre o metabolismo de fármaco e/ou farmacocinéticos que melhoram a biodisponibilidade. Um exemplo de um tal inibidor de HIV é ritonavir.

Como tal, a presente invenção também fornece uma combinação que compreende (a) um inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e (b) ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

O composto ritonavir, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e métodos para sua preparação são descritos em WO 94/14436. Para formas de dosagem preferidas de ritonavir, veja US 6.037.157, e os documentos citados nisso : US 5.484.801, US 08/402.690, e WO 95/07696 e WO 95/09614. Ritonavir tem a fórmula seguinte:



- Em uma outra modalidade, a combinação que compreende (a) um inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e (b) ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; também compreende um composto anti-HCV adicional selecionado dos compostos como descrito aqui.

- Em uma modalidade da presente invenção, é fornecido um processo para preparar uma combinação como descrito aqui, compreendendo a etapa de combinar um inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Uma modalidade alternativa desta invenção fornece um processo em que a combinação compreende um ou mais agentes adicionais como descrito aqui.

- As combinações da presente invenção podem ser empregadas como medicamentos. O referido uso como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração sistêmica a indivíduos infectados por HCV de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com HCV e outros flavi e pestiviruses patogênicos. Por conseguinte, as combinações da presente invenção podem ser empregadas na fabricação de um medicamento útil para tratar, prevenir ou combater infecção ou doença associada com infecção por HCV em um mamífero, em particular para tratar condições associadas com HCV e outros flavi e pestivírus patogênicos.

- Em uma modalidade da presente invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em particular, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende (a) uma quantidade terapêuticamente

eficaz de um inibidor de NS3/4a protease de HCV da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, (b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de ritonavir ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e (c) um excipiente farmacêuticamente aceitável. Opcionalmente, a composição farmacêutica também compreende um agente adicional selecionado de um inibidor de HCV polimerase, um inibidor de HCV protease, um inibidor de outro alvo no ciclo de vida de HCV, e agente imunomodulador, um agente antiviral, e combinações destes.

As composições podem ser formuladas em formas de dosagem farmacêutica adequadas tais como as formas de dosagem descritas acima. Cada um dos ingredientes ativos pode ser formulado separadamente e as formulações podem ser co-administradas ou uma formulação que contém ambos e se desejado outros ingredientes ativos podem ser fornecidos.

Quando empregado aqui, o termo "composição" é pretendido abranger um produto que compreende os ingredientes especificados, bem como qualquer produto que resulta, diretamente ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados.

Em uma modalidade, as combinações fornecidas aqui podem da mesma forma ser formuladas como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial na terapia de HIV. Em um tal caso, o composto de fórmula geral (I) ou qualquer subgrupo deste, é formulado em uma composição farmacêutica contendo outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis, e ritonavir é formulado separadamente em uma composição farmacêutica que contém outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Convenientemente, estas duas composições farmacêuticas separadas podem ser parte de um *kit* para uso simultâneo, separado ou seqüencial.

Desse modo, os componentes individuais da combinação da presente invenção podem ser administrados separadamente em tempos diferentes durante o curso de terapia ou simultaneamente em formas de combinação dividida ou única. A presente invenção, portanto, deve ser entendida como abrangente de todos os tais regimes de tratamento simultâneo ou revezado e o termo "administrar" deve ser interpretado desta maneira. Em

uma modalidade preferida, as formas de dosagem separadas são administradas simultaneamente aproximadamente.

Em uma modalidade, a combinação da presente invenção contém uma quantidade de ritonavir, ou um sal farmaceuticamente deste, que é
5 suficiente para melhorar clinicamente a biodisponibilidade do inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) relativo à biodisponibilidade quando o referido inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) é administrado sozinho.

Em outra modalidade, a combinação da presente invenção contém uma quantidade de ritonavir, ou um sal farmaceuticamente aceitável
10 deste, que é suficiente para aumentar pelo menos uma das variáveis farmacocinéticas do inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) selecionado de $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{ss} , AUC em 12 horas, ou AUC em 24 horas, relativo à referida pelo menos uma variável farmacocinética quando o inibidor de
15 NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) é administrado sozinho.

Uma outra modalidade se refere a um método para melhorar a biodisponibilidade de um inibidor de NS3/4a protease de HCV compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade de tal melhoria uma combinação como definido aqui, compreendendo uma quantidade terapêutica-
20 mente eficaz de cada componente da referida combinação.

Em uma outra modalidade, a invenção se refere ao uso de ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável, como um melhorador de pelo menos uma das variáveis farmacocinéticas de um inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) selecionado de $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{ss} , AUC a 12 ho-
25 ras, ou AUC em 24 horas; com a condição que o referido uso não seja praticado no corpo humano ou animal.

O termo "indivíduo" quando empregado aqui se refere a um animal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um humano que foi o objeto de tratamento, observação ou experiência.

30 A biodisponibilidade é definida como a fração de circulação sistêmica de alcance de dose administrada, $t_{1/2}$ representa a meia-vida ou tempo levado para a concentração de plasma cair para a metade de seu valor

original. C_{ss} é a concentração em estado fixo, isto é, a concentração em que a taxa de consumo de fármaco se iguala a taxa de eliminação. C_{min} é definida como a concentração mais baixa (mínima) medida durante o intervalo da dosagem. C_{max} , representa a concentração mais alta (máxima) medida durante o intervalo de dosagem. AUC é definida como a área sob curva de concentração-tempo de plasma durante um período definido de tempo.

As combinações desta invenção podem ser administradas em humanos em faixas de dosagem específicas para cada componente compreendido nas referidas combinações. Os componentes compreendidos nas referidas combinações podem ser administrados juntos ou separadamente. Os inibidores de NS3/4a protease de fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste, e ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, podem ter níveis de dosagem da ordem de 0,02 a 5,0 gramas por dia.

Quando o inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) e ritonavir são administrados em combinação, a relação em peso do inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) para ritonavir está adequadamente na faixa de cerca de 40:1 a cerca de 1:15, ou de cerca de 30:1 a cerca de 1:15, ou de cerca de 15:1 a cerca de 1:15, tipicamente de cerca de 10:1 a cerca de 1:10, e mais tipicamente de cerca de 8:1 a cerca de 1:8. Da mesma forma úteis são relações em peso dos inibidores de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) para ritonavir que varia de cerca de 6:1 a cerca de 1:6, ou de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou de cerca de 3:1 a cerca de 1:3, ou de cerca de 2:1 a cerca de 1:2, ou de cerca de 1,5:1 a cerca de 1:1,5. Em um aspecto, a quantidade em peso dos inibidores de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) é igual a ou maior que aquela de ritonavir, em que a relação em peso do inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) para ritonavir está adequadamente na faixa de cerca de 1:1 a cerca de 15:1, tipicamente de cerca de 1:1 a cerca de 10:1, e mais tipicamente de cerca de 1:1 a cerca de 8:1. Da mesma forma úteis são relações em peso do inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) para ritonavir que varia de cerca de 1:1 a cerca de 6:1, ou de cerca de 1:1 a cerca de 5:1, ou de cerca de 1:1 a cerca de 4:1, ou de cerca de 3:2 a cerca de 3:1, ou de cerca de 1:1 a cerca de 2:1

ou de cerca de 1:1 a cerca de 1,5:1.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" quando empregado aqui significa que a quantidade do composto ativo ou componente ou agente farmacêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal em um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo buscado, na luz da presente invenção, por um investigador, veterinário, doutor médico ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da doença a ser tratada. Visto que a presente invenção se refere às combinações que compreendem dois ou mais agentes, a "quantidade terapeuticamente eficaz" é aquela quantidade dos agentes tomados juntos de forma que o efeito combinado elicie a resposta biológica ou medicinal desejada. Por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição que compreende (a) o composto de fórmula (I) e (b) ritonavir, seria a quantidade do composto de fórmula (I) e a quantidade de ritonavir que quando tomada junto tem um efeito combinado que é terapeuticamente eficaz.

Em geral, é considerado que uma quantidade diária eficaz antiviral seria de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, mais preferivelmente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose exigida como duas, três, quatro ou mais subdoses em intervalos apropriados ao longo do dia. As referidas subdoses podem ser formuladas como formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo 1 a 1000 mg, e em particular 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

A dosagem exata e frequência de administração dependem do composto particular de fórmula (I) empregado, da condição particular a ser tratada, da gravidade da condição a ser tratada, da idade, peso, sexo, extensão do distúrbio e condição física geral do paciente particular bem como outro medicamento que o indivíduo pode estar tomando, como é bem conhecido por aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que a referida quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. As faixas de quantidade diária eficazes mencionadas aqui anteriormente são, portanto,

apenas normas.

De acordo com uma modalidade, o Inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) e ritonavir podem ser co-administrados uma ou duas vezes por dia, preferivelmente oralmente, em que a quantidade dos compostos de fórmula (I) por dose é de cerca de 1 a cerca de 2500 mg, e a quantidade de ritonavir por dose é de 1 a cerca de 2500 mg. Em outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 50 a cerca de 1500 mg do composto de fórmula (I) e de cerca de 50 a cerca de 1500 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 100 a cerca de 1000 mg do composto de fórmula (I) e de cerca de 100 a cerca de 800 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 150 a cerca de 800 mg do composto de fórmula (I) e de cerca de 100 a cerca de 600 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 200 a cerca de 600 mg do composto de fórmula (I) e de cerca de 100 a cerca de 400 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 200 a cerca de 600 mg do composto de fórmula (I) e de cerca de 20 a cerca de 300 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 100 a cerca de 400 mg do composto de fórmula (I) e de cerca de 40 a cerca de 100 mg de ritonavir.

Combinações exemplares do composto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosagem de uma vez ou duas vezes diárias incluem 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, e 1200/1200. Outras combinações exemplares do composto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosagem de uma vez ou duas vezes diárias incluem 1200/400, 800/400, 600/400, 400/200, 600/200, 600/100, 500/100, 400/50, 300/50, e 200/50.

Em uma modalidade da presente invenção, é fornecido um artigo de fabricação que compreende uma composição eficaz para tratar uma infecção por HCV ou inibir a NS3 protease de HCV; e material de empacotamento compreendendo um rótulo que indica que a composição pode ser empregada para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C; em que a composição compreende um composto da fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste ou a combinação como descrito aqui.

Outra modalidade da presente invenção relaciona um *kit* ou recipiente que compreende um composto da fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste, ou uma combinação de acordo com a invenção que combina um inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e ritonavir ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, em uma quantidade eficaz para uso como um padrão ou reagente em um teste ou ensaio para determinar a capacidade dos farmacêuticos potenciais de inibir NS3/4a protease de HCV, crescimento de HCV, ou ambos. Este aspecto da invenção pode encontrar seu uso em programas de pesquisa farmacêutica.

Os compostos e combinações da presente invenção podem ser empregados em ensaios de alvo-analisado de alto rendimento tais como aqueles para medir a eficácia da referida combinação no tratamento do HCV.

Exemplos

Os seguintes exemplos estão destinados a ilustrar a presente invenção e não a limitá-la a eles.

Exemplo 1

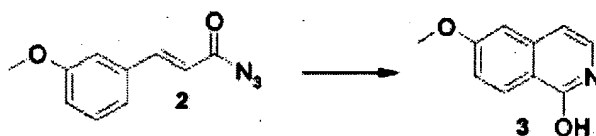
Síntese de 1,3-dicloro-6-metoxiisoquinolina (6)

Etapas A



Trietilamina (80,5 mL, 578 mmols) foi adicionada a 0°C sob nitrogênio a uma suspensão de ácido 3-metoxicinâmico 1 (49,90 g, 280 mmols) em acetona (225 mL). Depois de 10 minutos a 0°C, etilclorofornato (46,50 g, 429 mmols) foi adicionado em gotas ao mesmo tempo que a temperatura foi mantida a 0°C. Depois de 1 hora a 0°C, uma solução de azida de sódio (27,56 g, 424 mmols) em água (200 mL) foi adicionada lentamente, em seguida a mistura de reação foi permitida aquecer até TA. Depois de 16 horas, a mistura de reação foi derramada em água (500 mL) e a acetona foi evaporada. O resíduo foi extraído com tolueno para produzir uma solução de 2, que foi empregada como tal na próxima etapa.

Etapa B



A solução de tolueno da etapa anterior foi adicionada em gotas a uma solução aquecida de difenilmetano (340 mL) e tributilamina (150 mL) a 190°C. O tolueno foi destilado imediatamente por meio de um Dean-stark. Depois da adição completa, em temperatura de reação foi elevada a 210°C durante 2 horas. Depois de resfriar, o produto precipitado foi coletado por filtração, lavado com heptano para produzir 49,1 g (29%) do produto-alvo 3 como um pó branco: $m/z = 176$ ($M+H$)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 8,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,5 Hz 1H), 6,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Etapa C

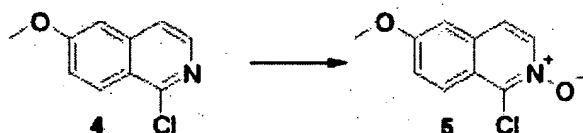


O oxiclreto de fósforo (25 mL) foi adicionado lentamente a 3 (10,00 g, 57 mmols) e esta mistura foi aquecida em refluxo suave durante 3 horas. Depois da conclusão da reação, o oxiclreto de fósforo foi evaporado.

O resíduo foi derramado em água gelada (40 mL) e o pH foi ajustado em 10 com uma solução de NaOH em água (50% em P/P). A mistura foi extraída com CHCl_3 , lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (CH_2Cl_2), para produzir

5 8,42 g (76%) do produto-alvo 4 como um sólido amarelo: $m/z = 194$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H -RMN (CDCl_3): 8,21 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 8,18 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,28 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H); 7,06 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

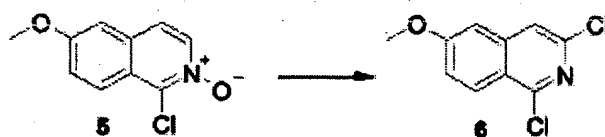
Etapa D



10 Ácido metacloroperbenzóico (6,41 g, 28,6 mmols) foi adicionado em pequenas porções a 0°C a uma solução de 4 (2,70 g, 13,9 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL). Depois de 30 minutos a 0°C, a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante 12 horas. Em seguida, a mistura de reação foi dividida entre 1N de NaOH e CH_2Cl_2 e sucessivamente lavada

15 com NaOH 1N e salmoura. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para proporcionar 1,89 g (64%) do produto-alvo 5 como um sólido laranja: $m/z = 209,9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Etapa E



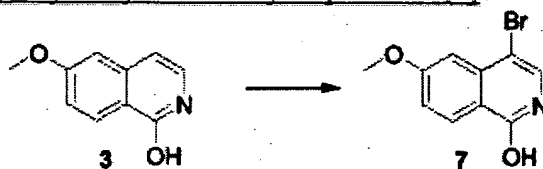
Uma solução de 5 (1,86 g, 8,86 mmols) em oxiclreto de fósforo

20 (18 mL) foi aquecida em refluxo durante 3 horas. Em seguida, oxiclreto de fósforo foi evaporado em vácuo. O resíduo foi derramado em água gelada (50 mL) e o pH foi ajustado em 10 com 50% em P/P de NaOH em água. A mistura foi extraída com CHCl_3 , a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. O material bruto foi purificado por

25 cromatografia de coluna (CH_2Cl_2), para proporcionar 350 mg (17%) do produto-alvo 6 como um sólido amarelo: $m/z = 227,9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H -RMN (CDCl_3):

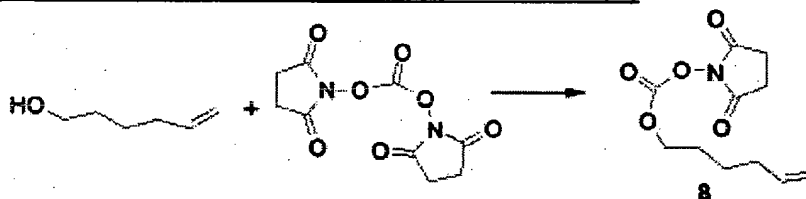
8,16 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H). 6,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Síntese de 4-bromo-1-hidróxi-6-metoxiisquinolina (7)



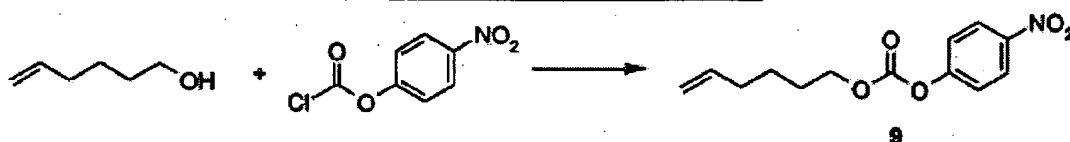
N-bromossuccinimida (2,33 g, 14,3 mmols) foi adicionada a uma
 5 solução de 3 (2,06 g, 11,8 mmols) em DMF (40 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, DMF foi e-
 vaporada e CH_2Cl_2 foi adicionado ao resíduo. Esta suspensão foi aquecida a
 45°C durante 15 minutos. O sólido branco foi filtrado e lavado com éter de
 isopropila, para produzir 2,07 g (69%) do produto-alvo 7: $m/z = 253,7$
 10 $(\text{M}+\text{H})^+$; ^1H RMN ($\text{DMSO } d_6$): 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,52 (s, 1H), 7,17 (dd,
 $J = 8,8$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Síntese de *O*-(hex-5-enil)-*O*-(succinimidil)carbonato (8)



Uma mistura de hex-5-enol (5,00 g, 49,9 mmols), carbonato de
 dissuccinimidila (13,08 g, 51,1 mmols) e trietilamina (6,50 g, 64,2 mmols) em
 15 CH_2Cl_2 (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. De-
 pois da conclusão, a mistura de reação foi derramada em gelo, a camada
 orgânica foi lavada com água, secada (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para
 proporcionar 10,25 g (85%) de 8 como um óleo incolor. $m/z = 242$ $(\text{M}+\text{H})^+$;
 ^1H RMN (CDCl_3): 5,82-5,73 (m, 1H), 5,07-4,96 (m, 2H), 4,33 (t, $J = 6,3$ Hz,
 20 6,6 Hz, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,56-1,47 (m,
 2H).

Síntese de *O*-(hex-5-enil)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato (9)



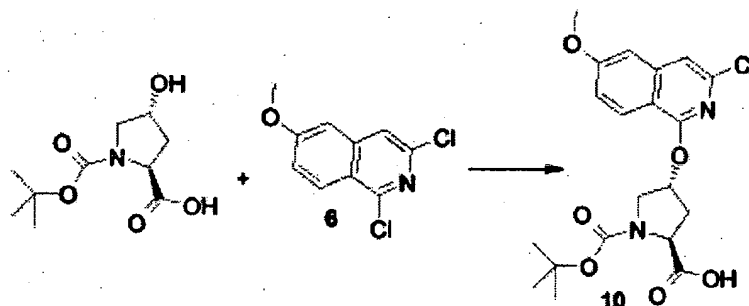
Em uma solução agitada de hex-5-enol (0,50 g, 5,0 mmols) em

piridina (1,2 mL, 15 mmols) e diclorometano (20 mL) a 0°C, foi adicionado cloroformato de 4-nitrofenol (1,1 g, 5,5 mmols) em uma porção. Depois de agitar durante 1,5 hora em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (10 mL) e lavada sucessivamente com 10% de ácido cítrico aquoso (3 x 15 mL) e bicarbonato de sódio saturado aquoso (3 x 15 mL), em seguida secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia *instantânea* (gradiente AcOEt/hexanos, 10:90 a 15:85) produziu 0,97 g (73%) do produto-alvo 9 como um óleo amarelo leve: ¹H RMN (CDCl₃ a 298 K) 8,28 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

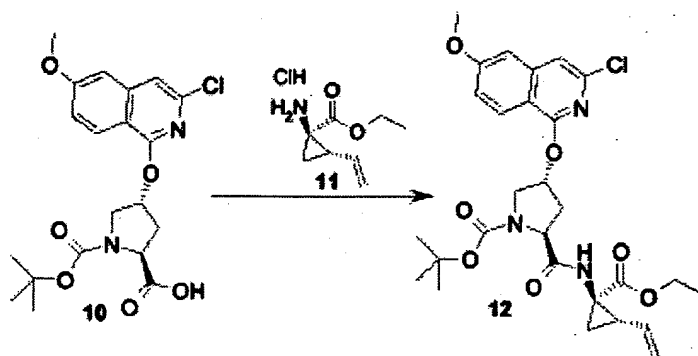
Exemplo 2:

Síntese de Ácido 17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-ilóxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (16)

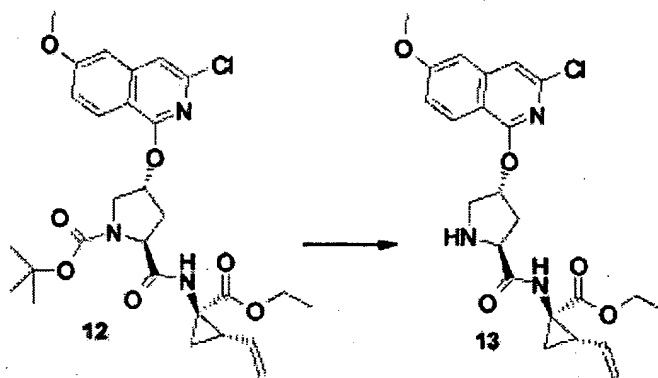
Etapa A



Em uma solução de Boc-hidroxirolina (760 mg, 3,29 mmols) em DMSO (50 mL) foi adicionado *terc*-butóxido de potássio (1,11 g, 9,87 mmols). A solução foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 1 hora. Em seguida, 1,3-dicloro-6-metoxiisoquinolina 6 (750 mg, 3,29 mmols) foi adicionado. Depois de 12 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi extinguida com água gelada, acidificada em pH 4 com HCl diluído, extraída com EtOAc, secada (Na₂SO₄), filtrada e evaporada para produzir 1,39 g (90%) do produto-alvo 10 como um sólido: *m/z* = 242 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃): 8,10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80-5,67 (br s, 1H), 4,45 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); 3,80-3,90 (br s, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H); 1,5 (s, 9H).

Etapa B

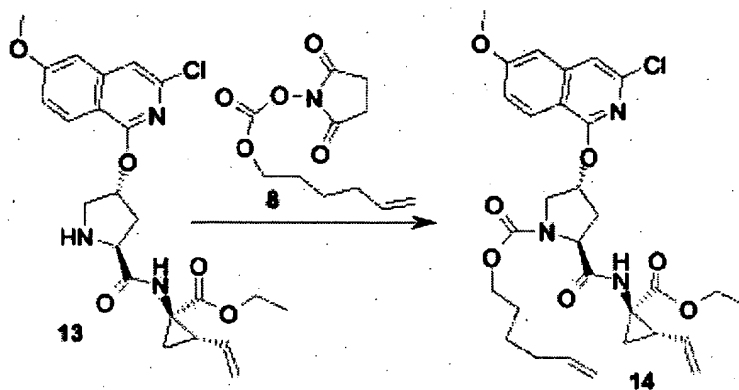
Uma mistura de 10 (1,25 g, 2,96 mmols), cloridrato de éster de etila de ácido 1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico 11 (526 mg, 2,96 mmols), HATU (1,12 g, 2,96 mmols) e DIPEA (955 mg, 7,39 mmols) em DMF (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio durante 12 horas. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com diclorometano e sucessivamente lavada com NaHCO₃ aquoso e água. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para proporcionar 1,5 g (90%) do produto-alvo 12 como uma espuma amarela: $m/z = 561$ (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃): 8,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,80-5,67 (m, 1H), 5,29 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,45-4,50 (br s, 1H), 4,1-4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,8-3,9 (br s, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,50-2,20 (m, 7H), 1,50 (s, 9H).

Etapa C

Uma solução de 12 (3,0 g, 5,36 mmols) em TFA-DCM 1:2 (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, a mis-

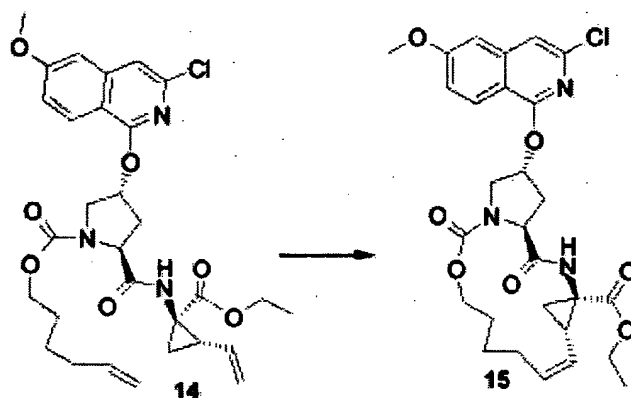
tura de reação foi co-evaporada com tolueno (3,0 mL) até a secura para produzir o produto-alvo 13 (> 95% puro por HPLC): $m/z = 460$ (M+H)⁺.

Etapa D



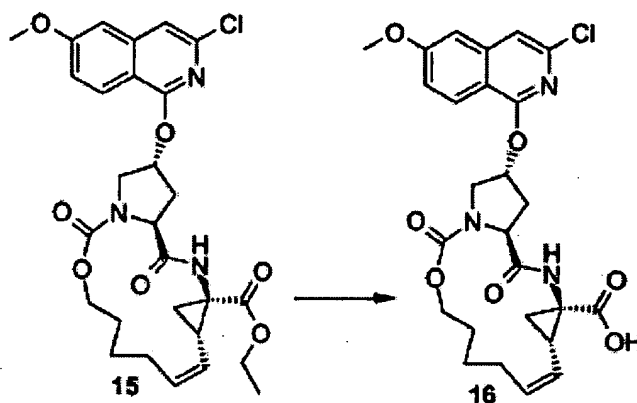
- Bicarbonato de sódio (2,7 g, 32 mmols) foi adicionado a uma
 5 solução de 13 (1,5 g, 3,26 mmols) em CH₂Cl₂ (50 mL). Em seguida, trietila-
 mina (681 μL, 4,89 mmols) e composto 8 (1,08 g, 4,24 mmols) foi adiciona-
 do. A mistura de reação foi agitada durante 12 horas em temperatura ambi-
 ente, em seguida filtrada. A mistura de reação foi dividida entre água e
 CH₂Cl₂, secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por
 10 cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5) para produzir 1,73 g
 (90%) do produto-alvo 14: $m/z = 587$ (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃): 8,10 (d, $J =$
 9,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98
 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,81-5,62 (m, 2H), 5,56 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J =$
 1,3 Hz, 17,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 1,5$ Hz, 10,4 Hz, 1H), 5,00-4,86 (m, 3H),
 15 4,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,48-3,37 (m, 1H),
 3,10-3,00 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,10 (dd, $J = 8,6$ Hz,
 17,4 Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 7,1$ Hz, 14,4 Hz, 2H), 1,88 (dd, $J = 5,6$ Hz, 8,1 Hz,
 1H); 1,57-1,46 (m, 3H); 1,35-1,18 (m, 5H).

Etapa E



O Composto 14 (1,73 g, 2,95 mmols) foi dissolvido em dicloroetano seco degaseificado (1 L), borbulhado com nitrogênio. Em seguida, catalisador de Hoveyda-Grubbs (1ª geração) (355 mg, 20% em mol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 20 horas sob nitrogênio. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada por evaporação giratória. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂/EtOAc, 90:10) para produzir 530 mg (32%) do composto alvo 15 como um sólido bege: $m/z = 559$ (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃): 8,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,1 (br s, 1H), 5,76 - 5,67 (m, 1H), 5,6 - 5,57 (bs, 1H), 5,45 (d t, $J = 1,0$ Hz, 10,0 Hz, 1H), 4,4 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,2 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,9 (s, 3H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,8-3,9 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,5-2,7 (m, 3H), 2,15-2,3 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 3H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,4-1,45 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

15 Etapa F

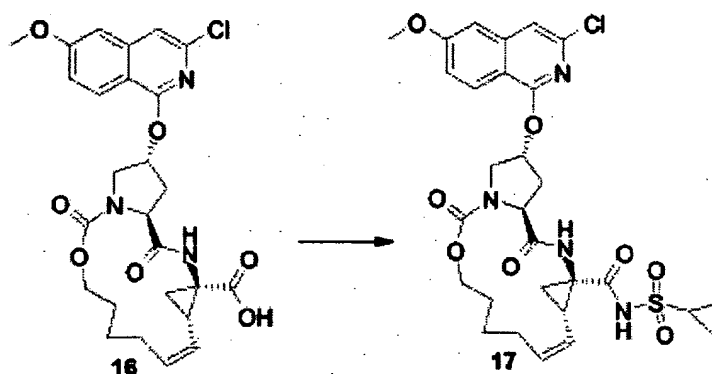


Hidróxido de lítio (307 mg, 7,17 mmols) em água (3 mL) foi adicionado a uma solução de 15 (200 mg, 0,358 mmol) em THF (10 mL) e me-

tanol (2 mL). Depois de 48 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água e acidificada em pH 3 com uma solução de 1N de HCl, extraída com AcOEt, secada (Na_2SO_4), e evaporada. O sólido obtido foi triturado com éter para produzir 160 mg (84%) do produto-alvo 16 como um sólido branco $m/z = 530$ ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H RMN (CDCl_3): 8,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (bs, 1H), 5,90 - 5,83 (bs, 1H), 5,71 (dd, $J = 8,0$ Hz, 17,9 Hz, 1H), 5,18 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 7,3$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,62 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,59-2,22 (m, 4H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,89 (dd, $J = 5,8$ Hz, $J = 8,6$ Hz, 1H), 1,70 (dd, $J = 6,1$ Hz, 9,8 Hz, 1H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 2H).

Exemplo 3:

Síntese de *N*-[17-(3-cloro-6-metoxiisoquinolin-1-ilóxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (17)



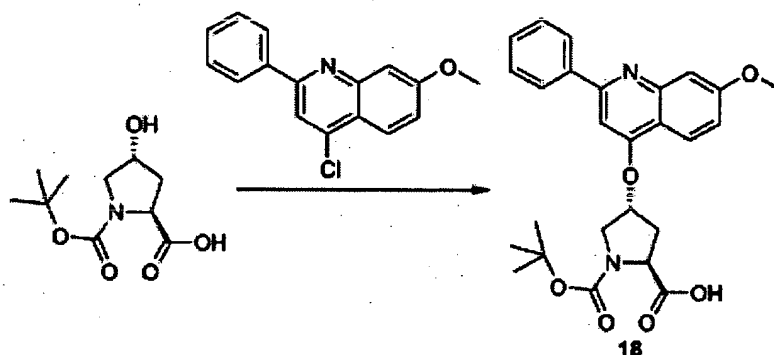
Uma solução de 16 (120 mg, 0,23 mmol) e carbonildiimidazol (44 mg, 0,27 mmol) em THF seco (25 mL) foi refluxada durante 3 horas sob nitrogênio. Opcionalmente, o derivado de azalactona, se desejado, pode ser isolado. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e ciclopropilsulfonamida (33 mg, 0,27 mmol) e DBU (52 mg, 0,34 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 50°C durante 24 horas, em seguida arrefecida em temperatura ambiente e dividida entre água e CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas foram secadas (MgSO_4), filtradas, e o solvente foi evaporado. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 95:05) para produzir um sólido que foi tri-

turado sucessivamente em água, filtrado, secado, triturado em éter e secado novamente sob alto vácuo para produzir 23 mg (16%) do produto do título 17 como um pó branco: $m/z = 530$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃): 8,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,25 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H); 7,39 - 7,30 (bs, 1H); 5,90 - 5,83 (bs, 1H); 5,71 (dd, $J = 8,0$ Hz, 17,9 Hz, 1H); 5,18 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 7,3$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,62 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H); 2,59-2,22 (m, 4H); 2,01-1,90 (m, 1H), 1,89 (dd, $J = 5,8$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 1,70 (dd, $J = 6,1$ Hz, 9,8 Hz, 1H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,75-0,76 (m, 7H).

10 Exemplo 4:

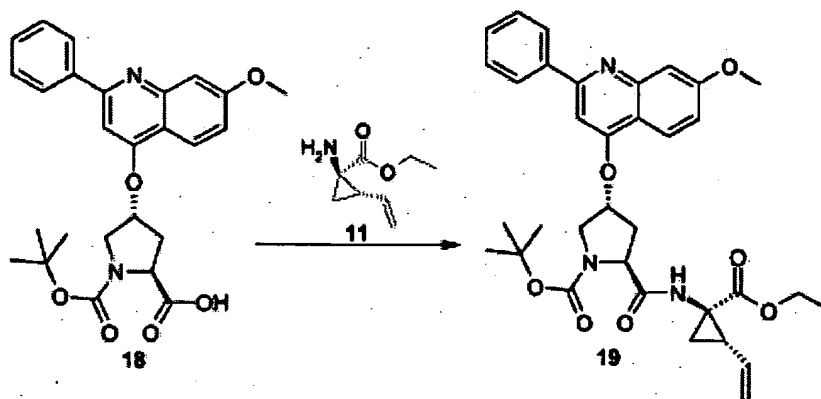
Síntese de Ácido 17-(7-metóxi-2-fenilquinolin-4-ilóxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (22)

Etapa A



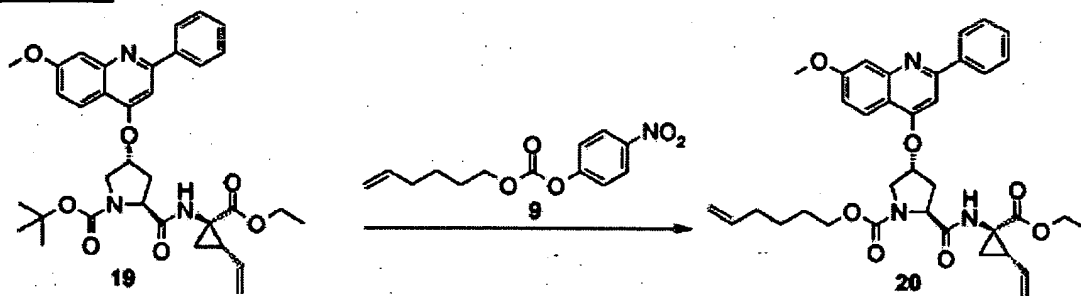
Em uma solução agitada de *N*-Boc-hidroxiprolina (3,9 g, 16,9 mmols) em DMSO (90 mL) foi adicionado *tert*-butóxido de potássio (4,5 g, 40,1 mmols). Depois de 1 hora, 4-cloro-2-fenil-7-metoxiquinolina (4,5 g, 16,7 mmols) foi adicionado e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. Em seguida, a mistura foi diluída com água (180 mL), lavada com acetato de etila (30 mL) e neutralizada com 1N de HCl. O sólido foi filtrado, lavado com água e secado para produzir 4,65g do produto-alvo 18. $m/z = 464,2$ ($M+H$)⁺.

Etapa B



- Em uma solução de éster de etila de ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (11, 41 mg, 0,26 mmol), 18 (11 mg, 0,22 mmol), HA-TU (204 mg, 0,54 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado DIPEA (187 μ L, 1,08 mmol). Depois de agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, dicloro-
- 5 metano (4 mL) foi adicionado. A solução foi lavada sucessivamente com NaHCO_3 aquoso (sat) e com duas porções de água. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada para produzir o produto do título 19: $m/z = 602,2$ ($M+H$)⁺.

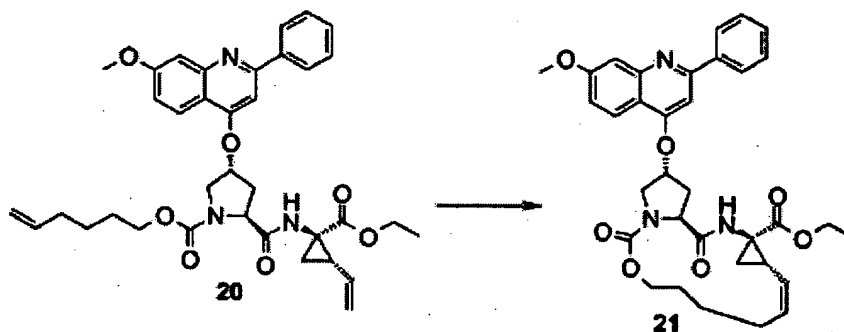
Etapa C



- Em uma solução de 19 (0,36 g, 0,60 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado a 0°C ácido trifluoroacético em uma porção. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos e 40 minutos adicionais em temperatura ambiente, em seguida concentrada a partir de tolueno (3 x 15 mL) para produzir uma espuma esbranquiçada. A este resíduo foi adicionada
- 15 uma solução de 9 (0,175 g, 0,66 mmol) em diclorometano (10 mL) seguido por diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,8 mmol) e em seguida refluxada durante 48 horas. A mistura de reação foi em seguida concentrada e re-dissolvida em diclorometano (15 mL) e diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,8 mmol), em seguida refluxada durante outras 48 horas. A solução marron-clara resultante

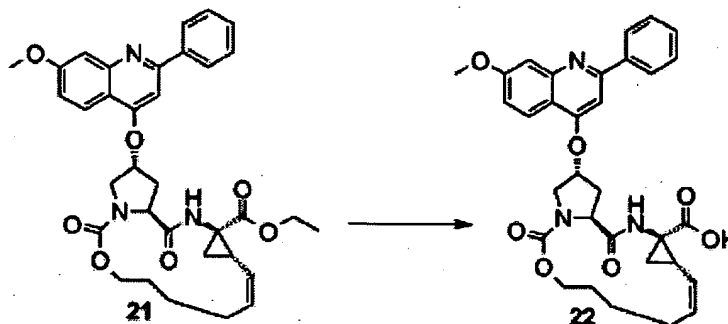
foi em seguida diluída com diclorometano (15 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado aq. (3 x 20 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. A purificação por cromatografia *instantânea* (gradiente AcOEt/Hexanos 40:60 a 50:50) produziu 240 mg (63%) do produto-alvo 20 como um óleo incolor: m/z = 628 (M+H)⁺.

Etapa D



Uma solução do dialceno 20 (0,24 g, 0,38 mmol) em dicloroetano (240 mL) foi sucessivamente desgaseificada 3 vezes com nitrogênio seguido uma vez por com argônio, em seguida Hoveyda-Grubbs 1^a. geração (0,016 g, 0,07 eq) foi adicionado e a mistura de reação foi desgaseificada mais duas vezes com argônio, em seguida, refluxada sob argônio durante 16 horas. A mistura de reação foi em seguida permitida arrefecer em temperatura ambiente, descontaminante de catalisador foi adicionado (0,13 g) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. A mistura foi em seguida filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia *instantânea* (gradiente AcOEt/Hexanos 40:60 a 50:50) para produzir 150 mg (67%) do produto-alvo 21 como um sólido incolor.

Etapa E

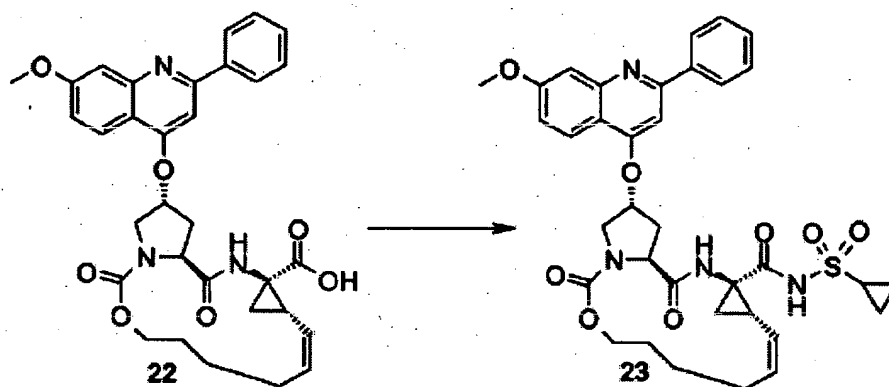


1M de hidróxido de lítio (3 mL) foi adicionado em temperatura ambiente a uma solução do éster de etila 21 (0,15 g, 0,25 mmol) em 1:1 de

- dioxano-metanol (6 mL). Depois de 2 horas, metanol (1 mL) foi adicionado à suspensão semelhante a gel, e a solução resultante foi agitada durante um adicional de 24 horas. A mistura de reação foi em seguida acidificada empregando-se ácido acético (0,5 mL), concentrada sob pressão reduzida. O
- 5 resíduo foi purificado por cromatografia *instantânea* (AcOEt/MeOH, 92:8 + 0,5% de AcOH) para produzir 110 mg (76%) do composto alvo 22 como um sólido incolor: $m/z = 572$ (M+H)⁺.

Exemplo 5:

- Síntese de *N*-[17-(7-metóxi-2-fenilquinolin-4-ilóxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (23)
- 10

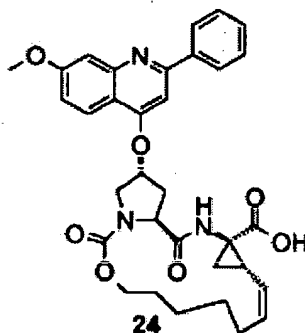


- Em uma suspensão agitada do ácido 22 (0,041 g, 0,072 mmol) em 3:1 de diclorometano-dimetilformamida (1,2 mL) foi adicionado *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida x HCl (0,027 g, 0,143 mmol) em que uma
- 15 solução foi obtida. A mistura de reação foi agitada 10 minutos, depois dos quais 4-(dimetilamino)piridina (0,009 g, 0,072 mmol) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada outros 40 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, uma solução do ciclopropilsulfonamida, preparada como descrito em WO03/053349, (0,035 g, 0,287 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-
- 20 eno (0,043 ml, 0,287 mmol) foi adicionada e o tubo foi selado e em seguida colocado no microondas a 100°C durante 40 minutos. A mistura de reação foi em seguida dividida entre acetato de etila (20 mL), 1 M de ácido clorídrico aq. e salmoura. A camada orgânica foi agrupada com a camada orgânica de outra batelada a partir de 0,062 g, 0,108 mmol do ácido tratado similar como
- 25 acima. A solução resultante foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada so-

bre sílica. O resíduo foi purificado por cromatografia *instantânea* (gradiente AcOEt:tolueno 50:50 a 100:0 + 0,5% de AcOH seguido por AcOEt/MeOH, 9:1). Frações apropriadas foram concentradas e também purificadas em HPLC Preparativa (Coluna: ACE 5 C8, 100 x 21,2 mm, ACE-122-1020) empregando-se fluxo = 15 mL/minuto, gradiente 55% de metanol/5% de acetonitrilo em 10 mM de acetato de amônio aq. a 90% de metanol em 10 minutos. Frações apropriadas foram concentradas, redissolvidas em metanol, concentradas e liofilizadas durante a noite para obter um sólido esbranquiçado. Finalmente, este material foi submetido a cromatografia de coluna (AcOEt/tolueno, 1:1), para produzir 39 mg (32%) do produto-alvo 23 como um pó branco: $m/z = 675$ (M+H)⁺. ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): 6,4, 6,5, 22,8, 24,0, 25,3, 28,0, 31,3, 33,4, 37,4, 43,0, 53,8, 56,2, 58,2, 63,7, 76,1, 98,9, 108,3, 115,4, 118,8, 123,3, 126,0, 127,4, 128,0, 128,9, 129,3, 129,6, 130,3, 131,2, 139,8, 151,4, 154,5, 158,5, 160,5, 161,6, 169,9, 175,6.

15 Exemplo 6:

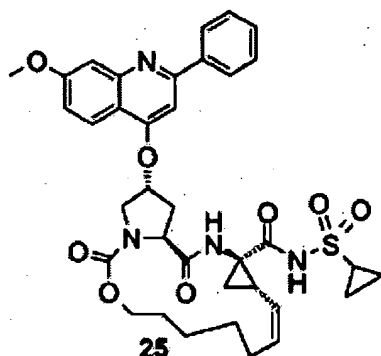
Síntese de ácido 18-(7-metóxi-2-fenilquinolin-4-ilóxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-14-oxatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (24)



O composto do título 24 foi sintetizado a partir do intermediário 19 e *O*-(hept-6-enil)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato seguindo o mesmo procedimento (etapas C-E) descrito para a síntese de ácido 17-(7-metóxi-2-fenilquinolin-4-ilóxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (22): $m/z = 586$ (M+H)⁺.

Exemplo 7:

Síntese *N*-[18-(7-metóxi-2-fenilquinolin-4-ilóxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-14-oxatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (25)

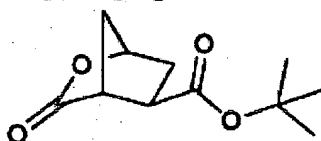


O composto do título 25 foi sintetizado a partir do composto 24 seguindo o mesmo procedimento descrito para a síntese de *N*-[17-(7-metóxi-2-fenilquinolin-4-ilóxi)-2,14-dioxo-3,15-diaza-13-oxatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (23):

5 $m/z = 689 (M+H)^+$.

Exemplo 8:

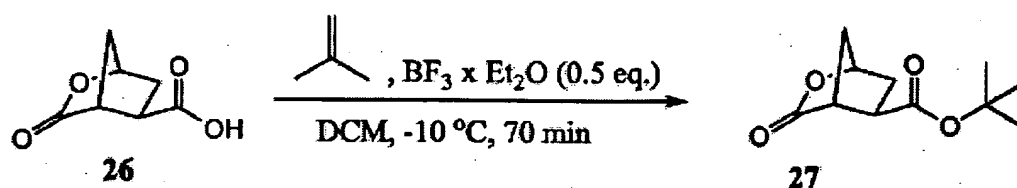
Síntese de Éster de *tert*-butila de ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (27).



DMAP (14 mg, 0,115 mmol) e Boc₂O (252 mg, 1,44 mmol) foi
10 adicionado a uma solução agitada de 26 (180 mg, 1,15 mmol) em 2 mL de CH₂Cl₂ sob atmosfera de argônio inerte a 0°C. A reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna *instantânea* (gradiente de tolueno/acetato de etila 15:1, 9:1, 6:1, 4:1,
15 2:1), que produziu o composto do título (124 mg, 51%) como cristais brancos.

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

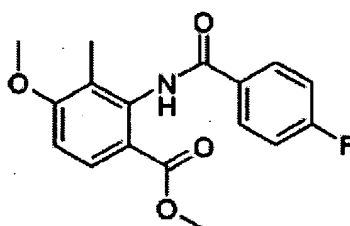
20 Método Alternativo para a Preparação do Composto 27



O Composto 26 (13,9 g, 89 mmols) foi dissolvido em diclorometano (200 ml) e em seguida resfriado a aproximadamente -10°C sob nitrogênio. Isobutileno foi em seguida borbulhado na solução até que o volume total tivesse aumentado a aproximadamente 250 ml, que produziu uma "solução turva". $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (5,6 ml, 44,5 mmols, 0,5 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi mantida a aproximadamente -10°C sob nitrogênio. Depois de 10 minutos, uma solução clara foi obtida. A reação foi monitorada por TLC (EtOAc-tolueno 3:2 acidificada com algumas gotas de ácido acético e hexano-EtOAc 4:1, manchando com solução de permanganato básica). Aos 70 minutos, apenas traços do composto 26 permaneceram e NaHCO_3 saturado aq. (200 ml) foi adicionado à mistura de reação, que foi em seguida agitada vigorosamente durante 10 minutos. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (3 x 200 ml) e salmoura (1 x 150 ml), em seguida secada com sulfito de sódio, filtrada e concentrada em um óleo que contém pequenas gotículas. Na adição de hexano ao resíduo, o produto precipitou-se. Adição de mais hexano e aquecimento em refluxo produziu uma solução clara da qual o produto cristalizou. Os cristais foram coletados por filtração e lavados com hexano (rt), em seguida secados a ar durante 72 horas produzindo agulhas incolores (12,45 g, 58,7 mmols, 66% da primeira colheita)

20 Exemplo 9:

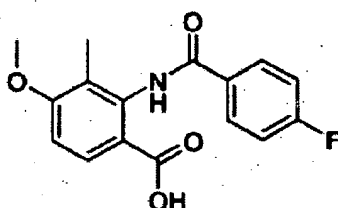
Síntese de uma quinazolina como um bloco de construção P2
 Éster de metila de ácido 2-(4-flúor-benzoilamino)-4-metóxi-3-metil-benzóico (28)



Ácido 4-fluorobenzóico (700 mg, 5 mmols) foi dissolvido em di-

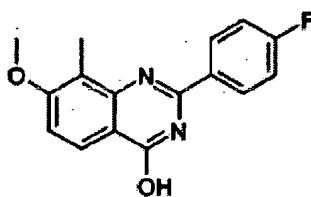
- clorometano (20 ml) e piridina (2 ml). Éster de metila de ácido 2-amino-4-metóxi-3-metil-benzóico (878 mg, 4,5 mmols) foi adicionado e a mistura foi refluxada durante 5 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada, filtrada e evaporada e o resíduo
- 5 proporcionado foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, eluído com éter-pentano 1:1, que produziu composto do título puro (870 mg, 61%). MS ($M+H^+$) 318.

Ácido 2-(4-flúor-benzoilamino)-4-metóxi-3-metil-benzóico (29) [0552]EMI



- LiOH (1M, 4 mL) foi adicionado a uma solução de éster de metila
- 10 de ácido 2-(4-flúor-benzoilamino)-4-metóxi-3-metil-benzóico (28) (870 mg, 2,7 mmols), em tetraidrofurano (15 ml), água (7,5 ml) e metanol (7,5 ml). A mistura foi aquecida a 50°C durante 4 horas. Água (30 ml) foi em seguida adicionada e o volume reduzido pela metade. Acidificação com ácido acético seguida por filtração produziu composto do título puro (830 mg, 100%). MS
- 15 ($M+H^+$) 304.

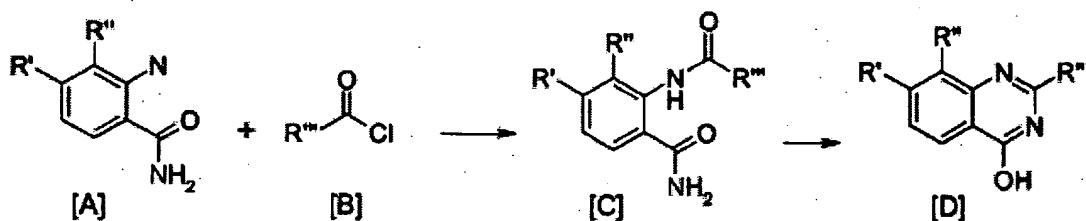
2-(4-Fluoro-fenil)-7-metóxi-8-metil-quinazolin-4-ol (30)



- Ácido 2-(4-flúor-benzoilamino)-4-metóxi-3-metil-benzóico (29) (830 mg, 2,7 mmols) foi aquecido a 150°C em formamida (20 ml) durante 4 horas. A formamida em excesso foi removida por destilação. Água foi adicionada e o produto precipitado foi filtrado para produzir o composto do título
- 20 puro (642 mg, 83%). MS ($M+H^+$) 285.

Exemplo 10:

Procedimento geral para a preparação de quinazolin-4-óis substituídos

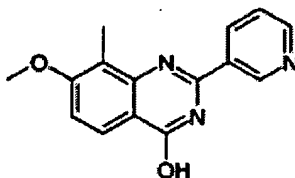


Em uma suspensão de uma 2-amino-benzamida substituída [A] (1 eq) em THF seco (60 ml) foi adicionada piridina (2 eq) e a mistura foi resfriada a 5°C. O cloreto ácido [B] (1,25 eq) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e em seguida suspensa em água. O composto foi deixado na água durante algumas horas, filtrado e lavado com água gelada e éter de dietila. O produto [C] foi secado sob vácuo. Rendimento: 90-100%. Quando o cloreto ácido [B] empregado foi um cloridrato de cloreto de nicotinila, então 2,5 eq de piridina foram empregados e a mistura foi agitada durante 2-3 dias em temperatura ambiente em vez de durante a noite.

A amida formada [C] (1 eq) foi adicionada a uma suspensão de carbonato de sódio (2,5 eq) em uma mistura 1:1 de água e EtOH, e a mistura foi refluxada durante duas horas. O EtOH foi removido sob pressão reduzida, uma solução de ácido cítrico a 5% foi adicionada e a mistura foi permitida repousar durante a noite. O produto [D] foi isolado por filtração, em seguida lavado com água e éter de dietila e secado sob vácuo.

Exemplo 11:

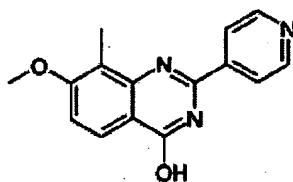
7-Metóxi-8-metil-2-piridin-3il-quinazolin-4-ol (31)



O procedimento geral descrito no Exemplo 10 foi seguido empregando-se 2-amino-4-metóxi-3-metilbenzamida como derivado de benzamida e cloridrato de cloreto de nicotinila como cloreto ácido, o que produziu o composto do título (2,5 g, 92%), [M+H] = 268.

Exemplo 12:

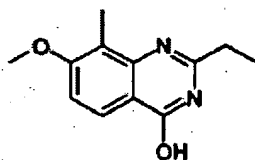
7-Metóxi-8-metil-2-piridin-4il-quinazolin-4-ol (32)



O procedimento geral descrito no Exemplo 10 foi seguido empregando-se 2-amino-4-metóxi-3-metilbenzamida como derivado de benzamida e cloridrato de cloreto de isonicotinoila como cloreto ácido, o que produziu o composto do título (1,6 g, 60%), $[M+H] = 268$.

5 Exemplo 13:

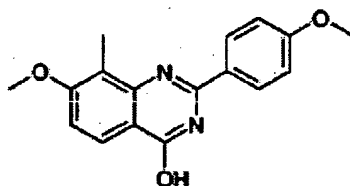
7-Metóxi-8-metil-2-etil-quinazolin-4-ol (33)



O procedimento geral descrito no Exemplo 10 foi seguido empregando-se 2-amino-4-metóxi-3-metilbenzamida como derivado de benzamida [A] e cloreto de ácido acético como cloreto ácido [B], o que produziu o composto do título (2,2 g, 100%). $^1\text{H-RMN}$ DMSO- D_6 δ 1,2 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 11,88 (s, 1H).

Exemplo 14:

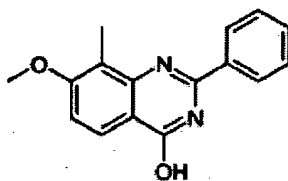
7-Metóxi-8-metil-2-(4-metoxifenil)-quinazolin-4-ol (34)



O procedimento geral descrito no Exemplo 10 foi seguido empregando-se 2-amino-4-metóxi-3-metilbenzamida como derivado de benzamida [A] e cloreto de ácido 4-metoxibenzóico como cloreto ácido [B], o que produziu o composto do título (5,5 g, 92%). $^1\text{H-RMN}$ DMSO- D_6 δ 2,38 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,04 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 12,18 (s, 1H).

20 Exemplo 15:

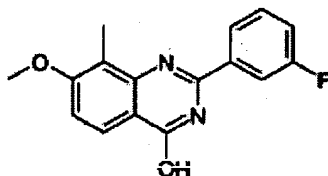
8-Metóxi-2-fenil-quinazolin-4-ol (35)



O procedimento geral descrito no Exemplo 10 foi seguido empregando-se 2-amino-4-metóxi-3-metilbenzamida como derivado de benzamida [A] e cloreto de benzoíla como cloreto ácido [B], o que produziu o composto do título (2,0 g, 80%), $[M+H] = 253$. $^1\text{H-RMN DMSO-D}_6$ δ 3,97 (s, 3H),
 5 7,39 - 7,72 (m, 6H), 8,19 (m, 2H), 12,48 (s, 1H).

Exemplo 16:

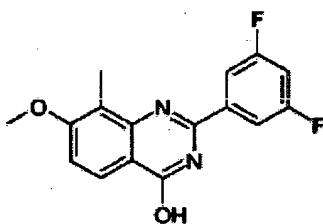
2-(3-Fluoro-fenil)-7-metóxi-8-metil-quinazolin-4-ol (36)



O procedimento geral descrito no Exemplo 10 foi seguido empregando-se 2-amino-4-metóxi-3-metilbenzamida como derivado de benzamida [A] e cloreto de 3-flúor-benzoíla como cloreto ácido [B], o que produziu o composto do título (2,1 g, 73%), $[M+H] = 271$.
 10

Exemplo 17:

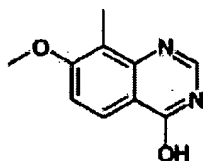
2-(3,5-Difluoro-fenil)-7-metóxi-8-metil-quinazolin-4-ol (37)



O procedimento geral descrito no Exemplo 10 foi seguido empregando-se 2-amino-4-metóxi-3-metilbenzamida como derivado de benzamida [A] e cloreto de 3,5-diflúor-benzoíla como cloreto ácido [B], o que produziu o composto do título (2,1 g, 85%), $[M+H] = 303$.
 15

Exemplo 18:

7-Metóxi-8-metil-quinazolin-4-ol (38)



O composto do título foi formado como um sub-produto quando a reação de fechamento de anel, etapa [B] a [C], no procedimento geral foi realizada em DMF no lugar de EtOH.

Exemplo 19:

5 Atividade de compostos de fórmula (I)

Ensaio de Réplicon

Os compostos de fórmula (I) foram examinados quanto a atividade na inibição de replicação de RNA de HCV em um ensaio celular. O ensaio demonstrou que os compostos de fórmula (I) exibiram atividade contra
 10 réplicons de HCV funcionais em uma cultura celular. O ensaio celular foi baseado em um constructo de expressão bicistrônico, como descrito por Lohmann e outros (1999) Science vol. 285 pp. 110-113 com modificações descritas por Krieger e outros (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, em uma estratégia de avaliação de múltiplos alvos. Na essência, o método foi como
 15 segue.

O ensaio utilizou a linhagem celular estavelmente transfectada Huh-7 luc/neo (daqui por diante chamada Huh-Luc). Esta linhagem celular aloja um RNA que codifica uma construção de expressão bicistrônica compreendendo as regiões NS3-NS5B tipo silvestre de HCV tipo 1b translada-
 20 das a partir de um Sítio de Entrada de Ribossoma Interno (IRES) do vírus de encefalomiocardite (EMCV), precedido por uma porção repórter (FfL-luciferase), e uma porção de marcador selecionável (neo^R, neomicina fosfo-transferase). A construção é limitada por NTRs 5' e 3' (regiões não transladas) de HCV tipo 1b. Cultura continuada das células de réplicon na pre-
 25 sença de G418 (neo^R) é dependente da replicação do RNA de HCV. As células de réplicon estavelmente transfectadas que expressam RNA de HCV, que replicam-se autonomamente e em níveis altos, codificando *inter alia* luciferase, são empregadas para avaliar os compostos antivirais.

As células de réplicon foram semeadas em placas de 384 cavi-

dades na presença de compostos-teste e controle em várias concentrações. Seguindo uma incubação de três dias, a replicação de HCV foi medida ensaiando-se a atividade de luciferase (empregando-se reagentes e substratos de ensaio de luciferase-padrão e um imageador de microplaca ViewLux® ultraHTS Perkin Elmer). Células de réplicon nas culturas de controle têm expressão de luciferase alta na ausência de qualquer inibidor. A atividade inibidora do composto na atividade de luciferase foi monitorada nas células Huh-Luc, permitindo uma curva de dose-resposta para cada composto teste. Valores de EC₅₀ foram em seguida calculados, cujo valor representa a quantidade do composto requerido para diminuir por 50% o nível de atividade de luciferase detectada, ou mais especificamente, a capacidade do RNA de réplicon de HCV geneticamente ligado replicar-se.

Ensaio de Inibição

O objetivo deste ensaio *in vitro* foi medir a inibição de complexos de NS3/4A protease de HCV pelos compostos da presente invenção. Este ensaio fornece uma indicação de como os compostos eficazes da presente invenção estariam na inibição da atividade proteolítica de NS3/4A de HCV.

A inibição de enzima NS3 protease de hepatite C de tamanho natural foi medida essencialmente como descrito em Poliakov, 2002 Prot Expression & Purification 25 363 371. Resumidamente, a hidrólise de um substrato de depsipeptídeo, Ac-DED(Edans)EEAbuΨ[COO]ASK(Dabcyl)-NH₂ (AnaSpec, San José, USA.), foi espectrofluorometricamente medida na presença de um co-fator de peptídeo, KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Departament of Medical Biochemistry e Microbiology, Uppsala University, Sweden). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. A enzima (1 nM) foi incubada em 50 mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de DTT, 40% de glicerol, 0,1% de n-octil-D-glicosídeo, com 25 μM de co-fator de NS4A e inibidor a 30°C durante 10 minutos, ao que a reação foi iniciada por adição de 0,5 μM de substrato. Inibidores foram dissolvidos em DMSO, sonificados durante 30 segundos e vortexados. As soluções foram armazenadas a -20°C entre as medidas.

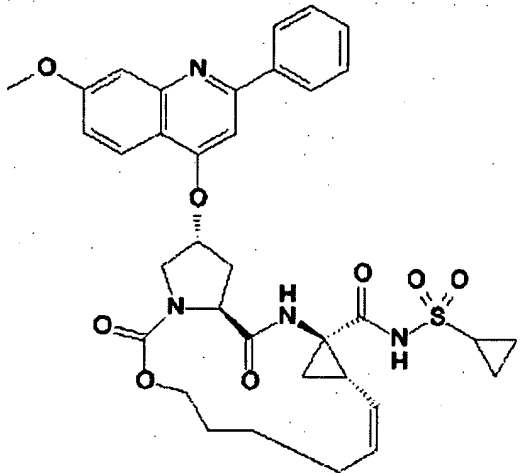
A concentração final de DMSO na amostra de ensaio foi ajusta-

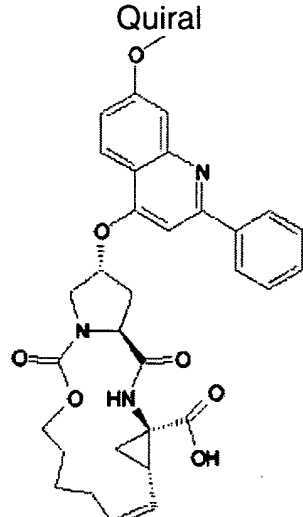
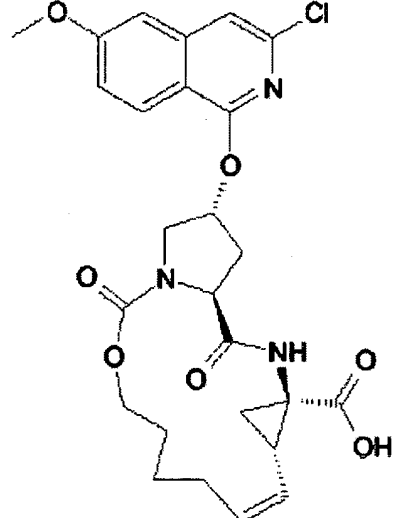
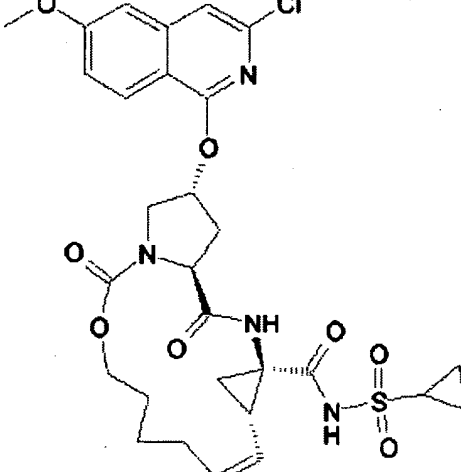
- da em 3,3%. A taxa de hidrólise foi corrigida para efeitos de filtro interno de acordo com os procedimentos publicados. [Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267 331-335]. Valores de K_i foram calculados por análise de regressão não linear (GraFit, Erithacus Software, Staines, MX, UK), empregando-se um
- 5 modelo para inibição competitiva e um valor fixo para K_m (0,15 μM). Um mínimo de duas replicações foi realizado para todas as medidas.

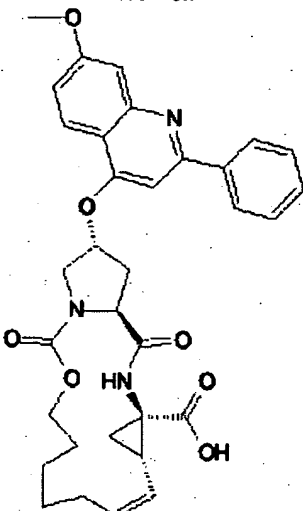
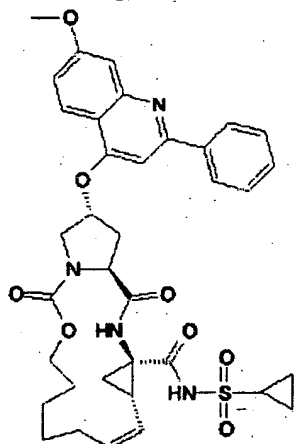
A seguinte Tabela 1 lista compostos que foram preparados de acordo com qualquer um dos exemplos anteriores. Os compostos são numerados com os mesmos números fornecidos nos Exemplos 1-7. As atividades

10 dos compostos testados são da mesma forma descritas.

Tabela 1

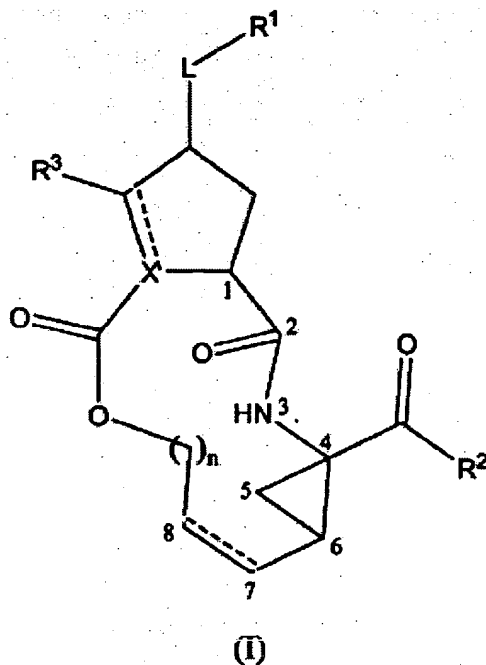
Composto Nº	Fórmula Estrutural	Ensaio de Répicon (μM)	Ensaio Enzimático (nM)
23	Quiral 	1,082	0,2

Composto Nº	Fórmula Estrutural	Ensaio de Réplicon (µM)	Ensaio Enzimático (nM)
22	Quiral 	> 10	1070
16		> 10	1000
17		> 10	43

Composto Nº	Fórmula Estrutural	Ensaio de Réplicon (μ M)	Ensaio Enzimático (nM)
24	Quiral 	> 10	40
25	Quiral 	0,481	2,4

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula



os *N*-óxidos, sais de adição, e formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que cada linha tracejada (representada por -----) representa uma
5 ligação dupla opcional;

X é N, CH e onde X suporta uma ligação dupla é C;

R^1 é arila ou um sistema de anel heterocíclico bicíclico de 9 a 12 membros ou monocíclico de 5 ou 6 membros completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado em que o referido sistema de anel contém um nitrogênio, e opcionalmente um a três heteroátomos adicionais selecionados a partir do grupo consistindo em oxigênio, enxofre e nitrogênio, e em que os membros de anel restantes são átomos de carbono; em que o
10 referido sistema de anel pode ser opcionalmente substituído em qualquer carbono ou átomo de anel de nitrogênio com um, dois, três, ou quatro substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de C_{3-7} cicloalquila, arila, Het, $-C(=O)-NR^{4a}R^{4b}$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^{5a}$, e C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por C_{3-7} cicloalquila, arila, Het, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-C(=O)R^6$, $-NR^{4a}C(=O)R^6$, $-NR^{4a}SO_pR^7$, $-SO_pR^7$, $-SO_pNR^{4a}R^{4b}$, $-C(=O)OR^5$, ou $-NR^{4a}C(=O)OR^{5a}$; e em que os substituintes em qualquer átomo de carbono do anel heterocíclico podem da mesma forma ser seleciona-
20

dos a partir de $-OR^8$, $-SR^8$, halo, polialo- C_{1-6} alquila, oxo, tio, ciano, nitro, azido, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}C(=O)R^6$, $-NR^{4a}SO_pR^7$, $-SO_pR^7$, $-SO_pNR^{4a}R^{4b}$, $-C(=O)OH$, e $-NR^{4a}C(=O)OR^{5a}$; L é uma ligação direta, $-O-$, $-O-C_{1-4}$ alcanodiila-, $-O-C(=O)-$, $-O-C(=O)-NR^{4a}$ - ou $-O-C(=O)-NR^{4a}C_{1-4}$ alcanodiila-;

5 R^2 representa hidrogênio, $-OR^5$, $-C(=O)OR^5$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, $-C(=O)NHR^{4c}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NHR^{4c}$, $-NR^{4a}SO_pNR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SO_pR^7$, ou $B(OR^5)_2$;

R^3 é hidrogênio, e onde X é C ou CH, R^3 pode da mesma forma ser C_{1-6} alquila;

10 n é 3, 4, 5, ou 6;

p é 1 ou 2;

cada R^{4a} e R^{4b} são, independentemente, hidrogênio, C_{3-7} cicloalquila, arila, Het, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por halo, C_{1-4} alcóxi, ciano, polialo- C_{1-4} alcóxi, C_{3-7} cicloalquila, arila, ou com Het; ou R^{4a} e
15 R^{4b} tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazinila, 4- C_{1-6} alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C_{1-6} alquila;

20 R^{4c} é C_{3-7} cicloalquila, arila, Het, $-O-C_{3-7}$ cicloalquila, $-O$ -arila, $-O$ -Het, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} alcóxi, em que o referido C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} alcóxi pode ser cada opcionalmente substituído por $-C(O)OR^5$, C_{3-7} cicloalquila, arila, ou Het;

R^5 é hidrogênio; C_{2-6} alquenila; Het; C_{3-7} Cicloalquila opcionalmente substituída por C_{1-6} alquila; ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída
25 por C_{3-7} cicloalquila, arila ou Het;

R^{5a} é C_{2-6} alquenila, C_{3-7} Cicloalquila, Het, ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por C_{3-7} cicloalquila, arila ou Het;

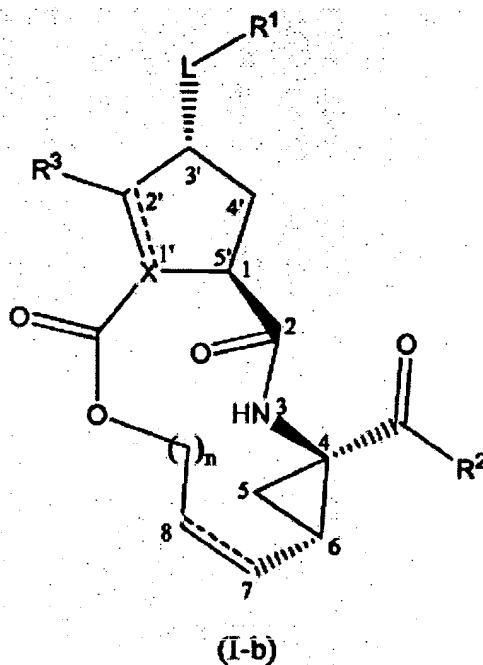
R^6 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-7} Cicloalquila, ou arila;

30 R^7 é hidrogênio; polialo- C_{1-6} alquila; arila; Het; C_{3-7} cicloalquila opcionalmente substituída por C_{1-6} alquila; ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por C_{3-7} cicloalquila, arila ou Het;

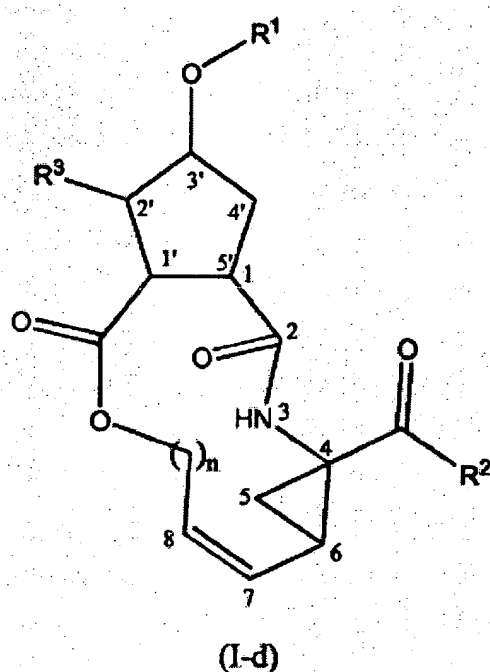
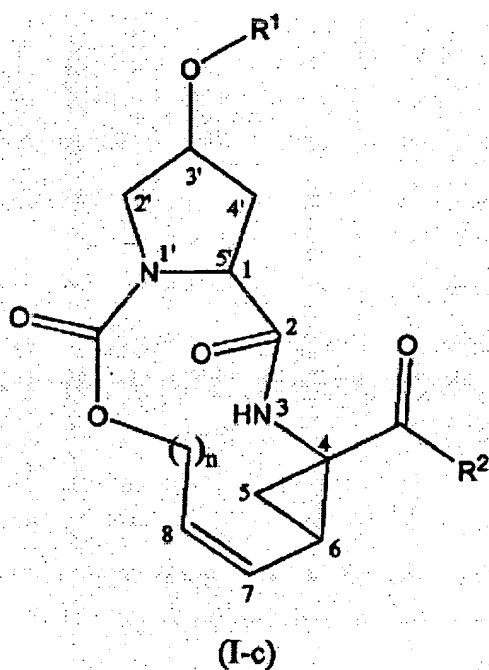
arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidro-naftila cada dos quais podem ser opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halo, C₁₋₆alquila, polialoC₁₋₆alquila, hidróxi, C₁₋₆alcóxi, polialoC₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, carboxila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₁₋₆alcoxycarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, amino-carbonila, mono- ou diC₁₋₆alquilaminocarbonila, azido, mercapto, C₃₋₇cicloalquila, fenila, piridila, tiazolila, pirazolila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquilpiperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila; e os grupos fenila, piridila, tiazolila, pirazolila podem ser opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, halo, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino;

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico completamente insaturado ou parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o referido anel heterocíclico sendo opcionalmente condensado com um anel de benzeno, e em que o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído por um, dois ou três substituinte cada qual independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em halo, C₁₋₆alquila, polialo-C₁₋₆alquila, hidróxi, C₁₋₆alcóxi, polialoC₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, carboxila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₁₋₆alcoxycarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, amino-carbonila, mono- ou diC₁₋₆alquilaminocarbonila, C₃₋₇cicloalquila, fenila, piridila, tiazolila, pirazolila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquilpiperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila; e os grupos fenila, piridila, tiazolila, pirazolila podem ser opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, halo, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto tem a fórmula (I-b):



3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 2, em que o composto tem a fórmula (I-c) ou (I-d):

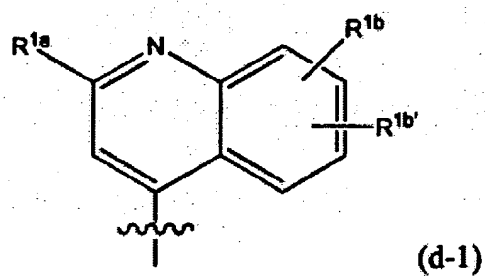


5

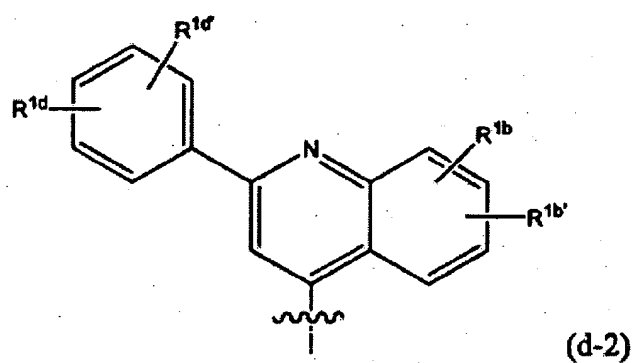
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 2, em que L é -O-, -O-CO- ou uma ligação direta.

5. Composto de acordo com a reivindicação 3 ou 4, em que L é -

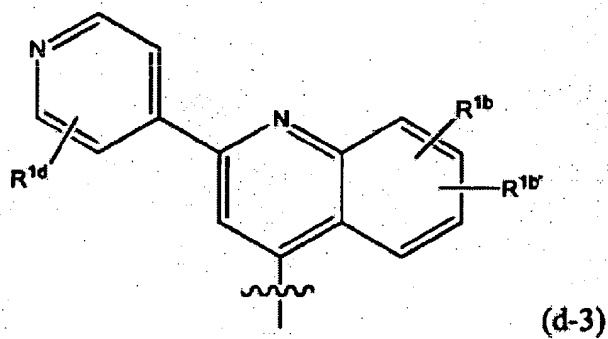
O- e R¹ é (d-1) um radical da fórmula



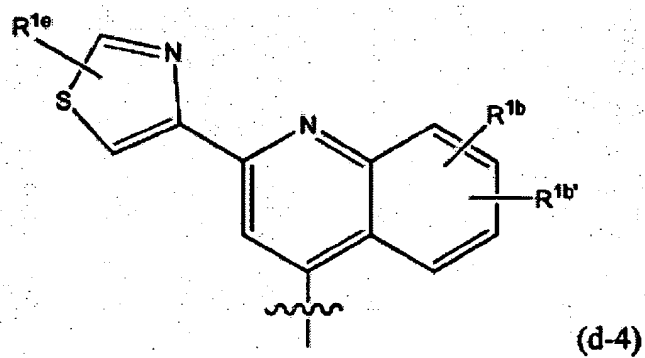
(d-2) um radical da fórmula



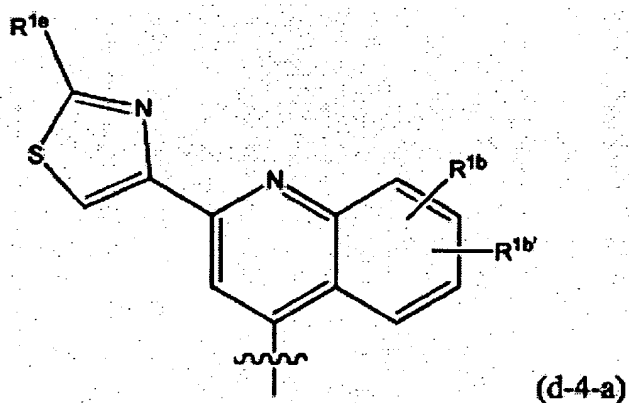
(d-3) um radical da fórmula



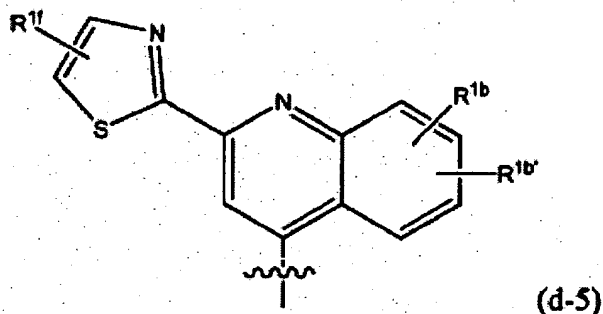
(d-4) um radical da fórmula



5 ou em particular, (d-4-a) um radical da fórmula

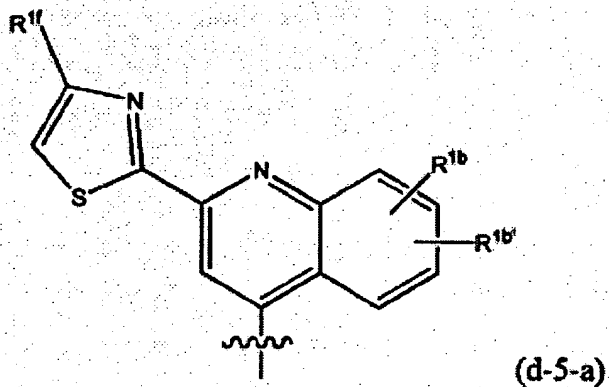


(d-5) um radical da fórmula



em que nos radicais (d-1)-(d-5), bem como em (d-4-a) e (d-5-a):
 cada R^{1a} , R^{1b} , $R^{1b'}$, R^{1d} , $R^{1d'}$, R^{1e} , R^{1f} são independentemente quaisquer dos
 substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes
 no sistema de anel monocíclico ou bicíclico de R^1 , como especificado na
 reivindicação 1.

6. Composto de acordo com a reivindicação 3 ou 4 em que L é -O- e R^1 é um radical da fórmula



em que R^{1f} é hidrogênio, C_{1-6} alquila, amino, mono- ou di- C_{1-6} alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquylpiperazinila (em particular 4-

metilpiperazinila), ou morfolinila.

7. Composto de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 - 6, em que

(f) R^2 é $-NHR^{4c}$, onde R^{4c} é C_{1-6} alquila, arila, Het, C_{1-6} alcóxi, -O-arila, ou -O-Het; ou

(g) R^2 é $-OR^5$, onde R^5 é metila, etila, *terc*-butila, ou hidrogênio; ou

(h) R^2 é $-NHS(=O)_2R^7$, onde R^7 é metila, ciclopropila, metilciclopropila, ou fenila; ou

(i) R^2 é $-C(O)OR^5$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, ou $-C(=O)NHR^{4c}$, em que R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , ou R^6 é como definido é em qualquer uma das reivindicações 1 - 4, e onde R^{4c} é ciclopropila; ou

(j) R^2 é $-NHS(=O)_2NR^{4a}R^{4b}$ onde R^{4a} e R^{4b} são, cada qual independentemente, hidrogênio, C_{3-7} cicloalquila ou C_{1-6} alquila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 7 em que n é 4 ou 5.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 8, em que X é N.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 8, em que X é CH e a ligação entre X e o átomo de carbono suportando R^3 é uma ligação simples.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 9, em que R^3 é hidrogênio.

12. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 - 11, diferente de um N-óxido, ou sal.

13. Combinação compreendendo

(a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes; e

(b) ritonavir, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

14. Composição farmacêutica compreendendo um veículo, e como ingrediente ativo uma quantidade antiviralmente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 - 12, ou uma

combinação como definida na reivindicação 13.

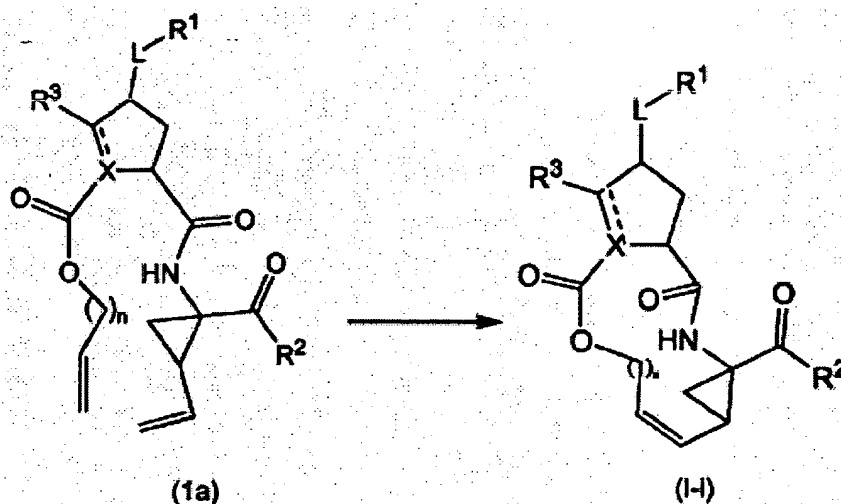
15. Composto de acordo com quaisquer dentre as reivindicações 1 - 12, ou uma combinação como definida na reivindicação 13, para uso como um medicamento.

5 16. Uso de um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 - 12, ou uma combinação como definida na reivindicação 13, para a fabricação de um medicamento para inibir a replicação de HCV.

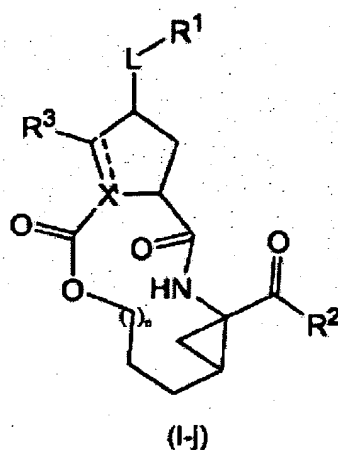
10 17. Método de inibir a replicação de HCV em um animal homeotérmico o referido método compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 - 12 ou uma quantidade eficaz de cada componente da combinação como definida na reivindicação 13.

15 18. Processo para preparar um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 - 12, em que o referido processo compreende:

20 (a) preparar um composto da fórmula (I) em que a ligação entre C₇ e C₈ é uma ligação dupla, que é um composto da fórmula (I-i), formando-se uma ligação dupla entre C₇ e C₈, em particular por meio de uma reação de metátese de olefina, com ciclização concomitante ao macrociclo como esboçado no seguinte esquema de reação:

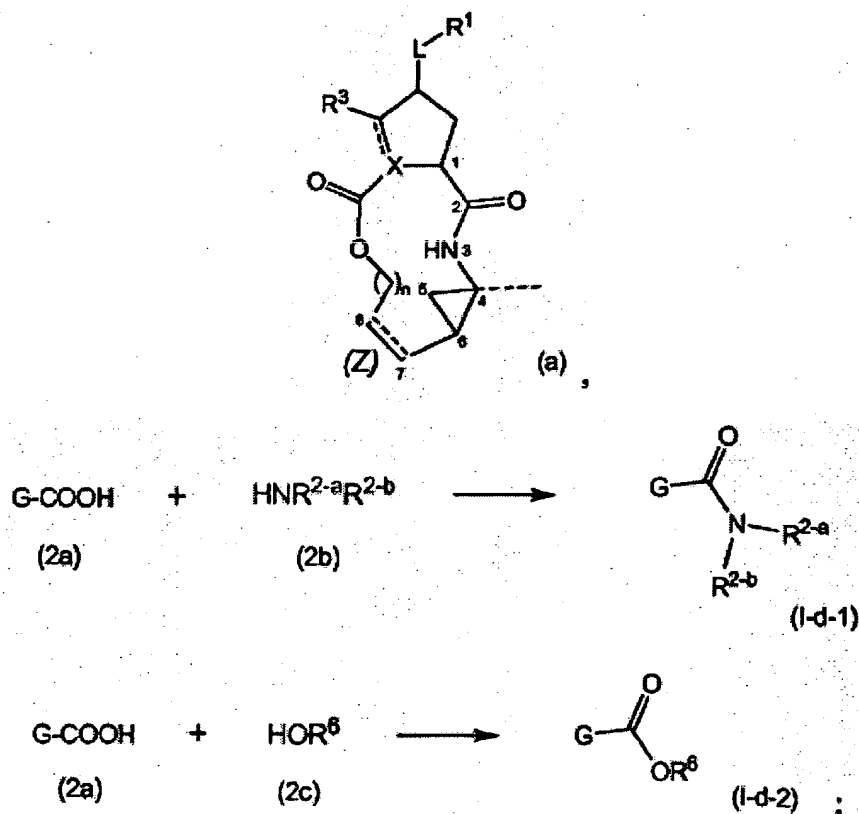


(b) converter um composto da fórmula (I-d) a um composto da fórmula (I) em que a ligação entre C₇ e C₈ no macrociclo é uma ligação simples, isto é um composto da fórmula (I-j):

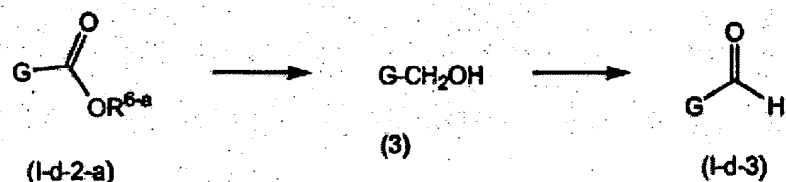


por uma redução da ligação dupla de C7-C8 no composto da fórmula (I-i);

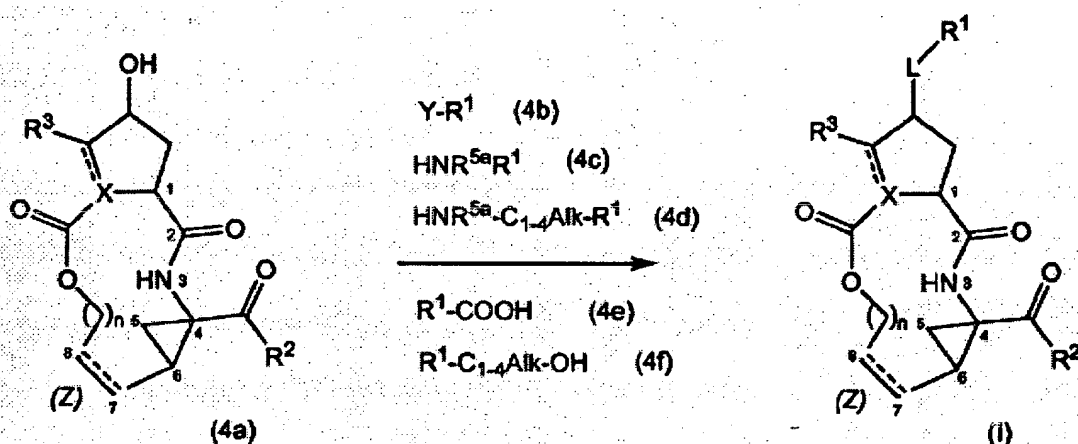
- (c) preparar um composto da fórmula (I) em que R^2 representa - $NR^{5a}R^{5b}$, - NHR^{5c} , - $NHSO_pNR^{5a}R^{5b}$, - $NR^{5a}SO_pR^8$, estes grupos sendo coletivamente representados por - $NR^{2a}R^{2b}$, o referido composto sendo representado pela fórmula (I-d-1), formando-se uma ligação de amida entre um intermediário (III) e uma amina $H-NR^{2a}R^{2b}$ (IV-a), ou preparando-se um composto da fórmula (I) em que R^2 representa - OR^6 , isto é um composto (I-d-2), formando-se uma ligação de éster entre um intermediário (III) e um álcool (IV-b) como esboçado no seguinte esquema em que G representa um grupo:



- (d) preparar um composto da fórmula (I) em que R^2 representa hidrogênio, isto é um composto (I-d-3), a partir de um éster (I-d-2-a), que é um intermediário da fórmula (I-d-2) em que R^6 é C_{1-4} alquila, por uma reação de redução em um álcool correspondente (I-d-3), seguido por uma reação de oxidação com um oxidante moderado:



- (e) reagir um intermediário (V) com intermediários (4b), (4c), (4d), (4e) ou (4f) como esboçado no seguinte esquema de reação em que os vários radicais têm os significados especificados acima e C_{1-4} Alqu representa C_{1-4} alcanodiila;



- 10 e em que Y em (4b) representa hidróxi ou um grupo de partida; cuja reação em particular é uma reação de O-arilação onde Y representa um grupo de partida, ou uma reação de Mitsunobu, onde Y é hidróxi;

- (f) preparar um composto da fórmula (I) em que L é um grupo uretano (L é $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5a}-$) reagindo-se um intermediário (4a) com uma amina (4c) ou (4d) na presença de um agente de indução de carbonila, o último em particular compreendendo fosgênio ou um derivado fosgênio;

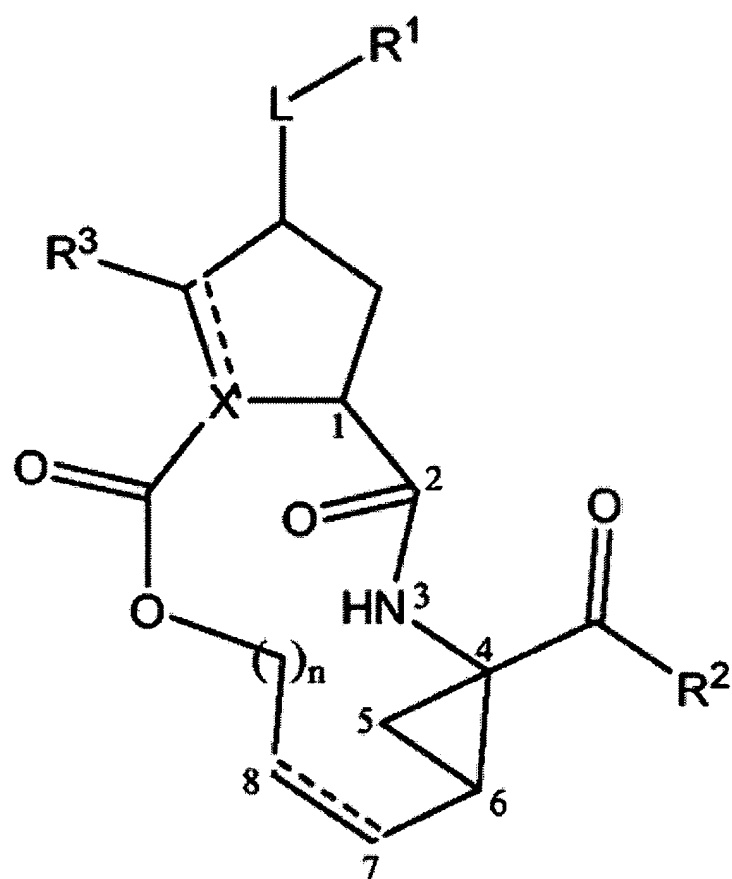
- (g) preparar os compostos da fórmula (I) em que L é $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ reagindo-se um álcool (4a) com um ácido (4e) ou derivado ativo destes, tal como um agente de acilação correspondente, em particular um anidrido áci-

do ou haleto ácido;

(h) preparar os compostos da fórmula (I) em que L é -O-C₁₋₄alcanodiila- por uma reação de formação de éter entre (4a) e (4f);

(i) converter os compostos da fórmula (I) mutuamente por uma
5 reação de transformação de grupo funcional; ou

(j) preparar uma forma de sal reagindo-se a forma livre de um composto da fórmula (I) com um ácido ou uma base.



PI 0614621-J

(I)

- os *N*-óxidos, sais, e formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que cada linha tracejada (representada por -----) representa uma ligação dupla opcional; X é N, CH e onde X suporta uma ligação dupla é C; R¹ é arila ou um sistema de anel heterocíclico bicíclico de 9 a 12 membros ou monocíclico de 5 ou 6 membros completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado em que o referido sistema de anel contém um nitrogênio, e opcionalmente um a três heteroátomos adicionais selecionados a partir do grupo consistindo em oxigênio, enxofre e nitrogênio, e em que os membros de anel restantes são átomos de carbono; em que o referido sistema de anel pode ser opcionalmente substituído em qualquer carbono ou átomo de anel de nitrogênio com um, dois, três, ou quatro substituintes; L é uma ligação direta, -O-, -O-C₁₋₄alcanodiila-, -O-C(=O)-, -O-C(=O)-NR^{4a}- ou -O-C(=O)-NR^{4a}C₁₋₄alcanodiila-; R² é hidrogênio, -OR⁵, -C(O)OR⁵, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR^{4a}R^{4b}, -C(=O)NHR^{4c}, -NR^{4a}R^{4b}, -NHR^{4c}, -NR^{4a}SO_pNR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}SO_pR⁷, ou B(OR⁵)₂; R³ é hidrogênio, e onde X é C ou CH, R³ pode da mesma forma ser C₁₋₆alquila; n é 3, 4, 5, ou 6; p é 1 ou 2; arila é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidronaftila cada dos quais pode ser opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes; Het é um anel heterocíclico completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado de 5 ou 6 membros

- contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um anel de benzeno, e em que o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes; composições
- 5 farmacêuticas contendo compostos (I) e processos para preparar compostos (I). Combinações biodisponíveis dos inibidores de HCV da fórmula (I) com ritonavir são da mesma forma fornecidas.