



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0614654-6 B1



(22) Data do Depósito: 28/07/2006

(45) Data de Concessão: 12/03/2019

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

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; C07D 245/04; C07K 5/078; A61K 38/05; A61K 31/33; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/02/2006 EP 06 101280.3; 11/08/2005 EP 05 107417.7; 29/07/2005 EP 05 107074.6.

(73) Titular(es): JANSSEN SCIENCES IRELAND UC; MEDIVIR AKTIEBOLAG.

(72) Inventor(es): PIERRE JEAN-MARIE BERNARD RABOISSON; HERMAN AUGUSTINUS DE KOCK; LILI HU; SANDRINE MARIE HELENE VENDEVILLE; ABDELLAH TAHRI; KENNETH ALAN SIMMEN; KARL MAGNUS NILSSON; BENGT BERTIL SAMUELSSON; ASA ANNICA KRISTINA ROSENQUIST; VLADIMIR IVANOV; MICHAEL PELCMAN; ANNA KARIN GERTRUD LINNEA BELFRAGE; PER-OLA MIKAEL JOHANSSON; DOMINIQUE LOUIS NESTOR GHISLAIN SURLERAUX.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006064820 de 28/07/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/014926 de 08/02/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/01/2008

(57) Resumo: INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE VÍRUS DE HEPATITE C. A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de HCV de fórmula (I) e os N-óxidos, sais, e estereoisômeros, em que cada linha tracejada representa uma ligação dupla opcional; X e N, CH e onde X contém uma ligação dupla ele é C; R^{1^*} é $-OR^{7^*}$, $-NH-SO_2-R^{8^*}$; R^{2^*} é hidrogênio, e onde X é C ou CH, R^{2^*} também pode ser C-1-6~alquila, R^{3^*} é hidrogênio, C-1-6~alquila, C-1-6~alcóxiC-1-6~alquila, C-3-7~cicloalquila; R^{4^*} é arila ou Het, n é 3, 4, 5 ou 6; R^{5^*} é halo, C-1-6~alquila, hidróxi, C-1-6~alcóxi, fenila, ou Het; R^{6^*} é C-1-6~alcóxi, ou dimetilamino; R^{7^*} é hidrogênio; arila; Het; C-3-7~cicloalquila opcionalmente substituída com C-1-6~alquila; ou C-1-6~alquila opcionalmente substituída com C-3-7~cicloalquila, arila ou com Het; R^{8^*} é arila; Het; C-3-7~cicloalquila opcionalmente substituída com C-1-6~alquila; ou C-1-6~alquila opcionalmente substituída com C-3-7~cicloalquila, arila ou com Het; arila é fenila opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes; Het é um anel heterocíclico parcialmente insaturado ou completamente saturado, saturado, de 5 ou 6 membros, contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e sendo opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes;(...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE VÍRUS DE HEPATITE C"**.

A presente invenção refere-se aos compostos macrocíclicos tendo atividade inibidora sobre a replicação do vírus de hepatite C (HCV).

5 Ainda refere-se às composições compreendendo estes compostos como ingredientes ativos, assim como processos para preparar estes compostos e composições.

O vírus de hepatite C é a causa líder de doença de fígado crônica no mundo todo e se tornou o foco de considerável pesquisa médica. HCV
10 é um membro da família *Flaviridae* de vírus no gênero *hepacivirus*, e é intimamente relacionado com o gênero *flavivirus*, que inclui vários vírus implicados em doença humana, como vírus da dengue e vírus da febre amarela, e à família de *pestivirus* animal, que inclui vírus da diarreia viral bovina (BVDV). HCV é um vírus RNA de sentido positivo, filamento único, com um
15 genoma em torno de 9.600 bases. O genoma compreende tanto as regiões 5' como 3' não traduzidas, que adotam estruturas secundárias de RNA, e uma matriz de leitura aberta central que codifica uma poliproteína única em torno de 3.010-3.030 aminoácidos. A poliproteína codifica dez produtos de genes que são gerados da poliproteína precursora por uma série orquestrada de clivagens endoproteolíticas co- e pós-translacionais mediadas por proteases tanto hospedeiras como virais. As proteínas estruturais virais incluem a proteína de nucleocapsídeo de núcleo, e duas glicoproteínas de envelope E1 e E2. As proteínas não estruturais (NS) codificam algumas funções enzimáticas virais essenciais (helicase, polimerase, protease), assim como proteínas de função desconhecida. A replicação do genoma viral é mediada por
25 uma RNA polimerase dependente de RNA, codificada por proteína não estrutural 5b (NS5B). Além da polimerase, as funções de helicase e protease virais, ambas codificadas pela proteína NS3 bifuncional, demonstraram ser essenciais para a replicação de HCV RNA. Além da NS3serina protease, NCV também codifica uma metaloproteinase na região NS2.
30

Após a infecção aguda inicial a maior parte dos indivíduos infectados desenvolve hepatite crônica porque HCV replica preferivelmente em

hepatócitos mas não é diretamente citopática. Em particular, a falta de uma resposta de T-linfócito vigorosa e a elevada propensão do vírus para mudar parecem promover uma taxa elevada de infecção crônica. A hepatite crônica pode progredir para fibrose do fígado levando a cirrose, doença de fígado de estágio terminal, e HCC (carcinoma hepatocelular), tornando a mesma a causa líder de transplantes de fígado.

Existem 6 principais genótipos de HCV e mais do que 50 subtipos, que são distribuídos de modo diferente geograficamente. HCV tipo 1 é o genótipo predominante na Europa e Estados Unidos. A heterogenicidade genética extensiva de HCV tem implicações diagnósticas e clínicas importantes, talvez explicando dificuldades no desenvolvimento de vacinas e a falta de resposta a terapia.

A transmissão de HCV pode ocorrer através de contato com produtos de sangue ou sangue contaminado, por exemplo, após transfusão de sangue ou uso de drogas intravenosas. A introdução de testes diagnósticos usados na triagem de sangue tem levado a uma tendência decrescente na incidência de HCV após transfusão. No entanto, dado o lento progresso para a doença de fígado em estágio terminal, as infecções existentes irão continuar a apresentar uma carga médica e econômica séria durante décadas.

As terapias atuais para HCV são baseadas em interferon-alfa (IFN- α) (peguilado) em combinação com ribavirina. Esta terapia de combinação fornece uma resposta virológica prolongada em mais de 40% de pacientes infectados por vírus de genótipo 1 e cerca de 80% dos infectados por genótipos 2 e 3. Além da eficácia limitada de HCV tipo 1, esta terapia de combinação tem efeitos laterais significantes e é fracamente tolerada em muitos pacientes. Os efeitos laterais principais incluem sintomas de tipo influenza, anormalidades hematológicas, e sintomas neuropsiquiátricos. Assim, existe a necessidade para tratamentos mais eficazes, convenientes e mais tolerados.

Recentemente, dois inibidores de HCV protease peptidomiméticos alcançaram atenção como candidatos clínicos, ou seja BILN-2061 des-

crito em WO00/59929 e VX-950 descrito em WO03/87092. Vários inibidores de HCV protease similares foram também descritos na literatura acadêmica e de patentes. Já se tornou evidente que a administração prolongada de BILN-2061 ou VX-950 seleciona mutantes de HCV que são resistentes ao fármaco respectivo, assim chamados mutantes de escape de fármacos. Estes mutantes de escape de fármacos têm mutações características no genoma de HCV protease, notavelmente D168V, D168A e/ou A156S. Consequentemente, fármacos adicionais com diferentes padrões de resistência são requeridos para prover pacientes sem sucesso com as opções de tratamento, e terapia de combinação com fármacos múltiplos será provavelmente a norma no futuro, mesmo para o tratamento de primeira linha.

A experiência com fármacos para HIV, e inibidores de HIV protease, particularmente, tem ainda enfatizado que as farmacocinéticas subótimas e regimes de dosagem complexos rapidamente resultam em falhas na adesão inadvertentes. Isto significa, por sua vez, que uma concentração de depressão de 24 horas (concentração plásmica mínima) para os fármacos respectivos em um regime de HIV com frequência cai abaixo do limiar de IC_{90} ou ED_{90} durante grandes partes do dia. Considera-se que um nível de depressão de 24 horas de pelo menos o IC_{50} , e mais realisticamente, o IC_{90} ou ED_{90} , é essencial para retardar o desenvolvimento dos mutantes de escape de fármacos.

A obtenção de uma farmacocinética e metabolismo de fármacos necessários para permitir estes níveis de depressão provê um desafio esmagador para o projeto de fármacos. A natureza peptidomimética forte de inibidores de HCV protease da técnica anterior, com ligações de peptídeos múltiplas, coloca obstáculos farmacocinéticos para regimes de dosagem eficazes.

Existe a necessidade para inibidores de HCV que possam superar as desvantagens de terapia atual de HCV como efeitos laterais, eficácia limitada, o surgimento de resistência e falhas na adesão ao tratamento.

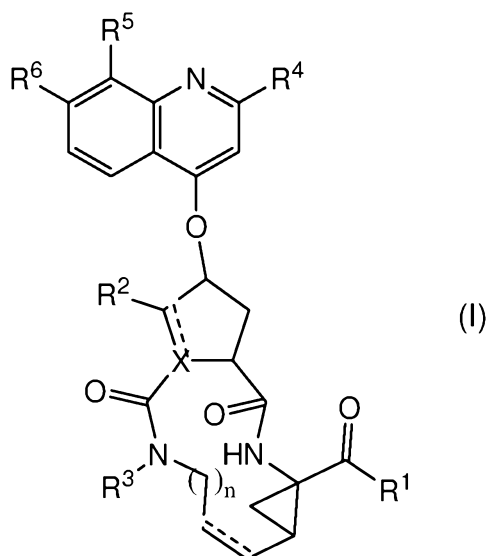
A presente invenção refere-se a inibidores de HCV que são superiores em uma ou mais das seguintes propriedades farmacológicas rela-

cionadas, isto é potência, citotoxicidade diminuída, farmacocinética melhorada, perfil de resistência melhorado, dosagem e ingestão de pílulas aceitáveis.

Além disso, os compostos da presente invenção tem um peso molecular relativamente baixo e são fáceis de sintetizar, partindo de materiais de partida que são comercialmente disponíveis ou prontamente disponíveis através de procedimentos de síntese conhecidos na técnica.

WO05/010029 descreve inibidores de Hepatite c serina protease macrocíclicos de aza-peptídeos, composições farmacêuticas compreendendo os compostos acima mencionados para administração a um indivíduo sofrendo de infecção por HCV, e métodos de tratamento de uma infecção por HCV em um indivíduo por administração de uma composição farmacêutica compreendendo os referidos compostos.

A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de HCV, que podem ser representados pela fórmula (I):



e os *N*-óxidos, sais, e estereoisômeros dos mesmos, em que cada linha tracejada (representada por - - - -) representa uma ligação dupla opcional;

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

R¹ é -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

R² é hidrogênio, e onde **X** é C ou CH, **R²** também pode ser C₁₋₆ alquila;

R³ é hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₃₋₇cicloalquila;

R⁴ é arila ou Het;

n é 3, 4, 5, ou 6;

R⁵ representa halo, C₁₋₆alquila, hidróxi, C₁₋₆alcóxi, polihaloC₁₋₆alquila, fenila, ou Het;

R⁶ representa C₁₋₆alcóxi, mono- ou diC₁₋₆alquilamino;

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

C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het;

R⁸ é arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het;

arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes selecionados dentre halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou di-C₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquila, polihaloC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquila-piperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonilpiperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais C₁₋₆alquila;

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado contendo 1 a 4 heteroátomos cada independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, referido anel heterocíclico sendo opcionalmente condensado com um anel benzeno; e Het como um todo sendo opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada independentemente selecionado dentre o grupo consistindo em halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou di-C₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquila, polihaloC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquila-piperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonilpiperazinila, e morfolinila; em

que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais C₁₋₆alquila.

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

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

A invenção também refere-se ao uso de um composto de fórmula (I), ou um *N*-óxido, sal de adição, amina quaternária, complexo de metal, ou formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, para a fabricação de um medicamento para inibir replicação de HCV. Ou a invenção refere-se a um método de inibir HCV replicação em um animal de sangue quente referido método compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um pró-fármaco, *N*-óxido, sal de adição, amina quaternária, complexo de metal, ou formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos.

Como usado acima e abaixo, as seguintes definições se aplicam, salvo indicado em contrário.

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

O termo “polihaloC₁₋₆alquila” como um grupo ou parte de um grupo, por exemplo em polihaloC₁₋₆alcóxi, é definido como mono- ou polihalo substituído C₁₋₆alquila, em particular C₁₋₆ alquila substituída com até um,

dois, três, quatro, cinco, seis, ou mais halo átomos, como metila ou etila com um ou mais flúor átomos, por exemplo, difluorometila, trifluorometila, trifluoroetila. Preferida é trifluorometila. Também são incluídos grupos perflúorC₁₋₆alquila, que são grupos C₁₋₆alquila em que todos os átomos de hidrogênio
 5 são substituídos por flúor átomos, por exemplo pentafluoroetila. No caso em que mais de um átomo de halogênio é fixado a um grupo alquila na definição de polihaloC₁₋₆alquila, os átomos de halogênio podem ser iguais ou diferentes.

Como usado aqui “C₁₋₄alquila” como um grupo ou parte de um
 10 grupo define radicais hidrocarboneto saturados, de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 4 átomos de carbono como por exemplo metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-1-propila;

“C₁₋₆alquila” engloba radicais C₁₋₄alquila e os homólogos superiores dos mesmos tendo 5 ou 6 átomos de carbono como, por exemplo, 1-
 15 pentila, 2-pentila, 3-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 dentre C₁₋₆alquila é C₁₋₄alquila.

O termo “C₂₋₆alquenila” como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada tendo ligações
 20 carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação dupla, e tendo de 2 a 6 átomos de carbono, 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 dentre C₂₋₆alquenila é C₂₋₄alquenila.
 25

O termo “C₂₋₆alquinila” como um grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada tendo ligações
 carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação tripla, e tendo de 2 a 6 átomos de carbono, como, por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-
 30 butinila, 2-butinila, 3-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila e similares. De interesse dentre C₂₋₆alquinila é C₂₋₄alquinila.

C₃₋₇cicloalquila é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclopent-

tila, ciclohexila e cicloheptila.

C_{1-6} alcanodiila define radicais hidrocarboneto saturados, bivalentes de cadeia reta e ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono como, por exemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiila, 1,4-butanodiila, 1,2-propanodiila, 2,3-butanodiila, 1,5-pentanodiila, 1,6-hexanodiila e similares. De interesse dentre 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.

Como usado aqui acima, o termo (=O) ou oxo forma uma porção carbonila quando fixada a um átomo de carbono, uma porção sulfóxido quando fixada a um átomo de enxofre e uma porção sulfonila quando dois dos referidos termos são fixados a um átomo de enxofre. Sempre que um anel ou sistema de anel é substituído com um grupo oxo, o átomo de carbono ao qual o oxo é ligado é um carbono saturado.

O radical Het é um heterociclo como especificado neste relatório descritivo e reivindicações. Preferidos dentre os radicais Het são os que são monocíclicos.

Exemplos de Het compreendem, por exemplo, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazinolila, isotiazinolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila (incluindo 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila), tetrazolila, furanila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, triazinila, e similares. De interesse dentre os radicais Het são os que não são saturados, em particular os tendo um caráter aromático. De ainda interesse são os radicais Het tendo um ou dois nitrogênios.

Cada um dos radicais Het mencionado neste e no seguinte parágrafo pode ser opcionalmente substituído com o número e tipo de substituintes mencionados nas definições dos compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I). Alguns dos radicais Het mencionados neste e no seguinte parágrafo podem ser substituídos com um, dois ou três substituintes hidróxi. Estes anéis substituídos de hidróxi podem ocorrer como suas formas tautoméricas contendo grupos ceto. Por exemplo

uma porção 3-hidroxi-piridazina pode ocorrer em sua forma tautomérica 2H-piridazin-3-ona. Onde Het é piperazinila, preferivelmente é substituído em sua 4-posição por um substituinte ligado ao 4-nitrogênio com um átomo de carbono, por exemplo 4-C₁₋₆alquila, 4-polihaloC₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₃₋₇cicloalquila.

Os radicais Het interessantes compreendem, por exemplo pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila (incluindo 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila), tetrazolila, furanila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirazolila, triazinila, ou qualquer um destes heterociclos condensados com um anel benzeno, como indolila, indazolila (em particular 1H-indazolila), indolinila, quinolinila, tetrahydroquinolinila (em particular 1,2,3,4-tetrahydroquinolinila), isoquinolinila, tetrahydroisoquinolinila (em particular 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinila), quinazolinila, ftalazinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzoxadiazolila, benzotiadiazolila, benzofuranila, benzotienila.

Os radicais Het pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, 4-substituído piperazinila preferivelmente são ligados através de seu átomo de nitrogênio (isto é 1-pirrolidinila, 1-piperidinila, 4-tiomorfolinila, 4-morfolinila, 1-piperazinila, 1-piperazinila 4-substituído).

Deve-se notar que as posições de radical em qualquer porção molecular usada nas definições podem ser qualquer uma em tal porção desde que seja quimicamente estável.

Radicais usados nas definições das variáveis incluem todos os possíveis isômeros salvo indicado em contrário. 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 do que uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

Sempre que usado aqui abaixo, o termo “compostos de fórmula (I)”, ou “os presentes compostos” ou termos similares, significa-se incluir os compostos de fórmula (I), seus pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal, e formas estereoquimicamente iso-

méricas. Uma modalidade compreende os compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, assim como os *N*-óxidos, sais, como as possíveis formas estereoisoméricas dos mesmos. Outra modalidade compreende os compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificados aqui, assim como os sais como as possíveis formas estereoisoméricas dos mesmos.

Os compostos de fórmula (I) tem vários centros de quiralidade, e existem como formas estereoquimicamente isoméricas. O termo “formas estereoquimicamente isoméricas” como usado aqui define todos os possíveis compostos feitos dos mesmos átomos ligados pela mesma seqüência de ligações mas tendo diferentes estruturas tridimensionais que não são interpermutáveis, que os compostos de fórmula (I) podem possuir.

Com referência aos casos onde (*R*) ou (*S*) é usado para designar a configuração absoluta de um átomo quiral dentro de um substituinte, a designação é feita levando em consideração o composto completo e não o substituinte em isolamento.

Salvo especificado em contrário ou mencionado, a designação química de um composto engloba a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, que referido composto pode possuir. Referida mistura pode conter todos os diastereômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica de referido composto. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da presente invenção tanto em forma pura como misturadas com cada outra são destinadas para estarem englobadas no escopo da presente invenção.

As formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários como mencionado aqui são definidas como isômeros substancialmente isentos de outras formas enantioméricas ou diastereoméricas da mesma estrutura molecular básica de referidos compostos ou intermediários. Em particular, o termo “estereoisomericamente puro” refere-se a compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de pelo menos 80% (isto é mínimo 90% de um isômero e máximo 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 tendo um excesso estereoisomérico de 90% até 100%, ainda mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 94% até 100% e o mais particularmente tendo um excesso estereoisomérico de 97% até 100%. Os termos
5 “enantiomericamente puro” e “diastereomericamente puro” devem ser entendido em um modo similar, mas então tendo relação com o excesso enantiomérico, e o excesso diastereomérico, respectivamente, da mistura em questão.

As formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários desta invenção podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos bem-conhecidos. Por exemplo, enantiômeros podem ser separados de cada outro pela cristalização de seus sais diastereoméricos com ácidos ou bases opticamente ativos. Exemplos dos mesmos são ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico e ácido canforsulfônico. Alternativamente,
15 enantiômeros podem ser separados por técnicas cromatográficas usando fases estacionárias quirais. Estas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, desde que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente, se um estereoisômero específico for desejado, referido composto será sintetizado por
20 métodos de preparação estereo-específicos. Estes métodos irão empregar com vantagem os materiais de partida enantiomericamente puros.

Os racematos diastereoméricos dos compostos de fórmula (I) podem ser obtidos separadamente por métodos convencionais. Os métodos
25 de separação física apropriados que podem ser empregados com vantagem são, por exemplo, cristalização e cromatografia seletivas, por exemplo cromatografia de coluna.

Para alguns dos compostos de fórmula (I), seus *N*-óxidos, sais, solvatos, aminas quaternárias, ou complexos de metal, e os intermediários
30 usados na preparação dos mesmos, a configuração estereo-química absoluta não foi determinada experimentalmente. Um versado na técnica é capaz de determinar a configuração absoluta de tais compostos usando métodos

conhecidos na técnica como, por exemplo, difração de raios X.

A presente invenção é também destinada a incluir todos os isotipos de átomos ocorrendo nos presentes compostos. Isótopos incluem os átomos tendo o mesmo número atômico mas diferentes números de massa.

5 A título de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério. Isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

O termo “pró-fármaco” como usado em todo este texto significa os derivados farmacologicamente aceitáveis como ésteres, amidas e fosfatoss, de modo que o produto de biotransformação resultante *in vivo* do derivado é o fármaco ativo, como definido nos compostos de fórmula (I). A referência por Goodman e Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8^a ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “Biotransformation of Drugs”, p 13-15) descrevendo pró-fármacos em geral é aqui incorporada. Pró-fármacos preferivelmente tem uma excelente solubilidade aquosa, biodisponibilidade aumentada e são prontamente metabolizados nos inibidores ativos *in vivo*. Pró-fármacos de um composto da presente invenção podem ser preparados por modificação dos grupos funcionais presentes em composto em tal modo que as modificações são clivadas, ou por manipulação de rotina ou *in vivo*, para o composto parental.

20 São preferidos os pró-fármacos de éster farmacologicamente aceitáveis, que são hidrolisáveis *in vivo* e são derivados dos compostos de fórmula (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 ou álcool parental. Os ésteres apropriados farmacologicamente aceitáveis para carbóxi incluem ésteres de C₁₋₆ alcoximetila por exemplo metóximetila, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetila por exemplo pivaloiloximetila, ésteres de ftalidila, ésteres de C₃₋₈cicloalcoxicarbonilóxiC₁₋₆ alquila por exemplo 1-ciclohexilcarbonil-oxietila; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetila por exemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e ésteres de C₁₋₆ alcoxicarboniloxietila por exemplo 1-metoxicarboniloxietila que podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I) con-

tendo um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos como ésteres de fosfato e éteres de α -aciloxialquila e compostos relacionados que como um resultado da hidrólise *in vivo* da ruptura do éster para dar o grupo hidróxi parental. Os exemplos de éteres de α -aciloxialquila incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção dos grupos formadores de éster hidrolisáveis em *in vivo* para hidróxi incluem alcanoila, benzoíla, fenilacetila e benzoíla e fenilacetila substituídas, alcoxicarbonila (para dar ésteres de carbonato de alquila), dialquilcarbamoíla e N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoíla (para dar carbamatos), dialquilaminoacetila e carboxiacetila. Exemplos de substituintes em benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados de um átomo de

5
10

anel nitrogênio através de um grupo metileno para a posição 3 ou 4 do anel benzoíla.

Para uso terapêutico, sais dos compostos de fórmula (I) são os em que o contra-íon é farmacologicamente aceitável. No entanto, sais de ácidos e bases que não são farmacologicamente aceitáveis também podem encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável. Todos os sais, sejam ou não farmacologicamente aceitáveis são incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

15

Os sais de adição de ácido e base farmacologicamente aceitáveis como mencionado aqui acima significam compreender as formas de sal de adição de ácido e base não tóxicas terapeuticamente ativas que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem convenientemente ser obtidos por tratamento da forma de base com este ácido apropriado. Os ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos como ácidos hidroalcoólicos, por exemplo ácido clorídrico ou bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e ácidos similares; ou ácidos orgânicos como, por exemplo, acético, propanóico, hidroxiacético, láctico, piruvico, 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.

20
25
30

Inversamente referidas formas de sal podem ser convertidas por tratamento com uma base apropriada na forma de base livre.

Os compostos de fórmula (I) contendo um próton ácido também podem ser convertidos em suas formas de sal de metal ou de adição de amina não tóxicas, por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. As formas apropriadas de sal de base compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os 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 a benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sais hidrabamina, e sais com aminoácidos como, por exemplo, arginina, lisina e similares.

O termo sal de adição como usado aqui acima também compreende os solvatos que os compostos de fórmula (I) assim como os sais dos mesmos, são capazes de formar. Estes solvatos são por exemplo hidratos, alcoolatos e similares.

O termo “amina quaternária” como usado aqui acima define os sais de amônio quaternário que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar por reação entre um nitrogênio básico de um composto de fórmula (I) e um agente quaternizante apropriado, como, por exemplo, halogeneto de alquila opcionalmente substituído, halogeneto de arila ou halogeneto de arilalquila, por exemplo iodeto de metila ou iodeto de benzila. Outros reagentes com bons grupos de saída também podem ser usados, como trifluorometanossulfonatos de alquila, metanossulfonatos de alquila, e *p*-toluenossulfonatos de alquila. A amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Os contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando resinas de troca iônica.

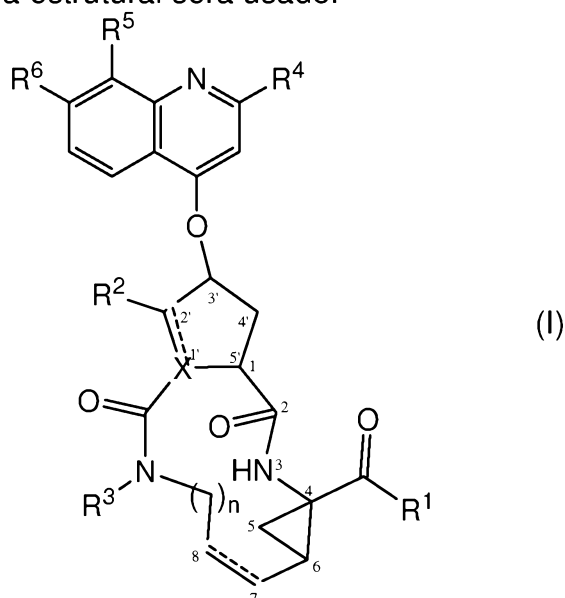
As formas de *N*-óxido dos presentes compostos significam compreender os compostos de fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados nos assim chamados *N*-óxidos.

Será notado que os compostos de fórmula (I) podem ter propriedades de ligação de metal, quelantes, formadoras de complexos e, assim, podem existir como complexos de metal ou quelatos de metal. Estes deriva-

dos metalados dos compostos de fórmula (I) são destinados a estarem incluídos no escopo da presente invenção.

Alguns dos compostos de fórmula (I) podem também existir em sua forma tautomérica. Estas formas apesar de não explicitamente indicadas na fórmula acima são destinadas a estarem incluídos no escopo da presente invenção.

Como mencionado acima, os compostos de fórmula (I) tem vários centros assimétricos. A fim de fazer referência mais eficientemente a cada um dos centros assimétricos, o sistema de numeração como indicado na seguinte fórmula estrutural será usado.

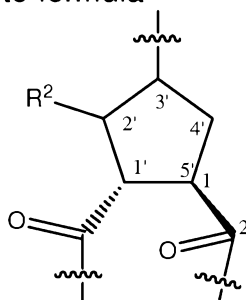


Os centros assimétricos estão presentes em posições 1, 4 e 6 do macrociclo assim como o átomo de carbono 3' no anel de 5 membros, átomo de carbono 2' quando o substituinte R² é C₁₋₆alquila, e um átomo de carbono 1' quando X é CH. Cada um destes centros assimétricos pode ocorrer na configuração R ou S.

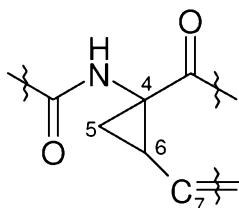
A estereoquímica na posição 1 preferivelmente corresponde a de uma configuração de L-aminoácido, isto é de L-prolina.

Quando X é CH, os grupos 2 carbonila substituídos em posições 1' e 5' do anel ciclopentano preferivelmente estão em uma transconfiguração. O substituinte carbonila na posição 5' preferivelmente é um em que a configuração que corresponde a uma configuração L-prolina. Os grupos car-

bonila substituídos em posições 1' e 5' preferivelmente são como mostrados abaixo na estrutura da seguinte fórmula

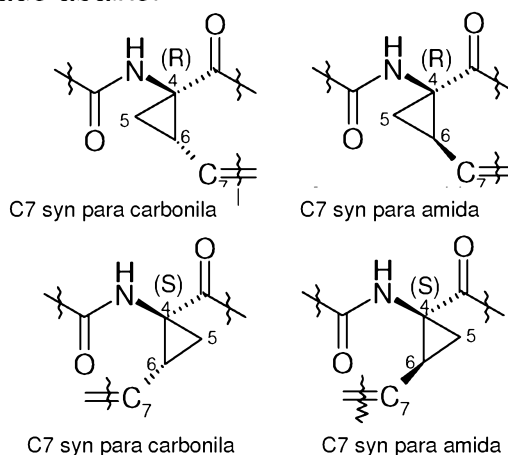


Os compostos de fórmula (I) incluem um grupo ciclopropila como representado no fragmento estrutural abaixo:



- 5 em que C_7 representa o carbono na posição 7 e carbonos na posição 4 e 6 são átomos de carbono assimétricos do anel ciclopropano.

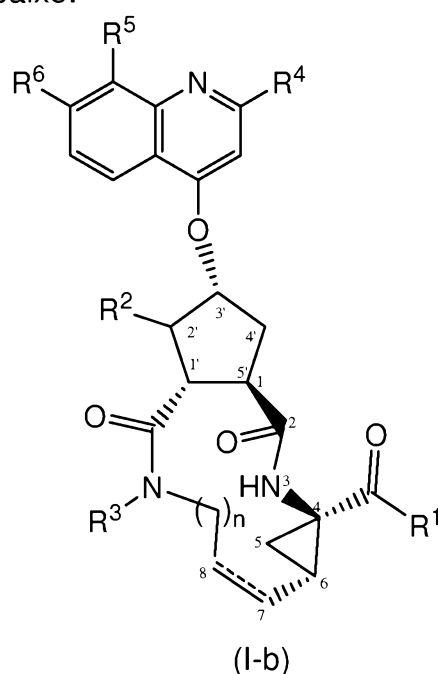
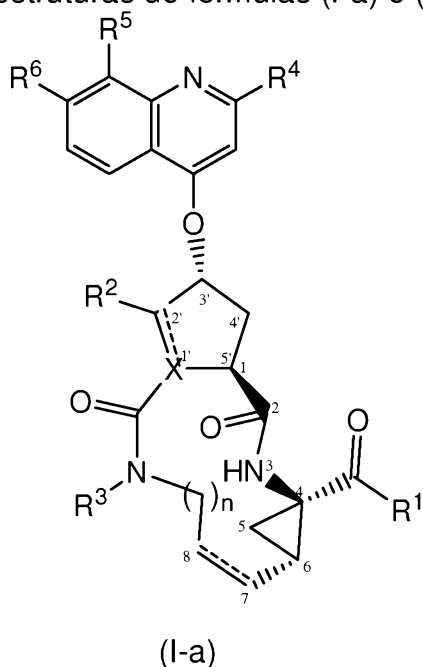
Apesar de similares possíveis centros assimétricos em outros segmentos dos compostos da invenção, a presença destes dois centros assimétricos significa que os compostos podem existir como misturas de diastereômeros, como os diastereômeros de compostos de fórmula (I) em que o carbono na posição 7 é configurado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



Uma modalidade refere-se aos compostos de fórmula (I) em que o carbono na posição 7 é configurado syn para a carbonila. Outra modalida-

de refere-se compostos de fórmula (I) em que a configuração para o carbono na posição 4 é R. Um subgrupo específico de compostos de fórmula (I) são os em que o carbono na posição 7 é configurado syn para a carbonila e em que a configuração para o carbono na posição 4 é R.

- 5 Os compostos de fórmula (I) também podem incluir um resíduo prolina (quando X é N) ou um resíduo ciclopentila ou ciclopentenila (quando X é CH ou C). Preferidos são os compostos de fórmula (I) em que o substituinte na posição 1 (ou 5') e o substituinte a posição 3' estão em uma configuração trans. De particular interesse são os compostos de fórmula (I) em que
- 10 posição 1 tem a configuração correspondente a L-prolina e o substituinte na posição 3' está em uma configuração trans com relação à posição 1. Preferivelmente, os compostos de fórmula (I) tem a estereoquímica como indicado nas estruturas de fórmulas (I-a) e (I-b) abaixo:



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

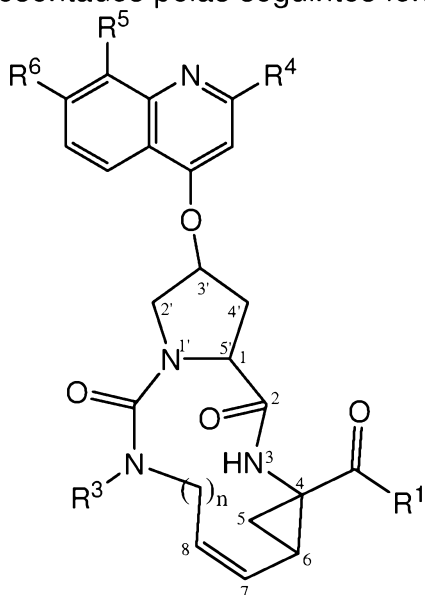
- (a) R^2 é hidrogênio;
- (b) X é nitrogênio;
- (c) a ligação dupla está presente entre átomos de carbono 7 e 8.

- 20 Uma modalidade da presente invenção refere-se compostos de

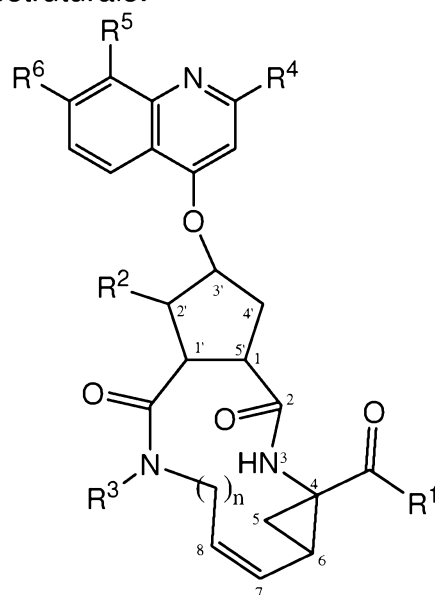
fórmula (I) ou de formulas (I-a), (I-b), ou de qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I), em que uma ou mais das seguintes condições se aplica:

- (a) R^2 é hidrogênio;
- (b) X é CH;
- 5 (c) a ligação dupla está presente entre átomos de carbono 7 e 8.

Os subgrupos particulares de compostos de fórmula (I) são os representados pelas seguintes fórmulas estruturais:



(I-c)



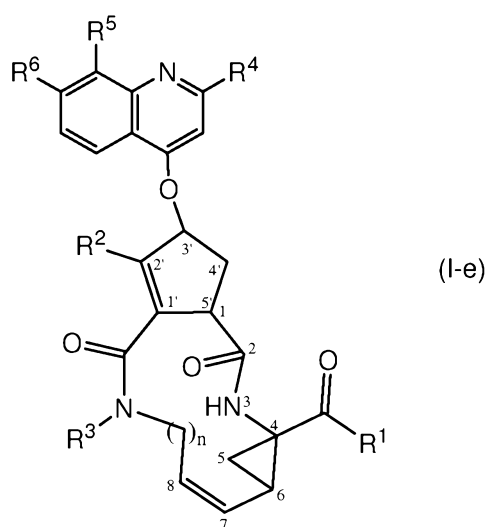
(I-d)

Dentre os compostos de fórmula (I-c) e (I-d), os tendo a configuração estereoquímica dos compostos de fórmulas (I-a), e (I-b), respectivamente, são de particular interesse.

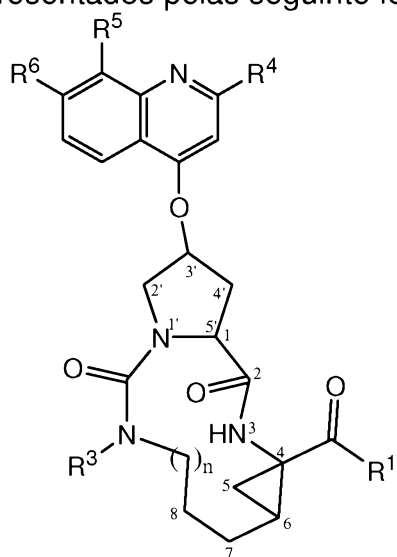
A ligação dupla entre átomos de carbono 7 e 8 nos compostos de fórmula (I), ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I), podem ser em uma configuração *cis* ou em uma *trans*. Preferivelmente a ligação dupla entre átomos de carbono 7 e 8 está em uma configuração *cis*, como

mostrado em fórmulas (I-c) e (I-d).

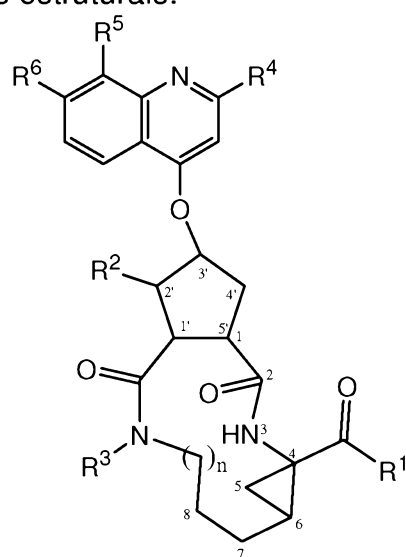
A ligação dupla entre átomos de carbono 1' e 2' pode estar presente nos compostos de fórmula (I), ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I), como mostrado em fórmula (I-e) abaixo.



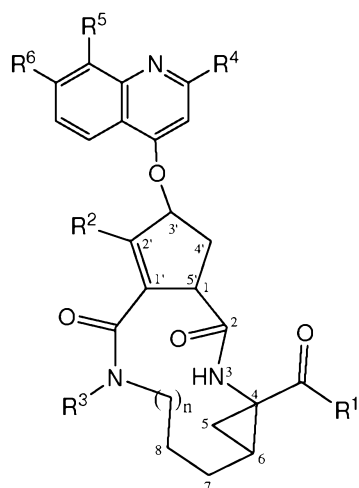
Ainda outro subgrupo particular de compostos de fórmula (I) são os representados pelas seguinte fórmulas estruturais:



(I-f)



(I-g)



(I-h)

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

Em (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) e (I-h), onde aplicável,
 5 X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁶ são como especificados nas definições dos compostos de fórmula (I) ou em qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) especificados aqui.

Deve-se entender que os subgrupos acima definidos de compostos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) ou (I-h), assim como
 10 quaisquer outros subgrupos definidos aqui, significam também compreender quaisquer *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas de tais compostos.

Quando n é 2, a porção -CH₂- em parênteses por "n" corresponde a etanodiila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n é 3, a porção -CH₂- em parênteses por
 15 "n" corresponde a propanodiila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n é 4, a porção -CH₂- em parênteses por "n" corresponde a butanodiila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n é 5, a porção -CH₂- em parênteses por "n" corresponde a pentanodiila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n é 6, a porção -CH₂- em parênteses por "n" corresponde a hexanodiila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Os subgrupos particulares dos compostos de fórmula (I) são os
 20 compostos em que n é 4 ou 5.

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

- (a) R¹ é -OR⁷, em particular em que R⁷ é C₁₋₆alquila, como metila, etila, ou terc-butila (ou t.butila) e o mais preferivelmente onde R⁷ é hidrogênio;
 30
- (b) R¹ é -NHS(=O)₂R⁸, em particular em que R⁸ é C₁₋₆alquila, C₃₋₇cicloalquila, ou arila, por exemplo em que R⁸ é metila,

ciclopropila, ou fenila; ou

- 5 (c) R^1 é $-NHS(=O)_2R^8$, em particular em que R^8 é C_{3-7} cicloalquila substituída com C_{1-6} alquila, preferivelmente em que R^8 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclohexila, qualquer uma das quais é substituída com C_{1-4} alquila, isto é com metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, ou isobutila.

Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^1 é
10 $-NHS(=O)_2R^8$, em particular em que R^8 é ciclopropila substituída com C_{1-4} alquila, isto é com metila, etila, propila, ou isopropila.

Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^1 é $-NHS(=O)_2R^8$, em particular em que R^8 é 1-metilciclopropila.

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

- (a) R^2 é hidrogênio;
(b) R^2 é C_{1-6} alquila, preferivelmente metila.

20 Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que

- (a) X é N, C (X sendo ligado através da ligação dupla) ou CH (X sendo ligado através de uma ligação única) e R^2 é hidrogênio;
(b) X é C (X sendo ligado através da ligação dupla) e R^2 é C_{1-6} alquila, preferivelmente metila.
25

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

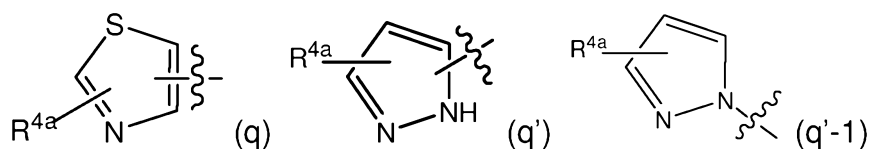
- (a) R^3 é hidrogênio;
(b) R^3 é C_{1-6} alquila;
30 (c) R^3 é C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alquila ou C_{3-7} cicloalquila.

As modalidades preferidas da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que

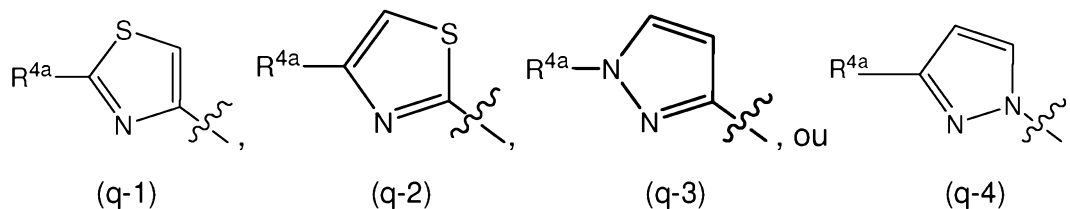
R^3 é hidrogênio, ou C_{1-6} alquila, mais preferivelmente hidrogênio ou metila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^4 é arila ou Het, cada independentemente, opcionalmente substituído com qualquer um dos substituintes de Het ou arila mencionado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I); ou especificamente referida arila ou Het sendo cada, independentemente, opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila, halo, amino, mono- ou di- C_{1-6} alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazinila; e em que os grupos morfolinila e piperidinila podem opcionalmente ser substituídos com um ou dois radicais C_{1-6} alquila;

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^4 é um radical



ou, em particular, em que R^4 é selecionado dentre o grupo consistindo em:



em que, onde possível a nitrogênio pode conter um substituinte R^{4a} ou uma ligação no restante da molécula; cada R^{4a} em qualquer um dos R^4 substituintes pode ser selecionado dentre os mencionados como possíveis substituintes em Het, como especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I);

mais especificamente cada R^{4a} pode ser hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila, amino, ou mono- ou di- C_{1-6} alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquilpiperazinila; e em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou dois radicais C_{1-6} alquila;

mais especificamente cada R^{4a} é, cada, independentemente,

hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila, amino, ou mono- ou di-C₁₋₆alquilamino;

e onde R^{4a} é substituído em um átomo de nitrogênio, ele preferivelmente é um substituinte contendo carbono que é conectado ao nitrogênio através de um átomo de carbono ou um de seus átomos de carbono; e em
5 que neste caso R^{4a} preferivelmente é C₁₋₆alquila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R⁴ é fenila ou piridila (em particular 4-piridila) que, cada, pode ser substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dentre os mencionados para arila nas defini-
10 ções dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos dos mesmos. Em particular referida fenila ou piridila é substituída com 1-3 (ou com 1-2, ou com um) substituinte ou substituintes selecionados dentre halo, C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alcóxi.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R⁵ é halo, ou
15 C₁₋₆alquila, preferivelmente metila, etila, isopropila, terc-butila, flúor, cloro, ou bromo incluem poluhaloC₁₋₆alquila.

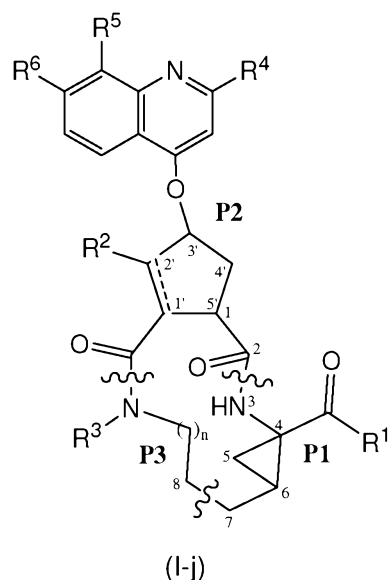
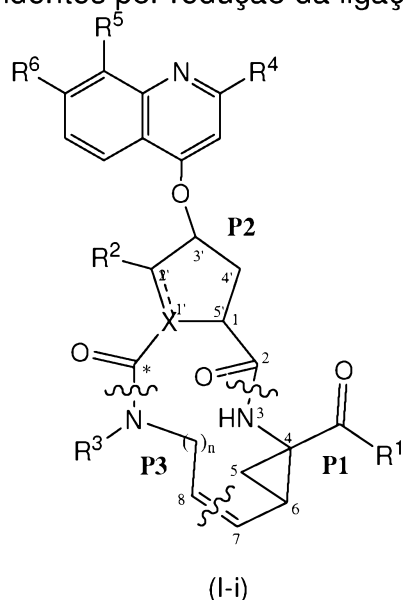
Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R⁶ é C₁₋₆ alcóxi ou
20 diC₁₋₆alquilamino; preferivelmente R⁶ é metóxi ou dimetilamino; mais preferivelmente R⁶ é metóxi.

Os compostos de fórmula (I) consistem em três blocos de construção P1, P2, P3. O bloco de construção P1 ainda contém uma cauda P1'. O grupo carbonila marcado com um asterisco em composto (I-c) abaixo podem ser parte de ou bloco de construção P2 ou de bloco de construção P3.
25 Por razões de química, bloco de construção P2 dos compostos de fórmula (I) em que X é C incorpora o grupo carbonila fixado na posição 1'.

A ligação de blocos de construção P1 com P2, P2 com P3, e P1 com P1' (quando R¹ é -NH-SO₂R⁸ ou -OR⁷) envolve formar uma ligação amida. A ligação de blocos P1 e P3 envolve a formação de ligação dupla. A
30 ligação de blocos de construção P1, P2 e P3 para preparar compostos (I-i) ou (I-j) pode ser feita em qualquer dada seqüência. Uma das etapas envolve

a ciclização pela qual o macrociclo é formado.

Representados abaixo são compostos (I-i) que são compostos de fórmula (I) em que átomos de carbono C7 e C8 são ligados por uma ligação dupla, e compostos (I-j) que são compostos de fórmula (I) em que átomos de carbono C7 e C8 são ligados por uma ligação única. Os compostos de fórmula (I-j) podem ser preparados dos compostos de fórmula (I-I) correspondentes por redução da ligação dupla no macrociclo.

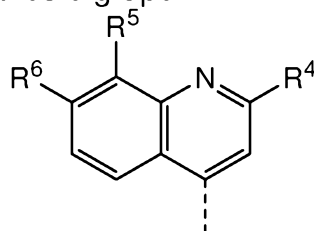


Deve-se notar que em compostos de fórmula (I-c), a formação de ligação amida entre blocos P2 e P3 pode ser obtida em duas posições diferentes do fragmento uréia. A primeira ligação amida engloba o nitrogênio do anel pirrolidina e a adjacente carbonila (marcada com um asterisco). Uma segunda formação alternativa de ligação amida envolve a reação da carbonila com asterisco com um grupo $-NHR^3$. Ambas as formações de ligação amida entre blocos de construção P2 e P3 são possíveis.

Os procedimentos de síntese descritos aqui abaixo significam ser aplicáveis para tão bem os racematos, intermediários estereoquimicamente puros ou produtos finais, como quaisquer misturas estereoisoméricas. Os racematos ou misturas estereoquímica podem ser separados em formas estereoisoméricas em qualquer estágio dos procedimentos de síntese. Em uma modalidade, os intermediários e produtos finais têm a estereoquímica especificada acima nos compostos de fórmulas (I-a) e (I-b).

A fim de simplificar a representação estrutural dos compostos de

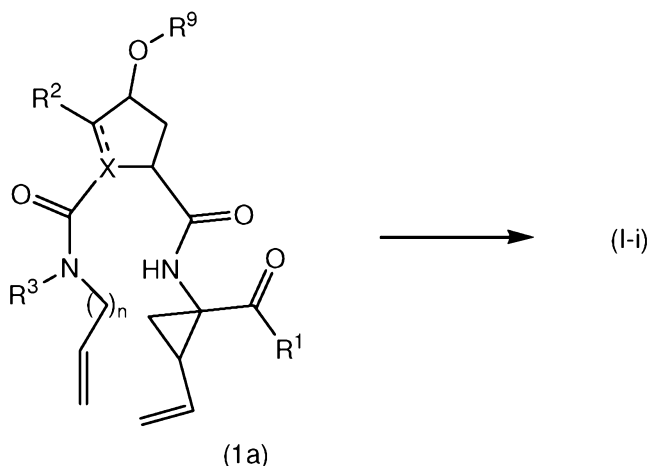
fórmula (I) ou os intermediários o grupo



é representado por R^9 e a linha tracejada representa a ligação da ligação do referido grupo representado por R^9 no restante da molécula.

Em uma modalidade, compostos (I-i) são preparados por primeiro formação das ligações amida e subsequente formação da ligação dupla entre P3 e P1 com ciclização concomitante no macrociclo.

Em uma modalidade preferida, compostos (I) em que a ligação entre C_7 e C_8 é a ligação dupla, que são compostos de fórmula (I-i), como definido acima, podem ser preparados como descrito no seguinte esquema de reação:



Formação do macrociclo pode ser realizada através de uma reação de metátese de olefina na presença de um catalisador de metal apropriado, como por exemplo o catalisador à base de 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 et al., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678; por exemplo um catalisador Hoveyda-Grubbs.

Os catalisadores de rutênio estáveis em ar como cloreto de bis(triciclohexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno rutênio (Neolyst M1[®]) ou dicloreto de bis(triciclohexilfosfina)-[(feniltio)metileno]rutênio (IV) podem ser

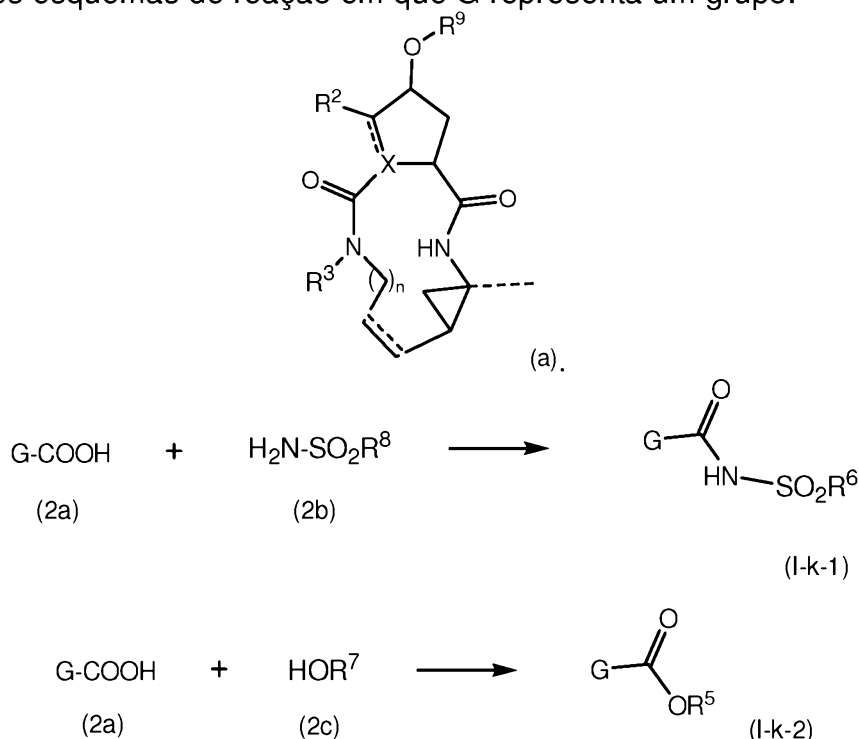
usados. Outros catalisadores que podem ser usados são catalisadores Grubbs de primeira e segunda gerações, isto é benzilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutênio e (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)-(triciclohexilfosfina)rutênio, respectivamente. De particular interesse são os catalisadores de primeira e segunda geração Hoveyda-Grubbs, que são dicloro(*o*-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutênio(II) e 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(*o*-isopropóxi fenilmetileno)rutênio respectivamente. Também outros catalisadores contendo outros metais de transição como Mo podem ser usados para esta reação.

As reações de metátese podem ser conduzidas em um solvente apropriado, 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 única, isto é compostos de fórmula (I-j), podem ser preparados dos compostos de fórmula (I-i) por uma redução da ligação dupla 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 como, por exemplo, Pt, Pd, Rh, Ru ou níquel de Raney. De interesse é Rh em alumina. A reação de hidrogenação preferivelmente é conduzida em um solvente como, por exemplo um álcool como metanol, etanol, ou um éter como THF, ou misturas dos mesmos. Água pode também ser adicionada a estes solventes ou misturas de solvente.

O grupo R^1 pode ser conectado ao bloco de construção P1 em qualquer estágio da síntese, isto é antes ou após a ciclização, ou antes ou após a ciclização e redução como descrito aqui acima. Os compostos de fórmula (I) em que R^1 representa $-\text{NHSO}_2\text{R}^8$, referidos compostos sendo representados por fórmula (I-k-1), podem ser preparados por ligação do grupo R^1 em P1 por formação de uma ligação amida entre ambas as porções. Si-

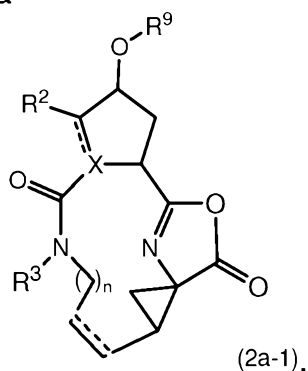
milarmemente, os compostos de fórmula (I) em que R^1 representa $-OR^7$, isto é compostos (I-k-2), podem ser preparados por ligação do grupo R^1 em P1 por formação de uma ligação éster. Em uma modalidade, os grupos $-OR^5$ são introduzidos na última etapa da síntese dos compostos (I) como descrito nos seguintes esquemas de reação em que G representa um grupo:



Intermediário (2a) pode ser copulado com a amina (2b) por uma reação de formação de amida como qualquer um dos procedimentos para a formação de uma ligação amida descrita aqui abaixo. Em particular, (2a) pode ser tratado com um agente de copulação, por exemplo *N,N'*-carbonil-diimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-pirrolidino-fosfônio (comercialmente disponível como PyBOP®), em um solvente como um éter, por exemplo THF, ou um hidrocarboneto halogenado, por exemplo diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, e reagido com a desejada sulfonamida (2b), preferivelmente após reagir (2a) com o agente de copulação. As reações de (2a) com (2b) preferivelmente são conduzidas na presença de uma base, por exemplo uma trialkilamina como trietilamina ou diisopropiletilamina, ou 1.8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Intermediário (2a) pode também ser convertido em uma forma ativada, por exemplo uma forma ativada da fórmula $G-CO-Z$ geral, em que Z representa

halo, ou o resto de um éster ativo, por exemplo Z é um grupo arilóxi como fenóxi, p.nitrofenóxi, pentafluorofenóxi, triclorofenóxi, pentaclorofenóxi e similares; ou Z pode ser o resto de um anidrido misturado. Em uma modalidade, G-CO-Z é um cloreto de ácido (G-CO-Cl) ou um anidrido ácido misturado (G-CO-O-CO-R ou G-CO-O-CO-OR, R sendo o último, por exemplo, C₁₋₄alquila, como metila, etila, propila, i.propila, butila, t.butila, i.butila, ou benzila). A forma ativada G-CO-Z é reagida com a sulfonamida (2b).

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

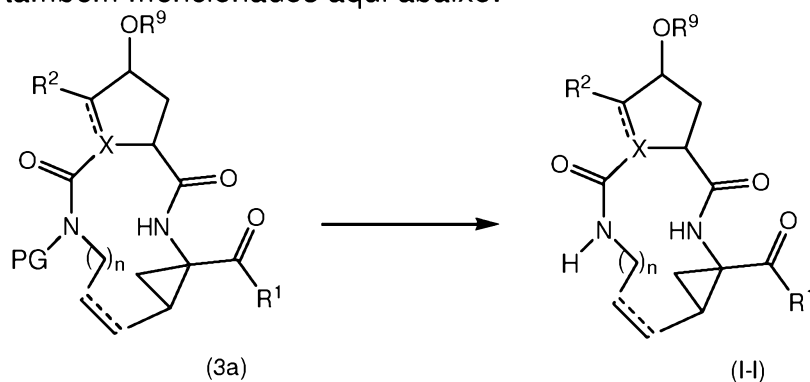


em que X, R², R³, R⁹, n são como especificados acima e em que os centros estereogênicos podem ter a configuração estereoquímica, como especificado acima, por exemplo como em (I-a) ou (I-b). Os intermediários (2a-1) podem ser isolados da mistura de reação, usando metodologia convencional, e o intermediário isolado (2a-1) é então reagido com (2b), ou a mistura de reação contendo (2a-1) pode ser reagido ainda com (2b) sem isolamento de (2a-1). Em uma modalidade, onde a reação com o agente de copulação é conduzida em um solvente imiscível em água, a mistura de reação contendo (2a-1) pode ser lavada com água ou com água levemente básica, a fim de remover todos os produtos laterais solúveis em água. A solução lavada assim obtida pode então ser reagida com (2b) sem etapas adicionais de purificação. O isolamento de intermediários (2a-1) por outro lado pode prover algumas vantagens no produto isolado, após outra purificação opcional, pode ser reagido com (2b) dando lugar a produtos menos laterais e um trabalho mais fácil da reação.

Intermediário (2a) pode ser copulado com o álcool (2c) por uma

reação de formação de éster. Por exemplo, (2a) e (2c) são reagidos juntos com remoção de água ou fisicamente, por exemplo por remoção de água azeotrópica ou quimicamente usando um agente desidratante. Intermediário (2a) pode também ser convertido em uma forma ativada G-CO-Z, como a
 5 forma ativada mencionada acima, e subsequente reage com o álcool (2c). As reações de formação de éster preferivelmente são conduzidas na presença de uma base como um carbonato de metal alcalino ou bicarbonato, por exemplo bicarbonato de sódio ou potássio, ou uma amina terciária como as aminas mencionadas aqui em relação com as reações de formação de
 10 amina, em particular uma trialkilamina, por exemplo trietilamina. Solventes que podem ser usados nas reações de formação de éster compreendem éteres como THF; hidrocarbonetos halogenados como diclorometano, CH₂Cl₂; hidrocarbonetos como tolueno; solventes apróticos polares como DMF, DMSO, DMA; e solventes similares.

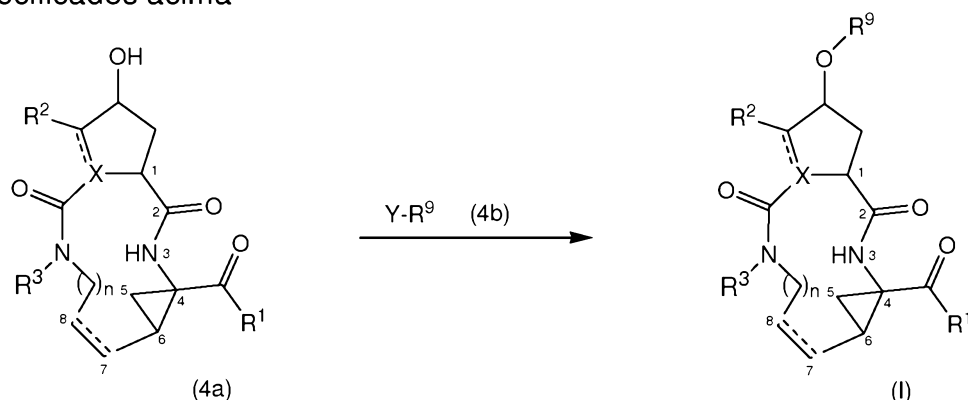
15 Os compostos de fórmula (I) em que R³ é hidrogênio, referidos compostos sendo representados por (I-I), também podem ser preparados por remoção de um grupo de proteção PG, de um intermediário correspondente protegido com nitrogênio (3a), como no seguinte esquema de reação. O grupo de proteção PG em particular é qualquer um dos grupos de proteção de
 20 nitrogênio mencionados aqui abaixo e podem ser removidos usando procedimentos também mencionados aqui abaixo:



Os materiais de partida (3a) na reação acima podem ser preparados seguindo os procedimentos para a preparação de compostos de fórmula (I), mas usando intermediários em que o grupo R³ é PG.

25 Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados por

reação de um intermediário (4a) com intermediário (4b) como descrito no seguinte esquema de reação em que os vários radicais tem os significados especificados acima



- Y em (4b) representa hidróxi ou um grupo de saída LG como um halogeneto, por exemplo brometo ou cloreto, ou um grupo arilsulfonila, por exemplo mesilato, triflato ou tosilato 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 et al. (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 amida.

Em uma modalidade particular, material de partida (4a) é reagido com (4b) na presença de uma base que é forte o suficiente para retirar um hidrogênio do grupo hidróxi, por exemplo um álcali de hidreto de metal alcalino, como LiH ou hidreto de sódio, ou alcóxido de metal alcalino, como metóxido ou etóxido de sódio ou potássio, terc-butóxido de potássio, em um solvente inerte à reação, como um solvente aprótico dipolar, por exemplo DMA, DMF e similares. Um resultante alcoolato é reagido com o agente arilante (4b), em que Y é grupo de saída apropriado, como mencionado acima. A conversão de (4a) em (I) usando este tipo de reação de O-arilação não muda a configuração estereoquímica no carbono contendo o grupo hidróxi.

Alternativamente, a reação de (4a) com (4b) pode também ser conduzida através de uma reação de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, Synthe-

sis, January, 1-28; Rano et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706). Esta reação compreende tratamento de intermediário (4a) com (4b) em que Y é hidroxila, na presença de
5 trifenilfosfina e um agente ativante como um azocarboxilato de dialquila, por exemplo azodicarboxilato de dietila (DEAD), azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) ou similares. A reação de Mitsunobu muda a configuração estereoquímica no carbono contendo o grupo hidróxi.

Alternativamente, a fim de preparar os compostos de fórmula (I),
10 primeiro uma ligação amida entre blocos de construção P2 e P1 é formada, seguido por copulação do bloco de construção P3 na porção P1 em P1-P2, e uma formação de ligação subsequente de carbamato ou 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
15 uma ligação amida entre blocos de construção P2 e P3, seguido pela copulação de bloco de construção P1 para a porção P3 em P3-P2, e uma última formação de ligação amida entre P1 e P2 em P1-P3-P2 com fechamento de anel concomitante.

Blocos de construção P1 e P3 podem ser ligados a seqüência
20 P1-P3. Se desejado, a ligação da ligação dupla P1 e P3 pode ser reduzida. A seqüência P1-P3 assim formada, seja reduzida ou não, pode ser copulada ao bloco de construção P2 e assim formando a seqüência P1-P3-P2 subsequentemente ciclizada, por formação de uma ligação amida.

Blocos de construção P1 e P3 em qualquer uma das abordagens
25 anteriores pode ser ligado através de formação de ligação dupla, por exemplo pela reação de metátese de olefina descrita aqui abaixo, ou uma reação de tipo Wittig. Se desejado, a ligação dupla assim formada pode ser reduzida, similarmente como descrito acima para a conversão de (I-i) em (I-j). A ligação dupla pode também ser reduzida em um estágio posterior, isto é após
30 pós adição de um terceiro bloco de construção, ou após formação do macrociclo. Blocos de construção P2 e P1 são ligados por formação de ligação amida e P3 e P2 são ligados por formação de carbamato ou éster.

A cauda P1' pode ser ligada ao bloco de construção P1 em qualquer estágio da síntese dos compostos de fórmula (I), por exemplo antes ou após copulação dos blocos de construção P2 e P1; antes ou após copulação do bloco de construção P3 em P1; ou antes ou após fechamento do anel.

Os blocos de construção individuais podem ser primeiro preparados e subsequente copulados juntos ou alternativamente, precursores dos blocos de construção podem ser copulados juntos e modificados em um estágio posterior da composição molecular desejada.

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

A formação de ligações amida podem ser realizadas usando procedimentos padrão como os usado para a copulação de aminoácidos em síntese de peptídeo. O último envolve a copulação desidrativa de um grupo carboxila de um reagente com um grupo amino dos outros reagentes para formar a ligação de uma ligação de amida. A formação de ligação amida pode ser realizada por reação dos materiais de partida na presença de um agente de copulação ou convertendo a funcionalidade carboxila em uma forma ativa como um éster ativo, cloreto ou brometo de ácido carboxila ou anidrido mistos. Descrições gerais de tais reações de copulação e os reagentes usados aqui podem ser encontradas em livros de texto gerais sobre química de peptídeos, por exemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2a. ed. rev., Springer-Verlag, Berlin, Germany, (1993).

Exemplos de reações de copulação com formação de ligação amida incluem o método azida, anidrido de ácido carbônico- carboxílico misto método de (cloroformiato de isobutila), método de carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, ou carbodiimida solúvel em água como *N*-etil-*N'*[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), o método éster ativo (éster *p*-nitrofenila, *p*- clorofenila, triclorofenila, pentaclorofenila, pentafluorofenila, imido *N*-hidroxissuccínico e os ésteres similares), o método de Woodward reagente K-, o método 1,1-carbonildiimidazol (CDI ou *N,N'*-carbonildiimidazol), os métodos de reagentes de fósforo ou oxidação-redução. Al-

guns destes métodos podem ser melhorados por adição de catalisadores apropriados, por exemplo no método carbodiimida por adição de 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1.8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), ou 4-DMAP. Outros agentes de copulação são hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris-

5 (dimetilamino) fosfônio, ele mesmo sozinho ou na presença de 1-hidroxibenzotriazol ou 4-DMAP; ou tetrafluoroborato de 2-(*1H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio, ou hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio. Estas reações de copulação podem ser realizadas ou em solução (fase líquida) ou fase sólida.

10 Uma formação de ligação amida preferida é realizada empregando *N*-etiloxycarbonil-2-etilóxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) ou *N*-isobutilóxi-carbonil-2-isobutilóxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). Diferente do procedimento anidrido clássico, EEDQ e IIDQ não requerem base nem temperaturas de reação baixas. Tipicamente o procedimento envolve reagir quantidades e-

15 quimolares dos componentes carboxila e amina em um solvente orgânico (uma ampla variedade de solventes pode ser usada). Então EEDQ ou IIDQ é adicionado em excesso e a mistura é deixada agitar em temperatura ambiente.

As reações de copulação preferivelmente são conduzidas em

20 solvente inerte, como hidrocarbonetos halogenados, por exemplo diclorometano, clorofórmio, solventes dipolares apróticos como acetonitrila, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres como tetrahidrofurano (THF).

Em muitos casos as reações de copulação são feitas na presen-

25 ça de uma base apropriada 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 estar na faixa entre 0°C e 50°C e um tempo de reação pode estar na faixa entre 15 min e 24 h.

30 Os grupos funcionais nos blocos de construção que são ligados juntos podem ser protegidos para evitar a formação de ligações indesejadas. Os grupos de proteção apropriados que podem ser usados são listados, por

exemplo, em Greene "Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, New York (1999) e "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 9, Academic Press, New York (1987).

Os grupos carboxila podem ser protegidos como um éster que
 5 podem ser clivados para dar o ácido carboxílico. Os grupos de proteção que podem ser usados incluem 1) ésteres de alquila como metila, trimetilsilila e *tert*-butila; 2) ésteres de arilalquila como benzila e benzila substituída; ou 3) ésteres que podem ser clivados por uma base suave ou meio redutivo suave, como ésteres de tricloroetila e fenacila.

10 Os grupos amino podem ser protegidos por uma variedade de N-grupos de proteção, como:

- 1) grupos acila como formila, trifluoroacetila, ftalila, e *p*-toluenossulfonila;
- 2) grupos carbamato aromático como benziloxycarbonila (Cbz ou Z) e benziloxycarbonilas substituídas, e 9-fluorenilmetiloxycarbonila (Fmoc);
- 15 3) grupos carbamato alifático como *tert*-butiloxycarbonila (Boc), etoxycarbonila, diisopropilmetóxi-carbonila, e aliloxycarbonila;
- 20 4) grupos carbamato de alquila cíclico como ciclopentiloxycarbonila e adamantiloxycarbonila;
- 5) grupos alquila como trifenilmetila, benzila ou benzila substituída como 4-metoxibenzila;
- 6) trialquilsilila como trimetilsilila ou *t*.Bu dimetilsilila; e
- 25 7) grupos contendo tiol como feniltiocarbonila e ditiassuccinoíla. Os grupos de proteção amino interessantes são Boc e Fmoc.

Preferivelmente, o grupo de proteção amino é clivado antes da próxima etapa de copulação. Remoção de grupos de proteção N pode ser
 30 feita seguindo procedimentos conhecidos na técnica. Quando o grupo Boc é usado, os métodos de escolha são ácido trifluoroacético, simples ou em diclorometano, ou HCl em dioxano ou em acetato de etila. O sal de amônio

resultante é então neutralizado ou antes da copulação ou in situ com soluções básicas, como tampões aquosos, ou aminas terciárias em diclorometano ou acetonitrila ou dimetil-formamida. Quando se usa o grupo Fmoc, os reagentes de escolha são piperidina ou piperidina substituída em dimetilformamida, mas qualquer amina secundária pode ser usada. A desproteção é realizada a uma temperatura entre 0°C e temperatura ambiente, geralmente em torno de 15-25°C, ou 20-22°C.

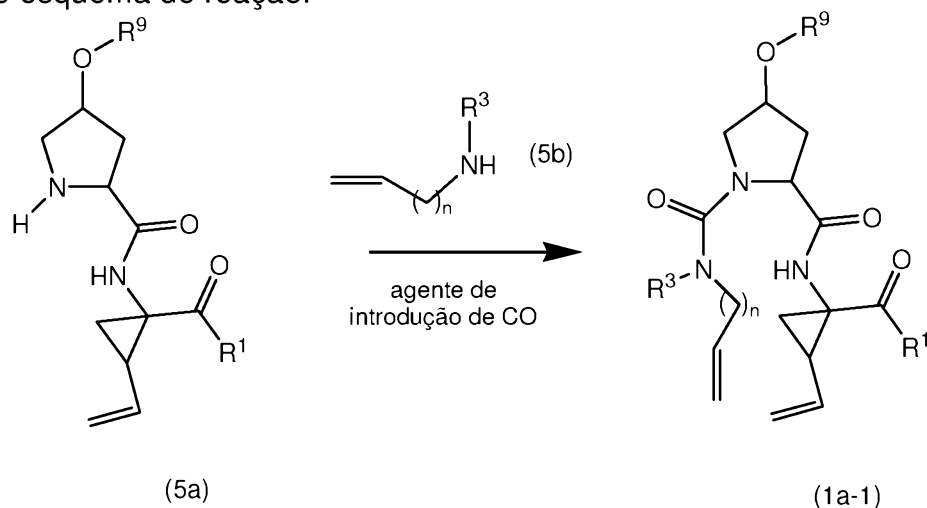
Outros grupos funcionais que podem interferir nas reações de copulação dos blocos de construção também podem ser protegidos. Por exemplo, grupos hidroxila podem ser protegidos como éteres de benzila ou benzila substituída, por exemplo éter de 4-metoxibenzila, ésteres de benzoíla ou benzoíla substituída,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

Outros grupos amino podem ser protegidos por grupos de proteção que podem ser clivados seletivamente. Por exemplo, quando Boc é usado como o grupo de proteção α -amino, os seguintes grupos de proteção de cadeia lateral são apropriados: porções p-toluenossulfonila (tosila) podem ser usadas para proteger outros grupos amino; éteres de benzila (Bn) podem ser usados para proteger grupos hidróxi; e ésteres de benzila podem ser usados para proteger outros grupos carboxila. Ou quando Fmoc é selecionado para a proteção α -amino, geralmente grupos de proteção à base de *tert*-butila são aceitáveis. Por exemplo, Boc pode ser usado para outros grupos amino; éteres de *tert*-butila para grupos hidroxila; e ésteres de *tert*-butila para outros grupos carboxila.

Qualquer um dos grupos de proteção pode ser removido em qualquer estágio do procedimento de síntese, mas preferivelmente, os grupos de proteção de qualquer uma das funcionalidades não envolvidas nas etapas de reação são removidos após completar o acúmulo do macrociclo. Remoção dos grupos de proteção pode ser feita em qualquer modo ditado pela escolha dos grupos de proteção, sendo este assunto bem-conhecido dos versados na técnica.

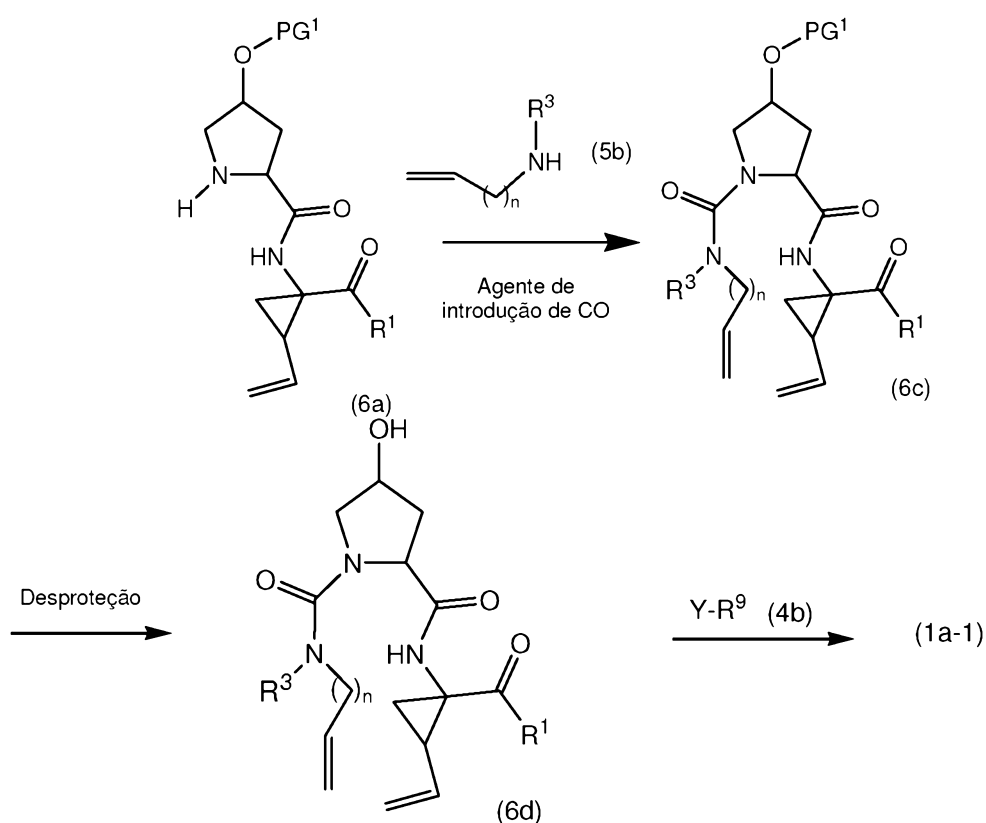
Os intermediários de fórmula (1a) em que X é N, referidos inter-

mediários sendo representados por fórmula (1a-1), podem ser preparada partindo de intermediários (5a) que são reagidos com uma alquenamina (5b) na presença de um agente de introdução de carbonila como descrito no seguinte esquema de reação.



- 5 Os agentes de introdução de carbonila (CO) incluem fosgênio, ou derivados de fosgênio como carbonila diimidazol (CDI), e similares. Em uma modalidade (5a) é reagido com o agente de introdução de CO na presença de uma base e um solvente apropriados, que podem ser as bases e solventes usados nas reações de formação de amida, como descrito acima.
- 10 Em uma modalidade particular, a base é um bicarbonato, por exemplo NaHCO_3 ou uma amina terciária como trietilamina e similares, e o solvente é um éter ou hidrocarboneto halogenado, por exemplo THF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , e similares. A seguir, a amina (5b) é adicionada assim obtendo intermediários (1a-1) como no esquema acima. Uma através de alternativa usando condi-
- 15 ções de reação similares envolve primeiro reagir o agente de introdução de CO com a alquenamina (5b) e então reagir o intermediário assim formado com (5a).

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

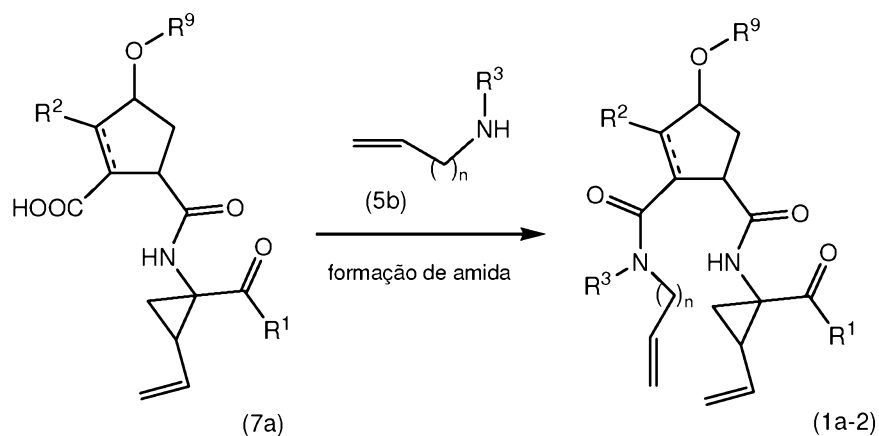


PG¹ é um grupo de proteção O, que pode ser qualquer um dos grupos mencionados aqui e em particular é um grupo benzoíla ou benzoíla substituída, como 4-nitrobenzoíla. No último caso, este grupo pode ser re-
 movido por reação com um hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), em particular onde PG¹ é 4-nitrobenzoíla, com LiOH, em um meio aquoso compreendendo água e um solvente orgânico solúvel em água, como um alcanol (metanol, etanol) e THF.

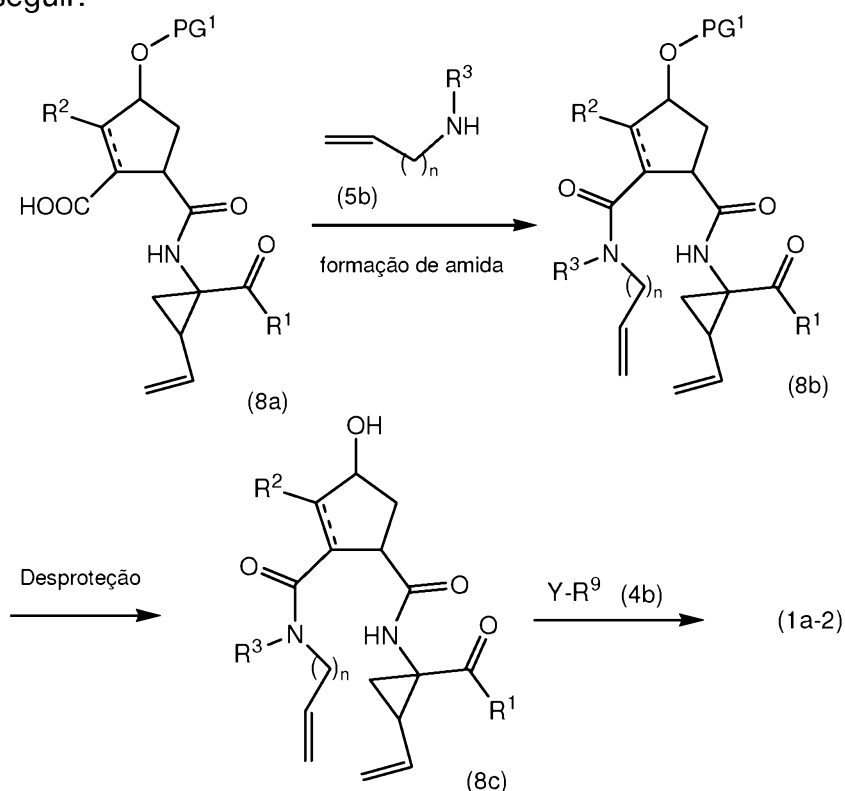
Intermediários (6a) são reagidos com (5b) na presença de um agente de introdução de carbonila, similar como descrito acima, e esta reação dá intermediários (6c). Estes são desprotegidos, em particular usando condições de reação mencionadas acima. Um álcool resultante (6d) é reagido com intermediários (4b) como descrito acima para a reação de (4a) com (4b) e esta reação resulta em intermediários (1a-1).

Os intermediários de fórmula (1a) em que X é C, referidos intermediários sendo representados por fórmula (1a-2), podem ser preparados por uma reação de formação de amida partindo de intermediários (7a) que são reagidos com uma amina (5b) como mostrado no seguinte esquema de reação, usando condições de reação para preparar amidas, como descrito

acima.

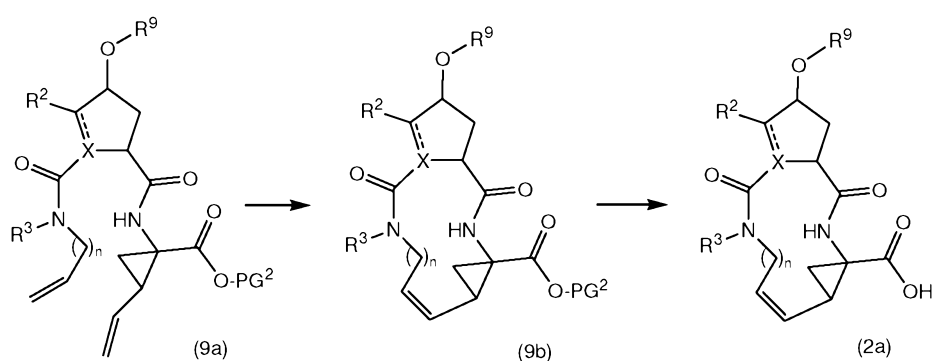


Os intermediários (1a-1) podem ser alternativamente preparados como a seguir:



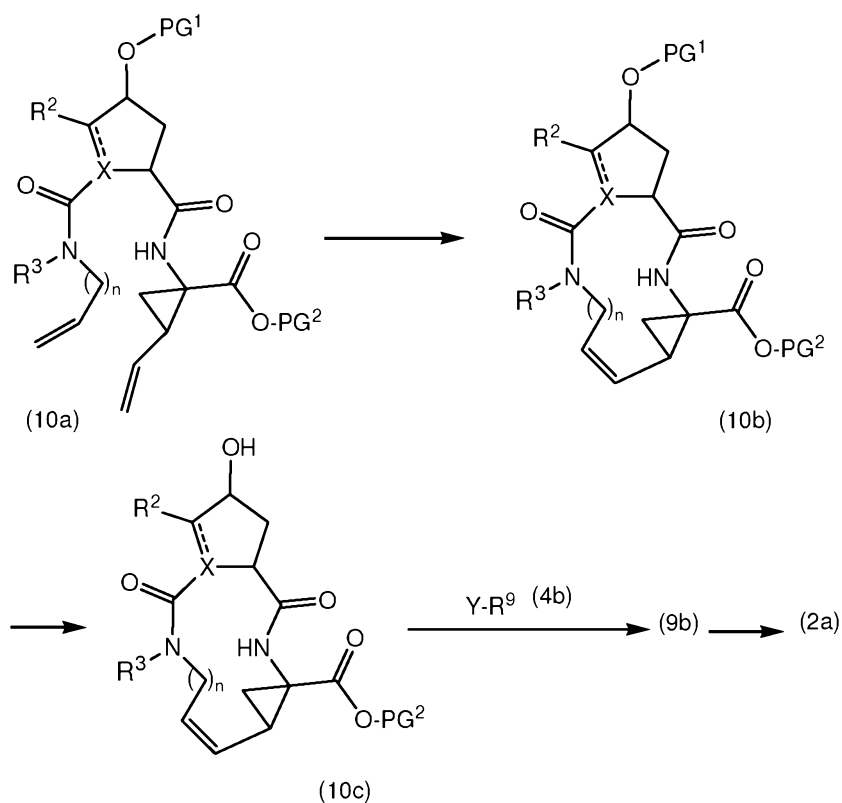
5 PG¹ é um grupo de proteção O, como descrito acima. As mesmas condições de reação como descrito acima podem ser usadas: formação de amida como descrito acima, remoção de PG¹ como na descrição dos grupos de proteção e introdução de R⁹ como nas reações de (4a) com os reagentes (4b).

10 Os intermediários de fórmula (2a) podem ser preparados primeiro ciclizando a amida aberta (9a) em um éster macrocíclico (9b), que, por sua vez, é convertido em (2a) como a seguir:



PG² é um grupo de proteção carboxila, por exemplo um dos grupos de proteção carboxila mencionados acima, em particular um éster de C₁₋₄ alquila ou de benzila, por exemplo um éster de metila, etila ou t.butila. A reação de (9a) a (9b) é uma reação de metátese e é conduzida como descrito acima. O grupo PG² é removido seguindo procedimentos também descritos acima. Onde PG¹ é um éster de C₁₋₄alquila éster, ele é removido por hidrólise alcalina, por exemplo com NaOH ou preferivelmente LiOH, em um solvente aquoso, por exemplo uma mistura C₁₋₄alcanol/água. Um grupo benzila pode ser removido por hidrogenação catalítica.

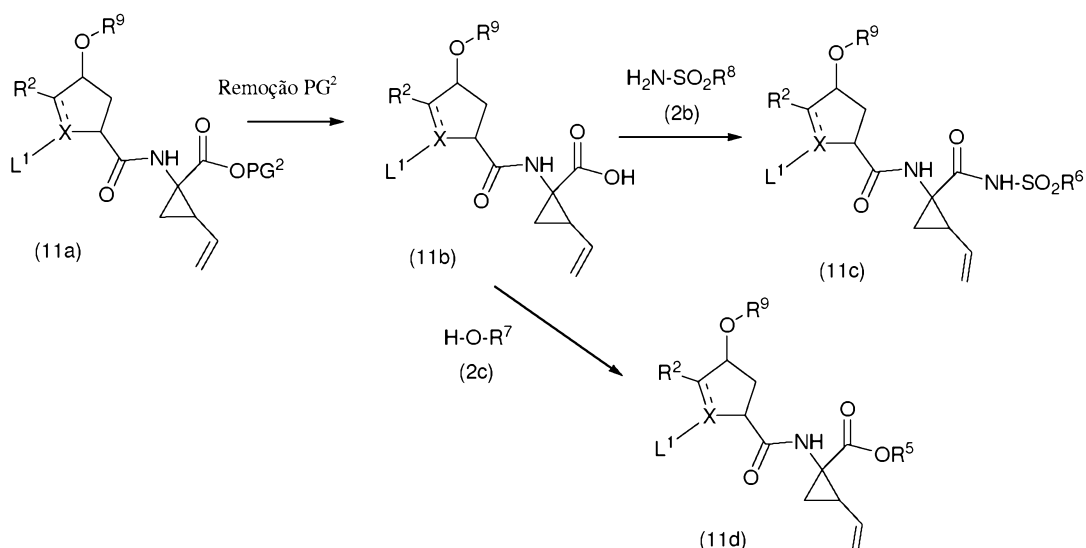
Em uma síntese alternativa, os intermediários (2a) podem ser preparados como a seguir:



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

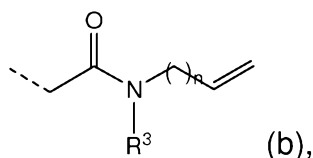
Primeiro, intermediários (10a) são ciclizados nos ésteres macrocíclicos (10b), os últimos são desprotegidos por remoção do grupo PG^1 em (10c), que são reagidos com intermediários (4b), seguido por remoção do grupo de proteção carboxila PG^2 . A ciclização, desproteção de PG^1 e PG^2 e a copulação com (4b) são como descritas acima.

Os grupos R^1 podem ser introduzido em qualquer estágio da síntese, ou como a última etapa como descrito acima, ou antes, antes da formação do macrociclo. No seguinte esquema, os grupos R^1 sendo $-NH-SO_2R^8$ ou $-OR^7$ (que são como especificados acima) são introduzidos:



No esquema acima, PG^2 é como definido acima e L^1 é um grupo

P3

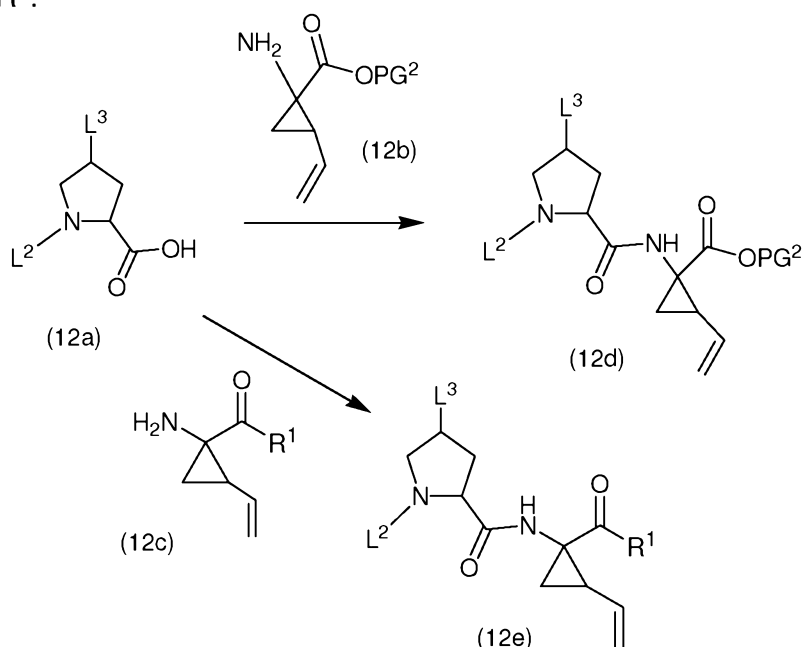


em que n e R^3 são como definidos acima e onde X é N, L^1 também pode ser um grupo de proteção de nitrogênio (PG, como definido acima) e onde X é C, L^1 também pode ser um grupo $-COOPG^{2a}$, em que o grupo PG^{2a} é um grupo de proteção carboxila similar como PG^2 , mas em que PG^{2a} é seletivamente 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 ainda como especificado acima.

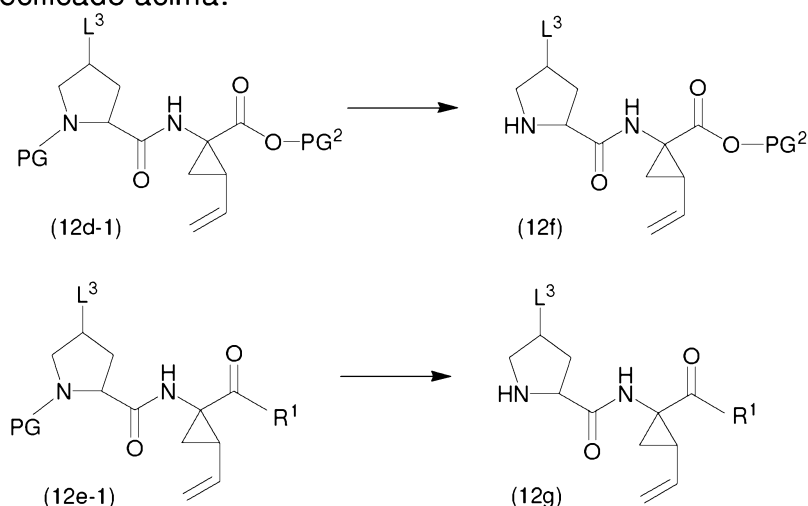
10 Copulação de P1 e P2 blocos de construção

Os blocos de construção P1 e P2 são ligados usando uma reação de formação de amida seguindo os procedimentos descritos acima. O bloco de construção P1 pode ter um grupo de proteção carboxila PG^2 (como em (12b)) ou já pode ser ligado a grupo $P1'$ (como em (12c)). L^2 é um grupo de proteção N (PG), ou um grupo (b), como especificado acima. L^3 é hidróxi, $-OPG^1$ ou um grupo $-O-R^9$ como especificado acima. Onde em qualquer um dos seguintes esquemas de reação, L^3 é hidróxi, antes de cada etapa de reação, ele pode ser protegido como um grupo $-OPG^1$ e, se desejado, subsequentemente desprotegido de volta a uma função hidróxi livre. Similarmente, como descrito acima, a função hidróxi pode ser convertida em um grupo $-O-R^9$.



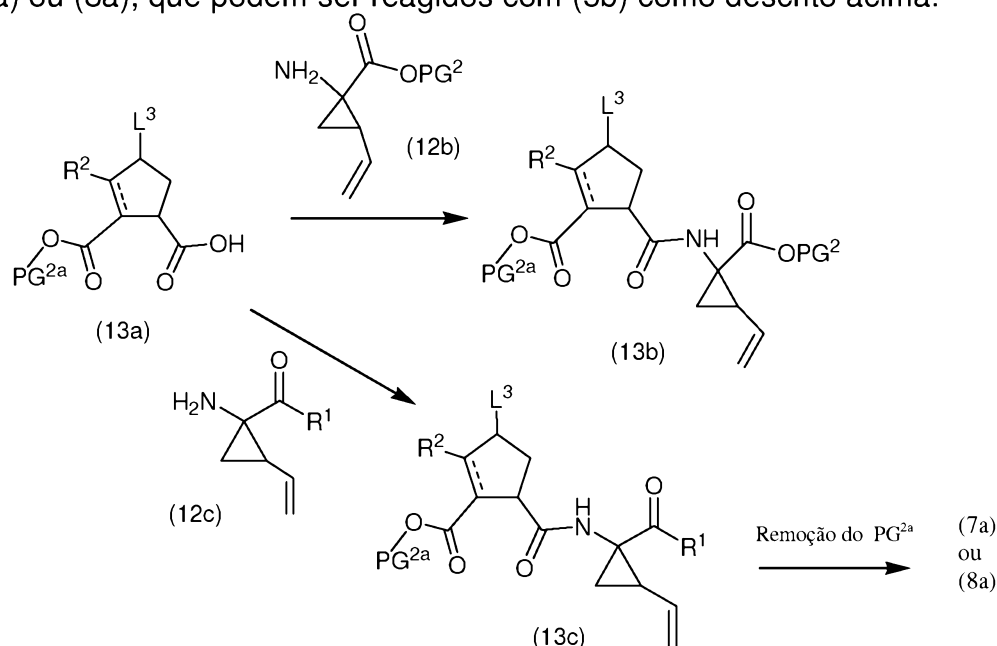
No procedimento do esquema acima, um aminoácido ciclopropila (12b) ou (12c) é copulado na função ácido do bloco de construção P2 (12a) com a formação de uma ligação amida, seguindo os procedimentos descritos acima. Intermediários (12d) ou (12e) são obtidos. No último, L^2 é um grupo (b), produtos resultantes são seqüências P3-P2-P1 englobando alguns dos intermediários (11c) ou (11d) no esquema de reação anterior. A remoção do grupo de proteção ácido em (12d), usando as condições apropriadas para o grupo de proteção usado, seguido por copulação com uma amina $H_2N-SO_2R^8$ (2b) ou com HOR^7 (2c) como descrito acima, novamente dá os intermediários (12e), em que $-COR^1$ são grupos amida ou éster. Onde L^2 é um grupo de proteção N, ele pode ser removido dando intermediários (5a) ou (6a). Em uma modalidade, PG neste reação é um grupo BOC e PG^2 é metila ou etila. Onde adicionalmente L^3 é hidróxi, o material de partida (12a) é Boc-L-hidroxiprolina. Em uma modalidade particular, PG é BOC, PG^2 é metila ou etila e L^3 é $-O-R^9$.

Em uma modalidade, L^2 é um grupo (b) e estas reações envolvem a copulação P1 em P2-P3, que resulta nos intermediários (1a-1) ou (1a) mencionados acima. Em outra modalidade, L^2 é um grupo de proteção N, PG, que é como especificado acima, e a reação de copulação resulta em intermediários (12d-1) ou (12e-1), dos quais o grupo PG pode ser removido, usando condições de reação mencionadas acima, obtendo intermediários (12-f) ou respectivamente (12g), que englobam intermediários (5a) e (6a) como especificado acima:

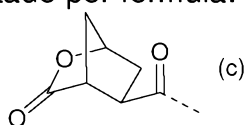


Em uma modalidade, o grupo L^3 nos esquemas acima representa um grupo $-O-PG^1$ que pode ser introduzido em um material de partida (12a) em que L^3 é hidróxi. Neste caso, PG^1 é escolhido de modo que ele é seletivamente clivável para o grupo L^2 sendo PG.

5 Em um modo 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 descrito no seguinte esquema em que R^1 , R^2 , L^3 são como especificados acima e PG^2 e PG^{2a} são grupos de proteção carboxila. PG^{2a} tipicamente é escolhido de modo que ele é seletivamente
10 viável para grupo PG^2 . Remoção do grupo PG^2 em (13c) dá intermediários (7a) ou (8a), que podem ser reagidos com (5b) como descrito acima.

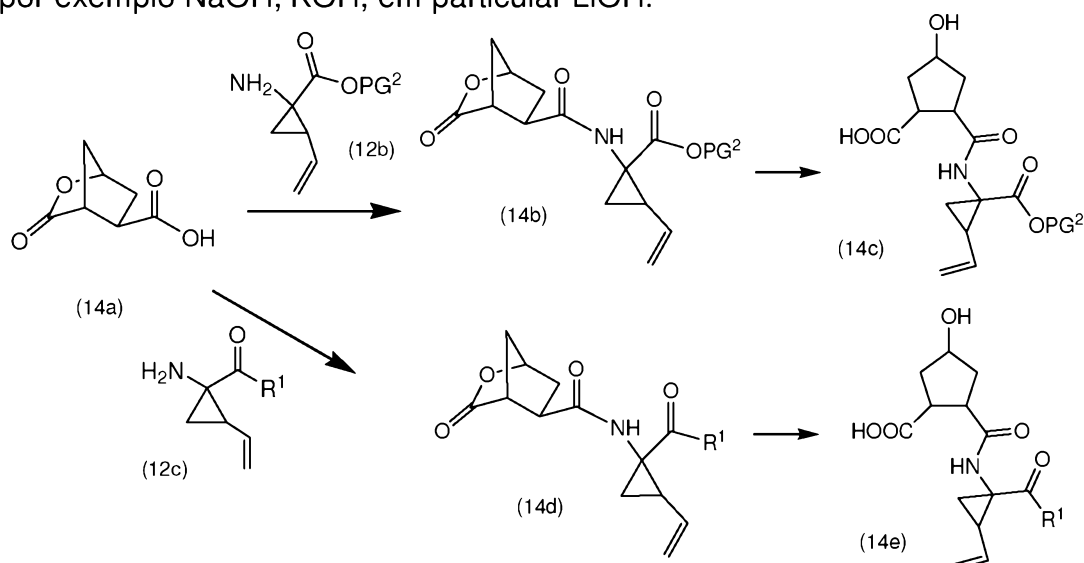


Em uma modalidade particular, onde X é C, R^2 é H, e onde X e o carbono contendo R^2 são ligados por uma ligação única (P2 sendo uma porção ciclopentano), PG^{2a} e L^3 tomados juntos formam uma ligação e o bloco de construção P2 é representado por formula:



Ácido bicíclico (14a) é reagido com (12b) ou (12c) similar como descrito acima em (14b) e (14c) respectivamente, em que a lactona é aberta dando intermediários (14c) e (14e). As lactonas podem ser abertas usando procedimentos de hidrólise de éster, por exemplo usando condições de rea-

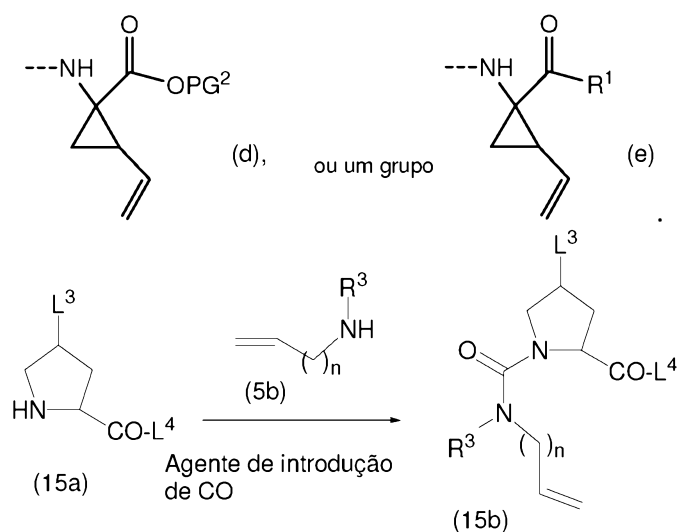
ção descritas acima para a remoção alcalina de um grupo PG^1 em (9b), em particular usando condições básicas como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo NaOH, KOH, em particular LiOH.



Intermediários (14c) e (14e) podem ser processados ainda como descrito aqui abaixo.

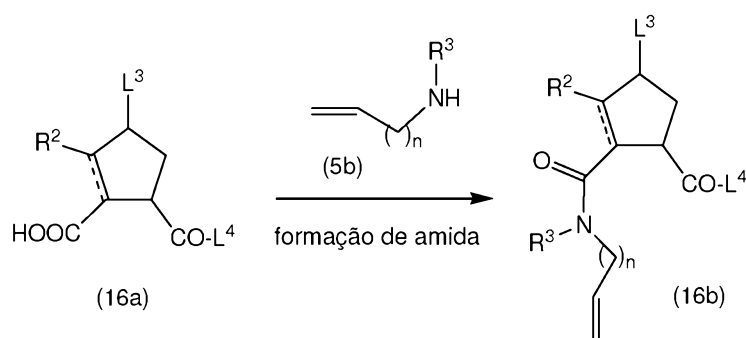
Copulação de blocos de construção P3 e P2

Para os blocos de construção P2, que tem uma porção pirrolidina, os blocos de construção P3 e P2 ou P3 e P2-P1 são ligados usando uma reação de formação de carbamato, seguindo os procedimentos descritos acima para a copulação de (5a) com (5b). Um procedimento geral para a copulação de blocos P2 tendo uma reação de pirrolidina é representado no seguinte esquema de reação em que L^3 é como especificado acima e L^4 é um grupo $-\text{O}-\text{PG}^2$, um grupo

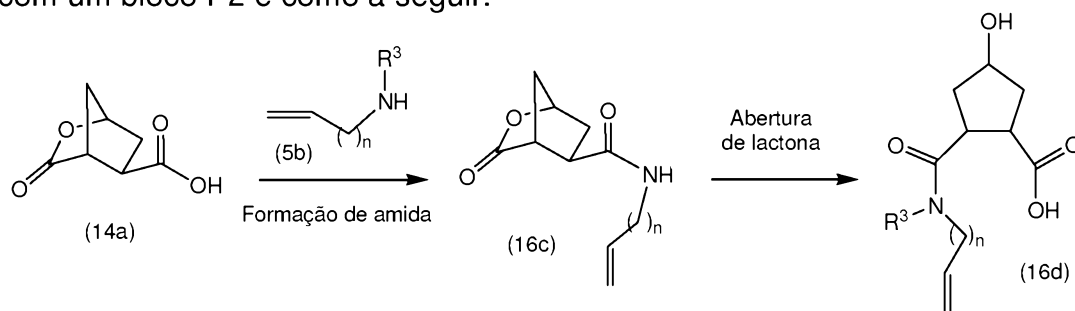


Em uma modalidade L^4 em (15a) é um grupo $-OPG^2$, o grupo PG^2 pode ser removido e ácido resultante copulado com aminoácidos ciclopropila (12a) ou (12b), dando intermediários (12d) ou (12e) em que L^2 é um radical (d) ou (e).

- 5 Um procedimento geral para copulação de blocos P3 com um bloco P2 ou com um bloco P2-P1 em que o P2 é um ciclopentano ou ciclo-penteno é mostrado no seguinte esquema. L^3 e L^4 são como especificados acima.



- 10 Em uma modalidade particular, L^3 e L^4 tomados juntos podem formar uma ponte lactona, como em (14a), e a copulação de bloco P3 bloco com um bloco P2 é como a seguir:



- A lactona bicíclica (14a) é reagida com (5b) em uma reação de formação de amida para amida (16c) em que a ponte lactona é aberta para (16d). As condições de reação para as reações de formação de amida e abertura de lactona são como descritas acima ou aqui abaixo. Intermediário (16d) pode ser copulado, por sua vez, em um grupo P1 como descrito acima.

- As reações nos esquemas acima são conduzidas usando os mesmos procedimentos como descritos acima para as reações de (5a), (7a) ou (8a) com (5b) e em particular as reações acima em que L^4 é um grupo (d) ou (e) corresponde às reações de (5a), (7a) ou (8a) com (5b), como descrito acima.

Os blocos de construção P1, P1', P2 e P3 usados na preparação dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados partindo dos intermediários conhecidos na técnica. Várias destas sínteses são descritas abaixo em maiores detalhes.

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

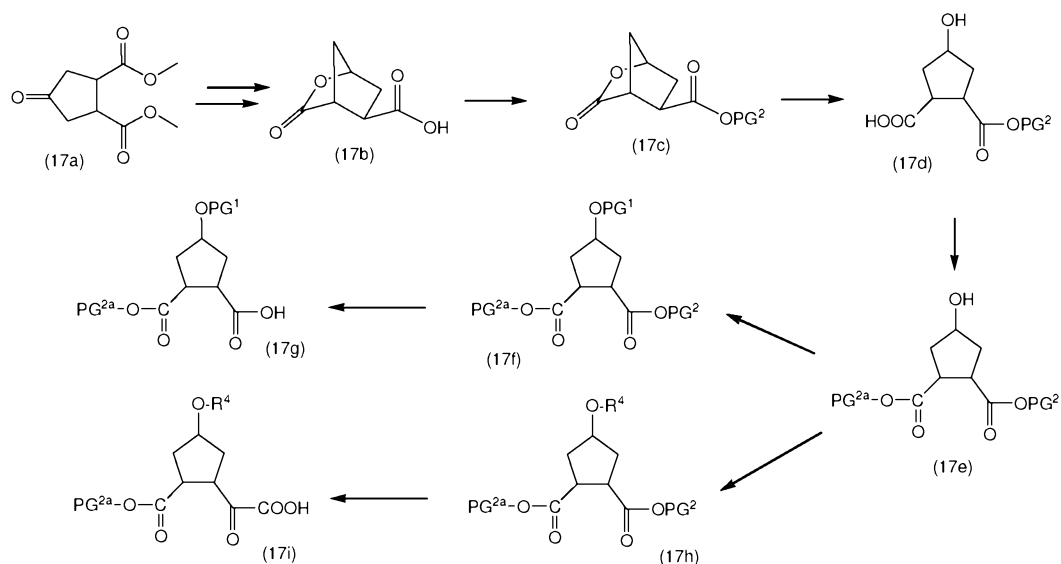
10 As funcionalidades em cada um dos blocos de construção podem ser protegidas para evitar reações laterais.

Síntese de blocos de construção P2

Os blocos de construção P2 contém ou uma porção pirrolidina, uma ciclopentano, ou uma ciclopenteno substituída com um grupo $-O-R^4$.

- 15 Os blocos de construção P2 contendo uma porção pirrolidina podem ser derivados de hidróxi prolina comercialmente disponível.

A preparação de blocos de construção P2 que contém um anel ciclopentano pode ser realizada como mostrado no esquema abaixo.



- 20 O ácido bicíclico (17b) pode ser preparado, por exemplo, de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona (17a), como descrito por Rosenquist et al. em Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. A primeira etapa neste procedimento envolve a redução do grupo ceto com um agente redutor como boroídreto de sódio em um solvente como metanol, seguido por hidrólise do

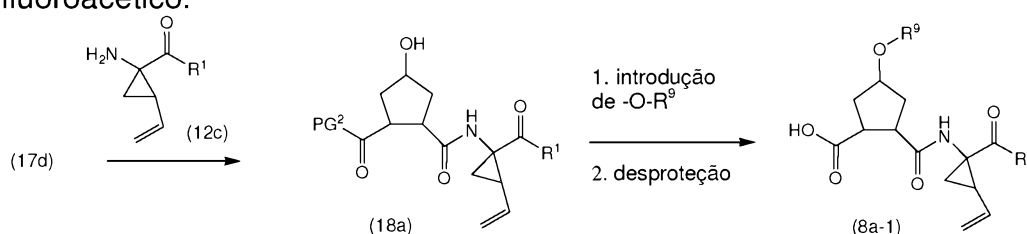
ésteres e finalmente fechamento de anel para a lactona bicíclica (17b) usando procedimentos de formulação de lactona, em particular usando anidrido acético na presença de uma base fraca como piridina. A funcionalidade de ácido carboxílico em (17b) pode então ser protegida por introdução de um grupo de proteção carboxila apropriado, como um grupo PG², que é como especificado acima, assim provendo éster bicíclico (17c). O grupo PG² em particular é lábil em ácido, como um grupo t.butila e é introduzido por exemplo por tratamento com isobuteno na presença de um ácido de Lewis ou com dicarbonato de di- *terc*-butila na presença de uma base como uma amina terciária como dimetilaminopiridina ou trietilamina em um solvente como diclorometano. A abertura de lactona de (17c) usando condições de reação descritas acima, em particular com hidróxido de lítio, dá o ácido (17d), que pode ser usado ainda em reações de copulação com blocos de construção P1. O ácido livre em (17d) também pode ser protegido, preferivelmente com um grupo de proteção de ácido PG^{2a} que é seletivamente clivável para PG², e a função hidróxi pode ser convertida em um grupo -OPG¹ ou em um grupo -OR⁹. Os produtos obtidos quando da remoção do grupo PG² são intermediários (17g) e (17i) que correspondem aos intermediários (13a) ou (16a) especificados acima.

Intermediários com estereoquímica específica podem ser preparados por resolução dos intermediários em seqüência de reação acima. Por exemplo, (17b) pode ser resolvido seguindo procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo por forma de ação de sal com uma base opticamente ativa ou por cromatografia quiral, e estereoisômeros resultantes podem ser processados ainda como descrito acima. Os grupos OH e COOH em (17d) estão em posição *cis*. Os análogos *trans* podem ser preparados por inversão da estereoquímica no carbono contendo a função OH usando reagentes específicos nas reações introduzindo OPG¹ ou OR⁹ que invertem a estereoquímica, como, por exemplo por aplicação de uma reação de Mitsunobu.

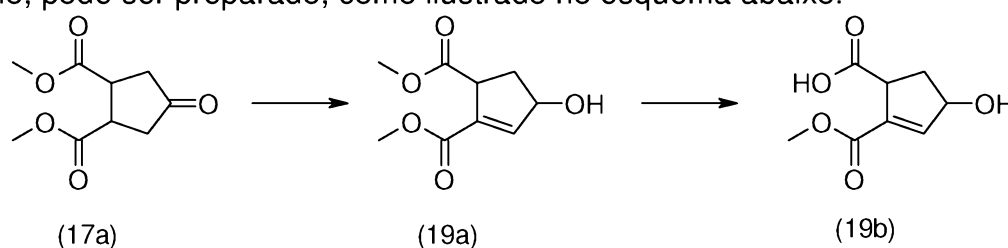
Em uma modalidade, os intermediários (17d) são copulados em blocos O1 (12b) ou (12c), cujas reações de copulação correspondem à copulação de (13a) ou (16a) com os mesmos blocos P1, usando as mesmas

condições. Subseqüente introdução de um substituinte $-O-R^9$ como descrito acima seguido por remoção do grupo de proteção de ácido PG^2 dá intermediários (8a-1), que são uma subclasse dos intermediários (7a), ou parte dos intermediários (16a). Os produtos da reação de PG^2 podem ser ainda copu-

5 lados a bloco de construção P3. Em uma modalidade, PG^2 em (17d) é t.butila que pode ser removido sob condições ácidas, por exemplo com ácido trifluoroacético.



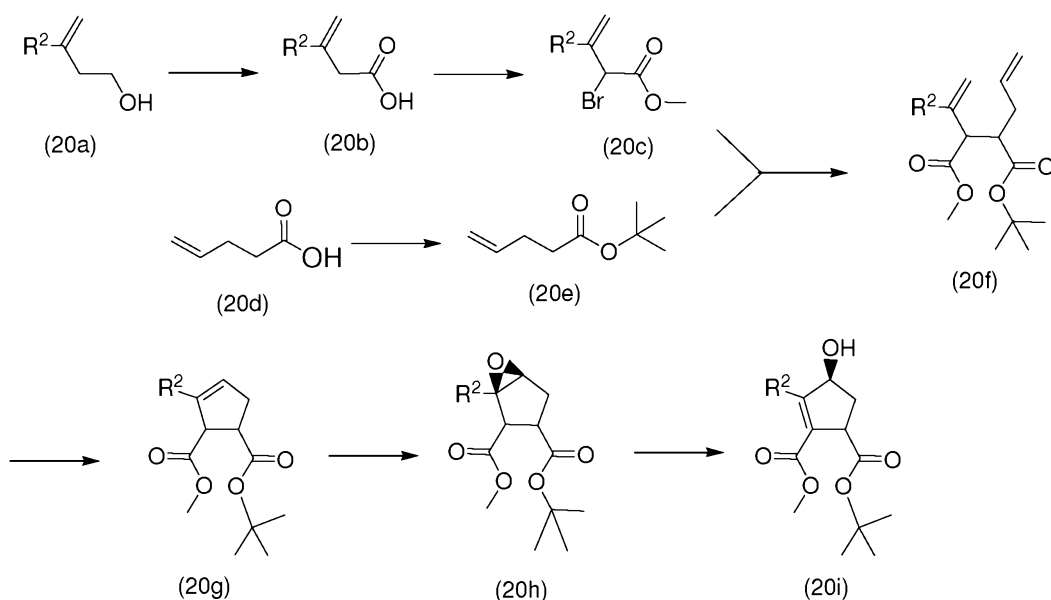
Um bloco de construção insaturado P2, isto é um anel ciclopenteno, pode ser preparado, como ilustrado no esquema abaixo.



10 Uma reação de bromação-eliminação de 3,4-bis(metoxicarbonil) ciclopentanona (17a) como descrito por Dolby et al. em J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285 seguido por redução da funcionalidade ceto com um agente redutor como boroidreto de sódio provê o ciclopentenol (19a). A hidrólise de éster seletiva, usando por exemplo hidróxido de lítio em um solvente

15 como uma mistura de dioxano e água, provê o monoéster ciclopentenol substituído com hidróxi (19b).

Um bloco de construção insaturado P2 em que R^2 pode também ser diferente de hidrogênio, pode ser preparado como mostrado no esquema abaixo.



Oxidação de 3-metil-3-buten-1-ol comercialmente disponível (20a), em particular por um agente oxidante, como clorocromato de piridínio, dá (20b), que é convertido no éster metílico correspondente, por exemplo por tratamento com cloreto de acetila em metanol, seguido por uma reação

5 de bromação com bromo dando α -bromo éster (20c). O último pode então ser condensado com o éster de alquenila (20e), obtido de (20d) por uma reação de formação de éster. O éster em (20e) preferivelmente é um éster de t.butila que pode ser preparado do ácido correspondente comercialmente disponível (20d), por exemplo por tratamento com dicarbonato de di- *terc*-

10 butila na presença de uma base como dimetilaminopiridina. Intermediário (20e) é tratado com uma base como lítio diisopropil amida em um solvente como tetrahydrofurano, e reagido com (20c) para dar o diéster de alquenila (20f). Ciclização de (20f) por uma reação de metátese de olefina, realizada como descrito acima, provê derivado de ciclopenteno (20g). A epoxidação

15 estereo-seletiva de (20g) pode ser realizada usando 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), dá o álcool (20i). Opcionalmente, a ligação dupla em intermediário (20i) pode

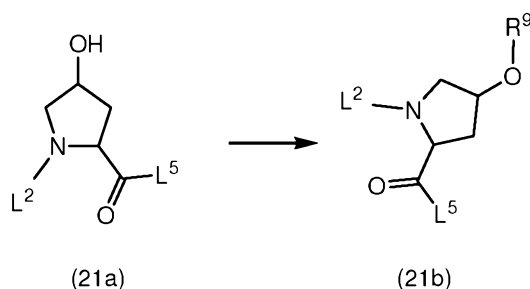
20 ser reduzida, por exemplo por hidrogenação catalítica usando um catalisador como paládio em carbono, dando o composto ciclopentano correspondente. O éster de t.butila pode ser removido no ácido correspondente, que subse-

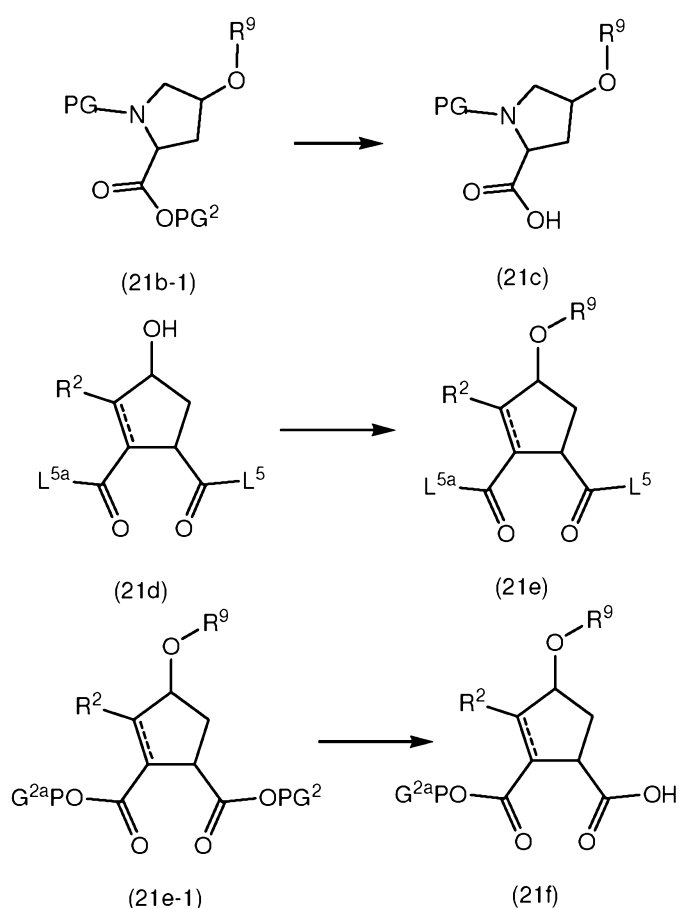
qüentemente é copulado a um bloco de construção P1.

O grupo $-R^9$ pode ser introduzido nos anéis de pirrolidina, ciclo-
pentano ou ciclopenteno em qualquer estágio conveniente da síntese dos
compostos de acordo com a presente invenção. Uma abordagem é primeiro
5 introduzir o grupo $-R^9$ nos referidos anéis e subsequêentemente adicionar os
outros blocos de construção desejados, isto é P1 (opcionalmente com a
cauda P1') e P3, seguido pela formação do macrociclo. Outra abordagem
consiste em copular os blocos de construção P2, não contendo substituinte -
O- R^9 , com cada P1 e P3, e adicionar o grupo $-R^9$ ou antes ou após a forma-
10 ção do macrociclo. No último procedimento, as porções P2 tem um grupo
hidróxi, que pode ser protegido por um grupo de proteção hidróxi PG^1 .

Os grupos R^9 podem ser introduzido em blocos de construção
P2 por reação de intermediários hidróxi substituídos (21a) ou (21b) com in-
termediários (4b) similares como descrito acima para a síntese de (I) partin-
15 do 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 de proteção carboxila $-OPG^2$ ou $-OPG^{2a}$, ou
 L^5 pode também representar um grupo P1, como um grupo (d) ou (e) como
especificado acima, ou L^{5a} pode também representar um grupo P3, como um
20 grupo (b) como especificado acima. Os grupos PG^2 e PG^{2a} são como especi-
ficados acima. Onde os grupos L^5 e L^{5a} são PG^2 ou PG^{2a} , eles são selecio-
nados de modo que cada grupo é seletivamente clivável para o outro. Por
exemplo, um de L^5 e L^{5a} pode ser um grupo metila ou etila e os outros um
grupo benzila ou t.butila.

25 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 des-
crito acima.



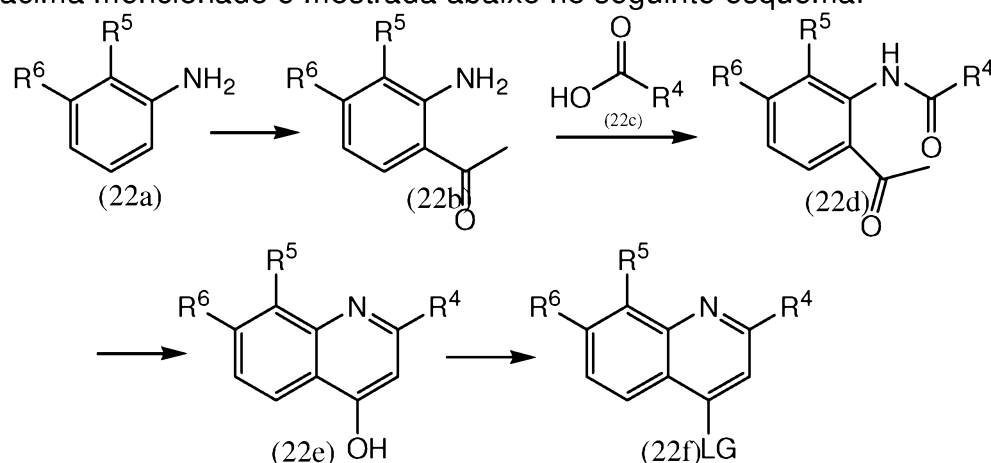


Alternativamente, quando manipulando análogos de ciclopentano substituídos por hidróxi, o substituinte quinolina pode ser introduzido através de uma reação similar de Mitsunobu por reação do grupo hidróxi de composto (2a') com o álcool desejado (3b) na presença de trifenilfosfina e um agente ativando como azodicarboxilato de dietila (DEAD), azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) ou similares.

Em outra modalidade o grupo L² é BOC, L⁵ é hidróxi e o material de partida (21a) é BOC-hidroxiprolina comercialmente disponível, ou quaisquer outras formas estereoisoméricas dos mesmos, por exemplo BOC-L-hidroxiprolina, em particular o trans isômero do último. Onde L⁵ em (21b) é um -grupo de proteção carboxila, ele pode ser removido seguindo procedimentos descritos acima em (21c). Em ainda outra modalidade, PG em (21b-1) é Boc e PG² é um éster de alquila inferior, em particular um éster de metila ou etila. Hidrólise do último éster no ácido pode ser feita por procedimentos padrões, por exemplo hidrólise de ácido com ácido clorídrico em metanol ou com um hidróxido de metal alcalino como NaOH, em particular com LiOH.

Em outra modalidade, ciclopentano substituído por hidróxi ou análogos de ciclopenteno (21d) são convertidos em (21e), que, onde L^5 e L^{5a} são $-OPG^2$ ou $-OPG^{2a}$, podem ser convertidas nos ácidos correspondentes (21f) por remoção do grupo PG^2 . Remoção de PG^{2a} em (21e-1) leva a similares intermediários.

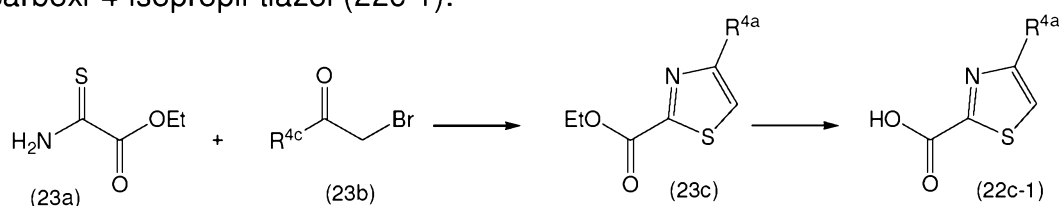
Os intermediários Y- R^9 (4b) podem ser preparados seguindo métodos conhecidos na técnica usando materiais de partida conhecidos. Várias através de síntese destes intermediários serão descritas abaixo em alguns detalhes a mais. Por exemplo a preparação do intermediário quinolina na acima mencionado é mostrada abaixo no seguinte esquema.



A acilação de Friedel-Craft de uma anilina substituída apropriada (22a), disponível ou comercialmente ou através de procedimentos conhecidos na técnica, usando um agente acilante como cloreto de acetila ou similares na presença de um ou mais ácidos de Lewis como tricloreto de boro e tricloreto de alumínio em um solvente como diclorometano provê (22b). Copulação de (22b) com um ácido carboxílico (22c), preferivelmente sob condições básicas, como em piridina, na presença de um agente ativante para o grupo carboxilato, por exemplo $POCl_3$, seguido por fechamento do anel e desidratação sob condições básicas como terc-butóxido de potássio em terc-butanol dá o derivado de quinolina (22e). O último pode ser convertido em (22f) em que LG é um grupo de saída, por exemplo por reação de (22e) com um agente halogenante, por exemplo cloreto de fosforila ou outros, ou com um cloreto de arilsulfonila, por exemplo com cloreto de toсила. O derivado de quinolina (22e) pode ser copulado em uma reação de Mitsunobu em um ál-

cool como descrito acima, ou quinolina (22f) pode ser reagida com (1a) em uma reação de O-arilação como descrito acima.

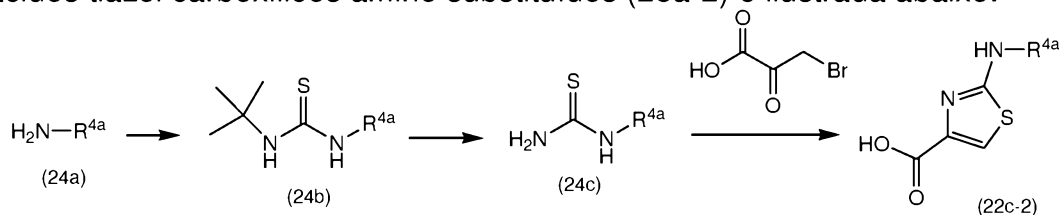
Vários ácidos carboxílicos com a estrutura geral (22c) podem ser usados nas sínteses acima. Estes ácidos são disponíveis ou comercialmente ou podem ser preparados através de procedimentos conhecidos na técnica. Um exemplo da preparação de derivados 2-(substituídos) aminocarbóxi-amino-tiazol (23a-1), seguindo o procedimento descrito por Berdikhine et al. em Chem. Heterocycl. Compd. (tradução para o inglês.) (1991), 427-433, é mostrado no seguinte esquema de reação que ilustra a preparação de 2-carbóxi-4-isopropil-tiazol (22c-1):



Tiooxamato de etila (23a) é reagido com a β -bromocetona (23b) para formar o éster de ácido tiazolil carboxílico (23c), que é hidrolisado em ácido correspondente (25c-1). O éster de etila nestes intermediários pode ser substituído por outros grupos de proteção carboxila PG², como definido acima. No esquema acima, R^{4a} é como definido acima e em particular é C₁₋₄ alquila, mais em particular i.propila.

A bromocetona (23b) pode ser preparada de 3-metil-butan-2-ona (MIK) com um agente sililante (como TMSCl) na presença de uma base apropriada (em particular LiHMDS) e bromo.

A síntese de similares ácidos carboxílicos (22c), em particular de ácidos tiazol carboxílicos amino substituídos (25a-2) é ilustrada abaixo:



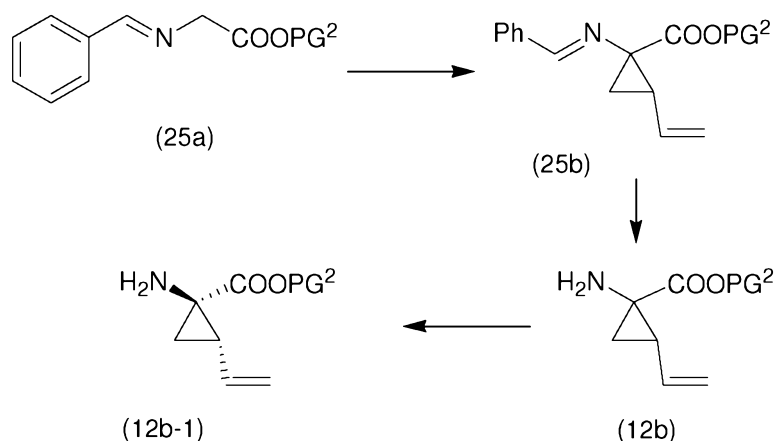
Tiouréia (24c) com vários substituintes R^{4a}, que em particular são C₁₋₆alquila, pode ser formada por reação da amina apropriada (24a) com terc-butilisotiocianato na presença de uma base como propiletilamina em um solvente como diclorometano seguido por remoção do grupo terc-butila sob

condições ácidas. A subsequente condensação de derivado tiouréia (24c) com ácido 3-bromopiruvico provê o ácido tiazol carboxílico ácido (22c-2).

Síntese de blocos de construção P1

- 5 O ácido amino ciclopropano usado na preparação do fragmento P1 é comercialmente disponível ou pode ser preparado usando procedimentos conhecidos na técnica.

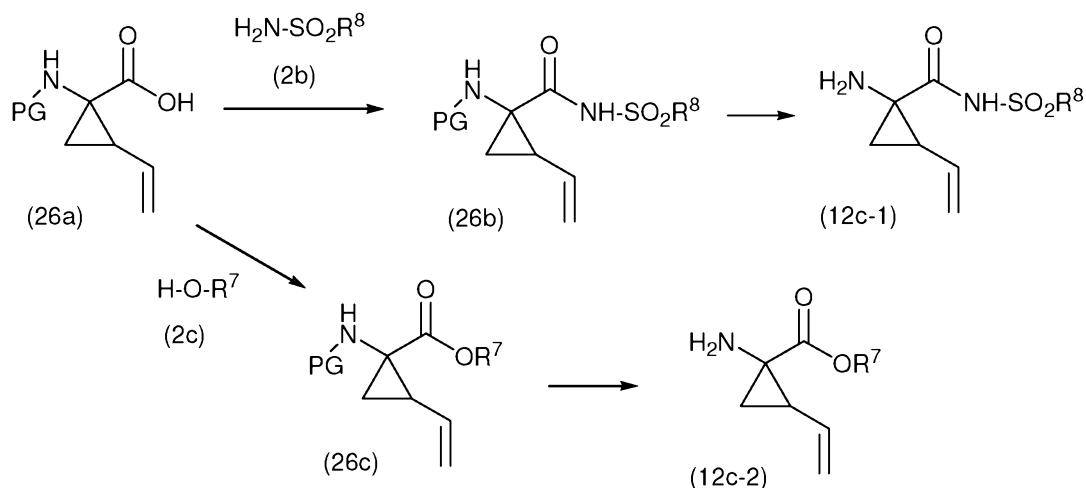
- 10 Em particular, o éster etílico de amino-vinil-ciclopropila (12b) pode ser obtido de acordo com o procedimento descrito no WO 00/09543 ou como ilustrado no seguinte esquema, em que PG² é um grupo de proteção carboxila, como especificado acima:



- Tratamento de imina comercialmente disponível ou facilmente obténível (25a) com 1,4-dihalobuteno na presença de uma base produz (25b), que após hidrólise dá ácido ciclopropila amino (12b), tendo o substituinte alila *syn* para o grupo carboxila. Resolução da mistura enantiomérica (12b) resulta em (12b-1). A resolução é realizada usando procedimentos conhecidos na técnica como separação enzimática; cristalização com um ácido quiral; ou derivatização química; ou por cromatografia de coluna quiral.
- 15 Intermediários (12b) ou (12b-1) podem ser copulados nos derivados P2 apropriados, como descrito acima.

- 20 Os blocos de construção P1 para a preparação de compostos de acordo com general fórmula (I) em que R¹ é -OR⁷ ou -NH-SO₂R⁸ podem ser preparados por reação de aminoácidos (23a) com o álcool apropriado ou amina respectivamente sob condições padrões para formação de éster ou amida. Os aminoácidos ciclopropila (23a) são preparados por introdução de

um grupo de proteção -N PG, e remoção de PG² e os amino ácidos (a) são convertidos nas amidas (12c-1) ou ésteres (12c-2), que são subgrupos dos intermediários (12c), como descrito no seguinte esquema de reação, em que PG é como especificado acima.



5 A reação de (26a) 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 dá intermediários (26b) ou (26c) de que o grupo de proteção amino é removido por métodos padrões, como os descritos acima. Isto
 10 resulta, por sua vez, no intermediário desejado (12c-1). Os materiais de partida (26a) podem ser preparados dos intermediários acima-mencionados (12b) por primeiro introdução de um grupo de proteção -N PG e subsequente remoção do grupo PG².

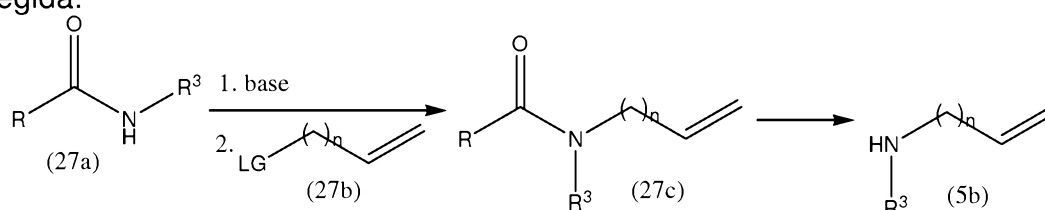
Em uma modalidade, a reação de (26a) com (2b) é feita por tratamento do aminoácido com um agente de copulação, por exemplo N,N'-
 15 carbonil-diimidazol (CDI) ou outros, em um solvente como THF seguido por reação com (2b) na presença de uma base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU). Alternativamente, o amino ácido pode ser tratado com (2b) na presença de uma base como diisopropiletilamina seguido por tratamento com um agente de copulação como hexafluorofosfato de benzotriazol-
 20 1-il-óxi-tris-pirrolidino-fosfônio (comercialmente disponível como PyBOP®) para efetuar a introdução do grupo sulfonamida.

Intermediários (12c-1) ou (12c-2) podem ser, por sua vez, copu-

lados nos derivados apropriados de prolina, ciclopentano ou ciclopenteno, como descrito acima.

Síntese dos blocos de construção P3

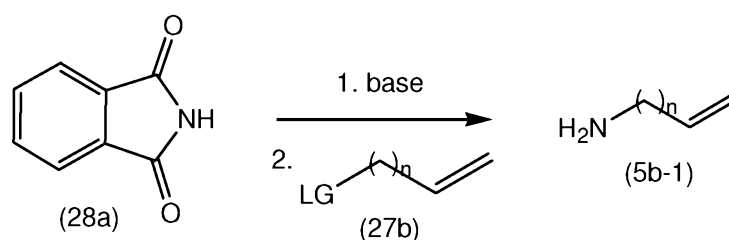
Os blocos de construção P3 são disponíveis comercialmente ou podem ser preparados de acordo com metodologias conhecidas dos versados na técnica. Uma destas metodologias é mostrada no esquema abaixo e usa aminas monoaciladas, como trifluoroacetamida ou uma amina Boc-protegida.



No esquema acima, R junto com o grupo CO forma um -grupo de proteção N, em particular R é *t*-butóxi, trifluorometila; R³ e n são como definidos acima e LG é um grupo de saída, em particular halogênio, por exemplo cloro ou bromo.

As aminas monoaciladas (27a) são tratadas com uma base forte como hidreto de sódio e são subsequentelemente reagidas com um reagente LG-C₅₋₈alquenila (27b), em particular haloC₅₋₈alquenila, para formar as aminas protegidas correspondentes (27c). Desproteção de (27c) dá (5b), que são blocos de construção P3. Desproteção irá depender do grupo funcional R, assim, se R for *t*-butóxi, desproteção da amina Boc-protegida correspondente pode ser obtida com um tratamento ácido, por exemplo ácido trifluoroacético. Alternativamente, quando R é por exemplo trifluorometila, remoção do grupo R é obtida com uma base, por exemplo hidróxido de sódio.

O seguinte esquema ilustra ainda outro método para preparar um bloco de construção P3, ou seja, síntese de Gabriel de C₅₋₈ alquenilaminas primárias, que pode ser realizada pelo tratamento de uma ftalimida (28a) com uma base, como NaOH ou KOH, e com (27b), que é como especificado acima, seguido por hidrólise do intermediário de N-alquenila imida para gerar uma C₅₋₈alquenilamina primária (5b-1).



No esquema acima, n é como definido acima.

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

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos nas formas N-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. Referida reação de N-oxidação pode ser geralmente realizada por reação do material
10 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 ou metal alcalino-terroso, por exemplo peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peróxi ácidos como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por
15 exemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo hidroperóxido de terc-butila. Os solventes apropriados 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 destes solventes.
20

As 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
25 físicos, como cristalização seletiva, e técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição em contra - corrente, cromatografia de líquido e similares.

Os compostos de fórmula (I) podem ser obtidos como misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados um do outro seguindo

procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de fórmula (I), que são suficientemente básicos ou ácidos, podem ser convertidos em formas diastereoméricas correspondentes de sais por reação com um ácido quiral apropriado, respectivamente base quiral. As formas de sal diastereoméricas são subsequente separadas, por exemplo, por cristalização fracional ou seletiva e os enantiômeros são liberados daí por um álcali ou ácido. Um modo alternativo de separação das formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve cromatografia de líquido, em particular cromatografia de líquido usando uma fase estacionária quiral. As formas isoméricas estereoquimicamente puras também podem ser derivadas das formas isoméricas estereoquimicamente puras correspondentes do material de partida apropriado, desde que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente, se um estereoisômero específico for desejado, referido composto pode ser sintetizado por métodos de preparação estereoespecíficos. Estes métodos podem empregar com vantagem materiais de partida enantiomericamente puros.

Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um compostos de fórmula (I) como especificado aqui, ou um composto de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como especificado aqui, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Uma quantidade terapêuticamente eficaz neste contexto é uma quantidade suficiente para atuar profilaticamente contra, para estabilizar ou para reduzir a infecção viral, e particularmente infecção viral por HCV, em indivíduos infectados ou indivíduos estando em risco de serem infectados. Em ainda outro aspecto, esta invenção refere-se a um processo para preparar uma composição farmacêutica como especificada aqui, que compreende misturar intimamente um veículo farmaceuticamente aceitável com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), como aqui especificado, ou de um composto de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como aqui especificado.

Assim, os compostos da presente invenção ou qualquer subgru-

po dos mesmos podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas composições geralmente empregadas para sistemicamente administrar fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma

5 quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente além da forma de sal ou complexo de metal, uma vez que o ingrediente ativo é combinado em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas

10 são desejáveis na forma de dosagem unitária apropriada, particularmente, para administração oralmente, retal, percutaneamente, ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos comuns, como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, e similares, no caso de preparações líquidas

15 como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções, ou veículos sólidos como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração, e similares, no caso de pós, pílulas, cápsulas, e comprimidos. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, caso em

20 que os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo compreenderá geralmente água estéril, pelo menos em grande parte, apesar de que similares ingredientes, por exemplo, para auxiliar na solubilidade, podem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o veículo compreende

25 solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e de glicose. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas, caso em que veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Também incluídas estão preparações na forma sólida pretendidas para serem convertidas, logo antes de usar, em preparações na forma

30 líquida. Nas composições apropriadas para administração percutânea, o veículo compreende opcionalmente um agente melhorador de penetração e/ou um agente umectante apropriado, opcionalmente combinado com aditivos

apropriados de qualquer natureza em menores proporções, cujos aditivos não introduzem um efeito prejudicial significativo na pele.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados através de inalação ou insuflação oral por meio de métodos e formulações empregadas na técnica para administração por este modo. Assim, em geral, os compostos da presente invenção podem ser administrados aos pulmões na forma de uma solução, uma suspensão ou um pó seco, uma solução sendo preferida. Qualquer sistema desenvolvido para a liberação de soluções, suspensões ou pós secos através de inalação ou insuflação oral é apropriado para a administração dos presentes compostos.

Assim, a presente invenção também provê uma composição farmacêutica adaptada para administração por inalação ou insuflação através da boca, compreendendo um composto de fórmula (I) e um veículo farmacêuticamente aceitável. Os compostos da presente invenção podem ser administrados através de inalação de uma solução em doses nebulizadas ou aerossolizadas.

É especificamente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem unitária como usada aqui refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predefinida de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos destas formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos com sulcos ou revestidos), cápsulas, pílulas, supositórios, embalagens de pó, hóstias, soluções injetáveis ou suspensões e similares, e múltiplos segregados dos mesmos.

Os compostos de fórmula (I) mostram propriedades antivirais. Infecções virais e suas doenças associadas tratáveis usando os compostos e métodos da presente invenção incluem as infecções causadas por HCV e similares flavivírus patogênicos como febre amarela, febre da dengue (tipos 1-4), encefalite de St. Louis, encefalite japonesa, encefalite do Murray Valley,

vírus do West Nile e vírus Kunjin. As doenças associadas com HCV incluem inflamação, necrose e fibrose do fígado progressiva levando a cirrose, doença do fígado de último estágio, e HCC; e para os outros flavivírus patogênicos as doenças incluem febre amarela, febre da dengue, febre hemorrágica e encefalite. Um número de compostos desta invenção, além disso, são ativos contra cepas mutadas de HCV. Adicionalmente, muitos dos compostos da 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 a falta de fenômenos desfavoráveis como início 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 baseado em Lohmann et al. (1999) Science 285: 110-113, com as outras modificações descritas por Krieger et al. (2001), Journal of Virology 75: 4614-4624, que é ainda exemplificado na seção de exemplos. Este modelo, apesar de não ser um modelo de infecção completo para HCV, é amplamente aceito como o modelo mais robusto e eficiente de replicação de HCV RNA atualmente disponível. Compostos demonstrando atividade anti-HCV neste modelo celular são considerados como candidatos para outro desenvolvimento no tratamento de infecções com HCV em mamíferos. Será notado que é importante distinguir entre compostos que interferem especificamente com funções de HCV dos que exercem efeitos citotóxicos ou citostáticos no modelo de replicon de HCV, e, como uma consequência, causam um decréscimo na concentração de HCV RNA ou enzima repórter ligada. Testes são conhecidos no campo para a avaliação da citotoxicidade baseados, por exemplo, na atividade de enzimas mitocondriais usando corantes redox fluorogênicos como resazurina. Além disso, triagens de contador celular existem para a avaliação da inibição não seletiva da atividade do gene repórter ligado, como luciferase de vaga-lume. Tipos de células apropriadas podem ser equipados por transfecção estável com um gene repórter de luciferase cuja expressão depende de um promotor de gene constitutivamente ativo, e estas células podem ser usadas como uma triagem de contador para eliminar os inibidores

não seletivos.

Devido a suas propriedades antivirais, particularmente suas propriedades anti-HCV, os compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos, seus pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas, são utilizáveis no tratamento de indivíduos experimentando uma infecção viral, particularmente uma infecção com HCV, e para a profilaxia destas infecções. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser utilizáveis no tratamento de animais de sangue quente infectados com vírus, em particular flavivírus como HCV.

Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo dos mesmos podem, assim, ser usados como remédios. Referido uso como um remédio ou método de tratamento compreende a administração sistêmica a indivíduos infectados com vírus ou a indivíduos suscetíveis a infecções virais de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com a infecção viral, em particular a infecção com HCV.

A presente invenção refere-se também ao uso dos presentes compostos ou qualquer subgrupo dos mesmos na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecções virais, particularmente infecção com HCV.

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

Também, a combinação de composto anti-HCV previamente conhecidos, como, por exemplo, interferon- α (IFN- α), inteferon- α peguilado e/ou ribavarina, e um composto de fórmula (I) pode ser usada como um remédio em uma terapia de combinação. O termo “terapia de combinação” refere-se a um produto contendo, de modo obrigatório, (a) um composto de

fórmula (I), e (b) opcionalmente um outro composto anti-HCV, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial em infecções com HCV, em particular, no tratamento de infecções com HCV.

Compostos anti-HCV englobam agentes selecionados de um
 5 inibidor de HCV polimerase, um inibidor de HCV protease, um inibidor de um outro alvo no ciclo de vida de HCV, e agente imunomodulatório, um agente antiviral, e combinações dos mesmos.

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

Inibidores de HCV proteases (inibidores NS2-NS3 e inibidores NS3-NS4A) incluem, mas não estão limitados aos compostos de WO02/18369 (ver, por exemplo, página 273, linhas 9-22 e página 274, linha 4 até página 276, linha 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-
 15 503034, e SCH-6. Outros agentes que podem ser usados são os descritos em WO98/17679, WO 00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734 (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO 2005073193 (Medivir) e agentes estruturalmente similares.

Inibidores de similares alvos no ciclo de vida de HCV, incluindo
 20 NS3 helicase; inibidores de metalo-proteases; inibidores de oligonucleotídeos anti-sentido, como ISIS-14803, AVI-4065 e similares; siRNA's como SIRPLEX-140-N e similares; RNA grampo de cabelo curto codificado por vetores (shRNA); DNAzymes, ribozimas específicas de HCV como heptazima, RPI.13919 e similares; inibidores de entrada, como HepeX-c, HuMax-HepC
 25 e similares; inibidores de alfa glicosidade como celgosivir, UT-231B e similares; KPE-02003002; e BIVN 401.

Agentes imunomodulatórios incluem, mas não estão limitados a: compostos de isoforma interferon naturais e recombinantes, incluindo α -interferon, β -interferon, γ -interferon, ω -interferon e similares, como Intron A®,
 30 Roferon-A®, Canferon-A300®, Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® e similares; compostos de interferon (peguilado) derivatizados de polietileno glicol, como interferon- α -2a

PEG (Pegasys®), interferon- α -2b (PEG-Intron®), IFN- α -con1 peguillado e similares; formulações de ação prolongada e derivatizações de compostos de interferon como o interferon alfaferon α fundido a albumina e similares; compostos que estimulam a síntese de interferon nas células, como resiquimod e similares; interleucinas; compostos que melhoram o desenvolvimento de resposta de células T auxiliares do tipo 1, como SCV-07 e similares; agonistas de receptores como TOLL como CpG-10101 (actilon), isatoribina e similares; timosina α -1; ANA-245; ANA-246; cloridrato de histamina; propagermânio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticorpos, como civacir, XTL-6865, e similares; e vacinas profiláticas e terapêuticas como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 e similares.

Outros agentes virais incluem, mas não estão limitados a ribavirina, amantadina, viremida, mitoxantrona; telbivudina; NOV-205; taribavirina; inibidores de entrada ribossômica interna; inibidores virais de amplo espectro, como inibidores de IMPDH (por exemplo, compostos de US 5.807.876, US 6.498.178, US 6.344.465, US 6.054.472, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331, e ácido micofenólico e derivados do mesmo, e incluindo, mas não limitados a VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148, e/ou VX-944); ou combinações de qualquer um dos acima.

Assim, para combater ou tratar infecções com HCV, os compostos de fórmula (I) podem ser co-administrados em combinação com, por exemplo, interferon- α (IFN- α), interferon- α peguillado e/ou ribavirina, bem como terapêuticos baseados em anticorpos marcados contra epítopos de HCV, RNA interferência pequena (siRNA), ribozimas, DNazymes, RNA antisentido, antagonistas de moléculas pequenas ou, por exemplo, NS3 protease, NS3 helicase e NS5B polimerase.

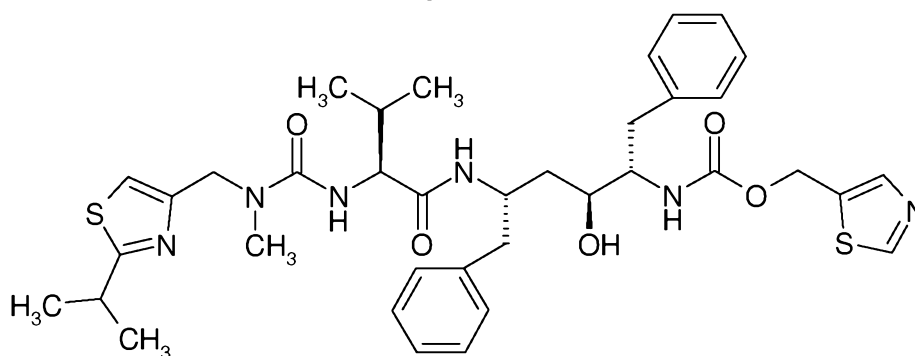
Conseqüentemente, a presente invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos, como definido acima, para a fabricação de um medicamento utilizável para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com vírus HCV, em que referido medicamento é usado em uma terapia de combinação, referida terapia de combinação preferivelmente compreendendo um composto de fórmula (I) e um

outro composto inibitório de HCV, por exemplo, IFN- α peguado e/ou ribavirina.

Em ainda um outro aspecto, são providas combinações de um composto de fórmula (I) como especificado aqui e composto anti-HIV. Os últimos preferivelmente são os inibidores de HIV que têm um efeito positivo sobre o metabolismo de fármacos e/ou farmacocinéticos que melhoram a biodisponibilidade. Um exemplo de um inibidor de HIV é ritonavir.

Como tal, a presente invenção ainda provê uma combinação compreendendo (a) um inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

O composto ritonavir, e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, e métodos para sua preparação são descritos em WO 94/14436. Para formas de dosagem preferidas de ritonavir, ver US 6.037.157, e os documentos citados no mesmo; US 5.484.801, US 08/402.690 e WO 95/07696 e WO 95/09614. Ritonavir tem a seguinte fórmula:



Em uma outra modalidade, a combinação compreendendo (a) um inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) ritonavir ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; ainda compreende um composto anti-HCV adicional selecionado dentre os compostos como descritos aqui.

Em uma modalidade da presente invenção, provê-se 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 do mesmo, e ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Uma modalidade alternativa desta inven-

ção provê um processo em que a combinação compreende um ou mais agente adicional como descrito aqui.

As combinações da presente invenção podem ser usadas como medicamentos. Referido uso como um remédio ou método de tratamento compreende a administração sistêmica aos indivíduos infectados com GCV de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com HCV ou outros flavi- e pestivírus patogênicos. Conseqüentemente, as combinações da presente invenção podem ser usadas na fabricação de um medicamento utilizável para tratar, prevenir ou combater infecção ou doença associada com infecção com HCV em um mamífero, em particular para tratar condições associadas com HCV e similares flavi- e pestivírus patogênicos.

Em uma modalidade da presente invenção, provê-se uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui e um excipiente farmacêuticamente aceitável. Em particular, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo (a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de NS3/4a protease de HCV da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; (b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de ritonavir ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e (c) um excipiente farmacêuticamente aceitável. Opcionalmente, a composição farmacêutica ainda compreende um agente adicional selecionado dentre um inibidor de HCV polimerase, um inibidor de HCV protease, um inibidor de um outro alvo no ciclo de vida de HCV, e agente imunomodulatório, um agente antiviral, e combinações dos mesmos.

As composições podem ser formuladas em formas de dosagem farmacêuticamente apropriadas como as formas de dosagem descritas acima. Cada um dos ingredientes ativos pode ser formulado separadamente e a formulação pode ser co-administradas ou uma formulação contendo ambos, e, se desejado, outros ingredientes ativos podem ser providos.

Como usado aqui, o termo “composição” se destina a englobar um produto compreendendo os ingredientes especificados, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingre-

dientes especificados.

Em uma modalidade, as combinações providas aqui podem ser formuladas como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial na terapia de HIV. Neste caso, o composto da fórmula geral (I) ou qualquer subgrupo do mesmo, é formulado em uma composição farmacêutica contendo outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis, e ritonavir é formulado separadamente em uma composição farmacêutica contendo outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Convenientemente, estas duas composições farmacêuticas podem ser parte de um kit para uso simultâneo, separado ou seqüencial.

Assim, os componentes individuais da combinação da presente invenção podem ser administrados separadamente em diferentes tempos durante o curso da terapia ou simultaneamente em formas de combinação divididas ou únicas. A presente invenção deve, assim, ser compreendida como englobando todos os regimes de tratamento simultâneo ou alternado e o termo “administrar” deve ser interpretado conseqüentemente. Em uma modalidade preferida, as formas de dosagem separadas são administradas quase simultaneamente.

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

Em uma outra modalidade, a combinação da presente invenção contém uma quantidade de ritonavir, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 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, com relação a referida pelo menos uma variável farmacocinética quando o inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) é administrado sozinho.

Uma outra modalidade refere-se a um método para melhorar a

biodisponibilidade de um inibidor de NS3/4a protease de HCV compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade desta melhora uma combinação como definido aqui, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de cada componente de referida combinação.

5 Em uma outra modalidade, a invenção refere-se ao uso de ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como um melhorador de pelo menos uma das variáveis farmacocinéticas de um inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) selecionado dentre $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{ss} , AUC em 12 horas, ou AUC em 24 horas, com a condição de que referi-

10 do uso não seja praticado no corpo humano ou de animal.

O termo “indivíduo” como usado aqui refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um ser humano, que é o objeto de tratamento, observação ou experiência.

A biodisponibilidade é definida como a fração de dose administrada alcançando a circulação sistêmica. $t_{1/2}$ representa a meia-vida ou tempo que leva para a concentração no plasma alcançar metade de seu valor original. C_{ss} é a concentração em estado uniforme, isto é, a concentração em que a taxa de ingestão de fármaco se iguala à taxa de eliminação. C_{min} é definido como a menor concentração (mínima) medida durante o intervalo de

15 dosagem. C_{max} representa a maior concentração (máxima) medida durante o intervalo de dosagem. AUC é definido como a área sob a curva de concentração - tempo no plasma para um período definido de tempo.

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

25

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 de modo apro-

30

priado 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. Também são utilizáveis relações em peso dos inibidores de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) *para* ritonavir na faixa 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 ou maior do que a de ritonavir, em que a relação em peso do inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) *para* ritonavir está de modo apropriado 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. Também são utilizáveis relações em peso do inibidor NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) *para* ritonavir na faixa 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” como usado aqui significa que quantidade de composto ativo ou componente ou agente farmacêutico que elicit a resposta biológica ou médica em um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo procurada à luz da presente invenção, por um pesquisador, veterinário, médico doutor ou outros clínicos que inclui o alívio dos sintomas da doença sendo tratada. Porque a processo refere-se às combinações compreendendo dois ou mais agentes, a “quantidade terapeuticamente eficaz” é a quantidade dos agentes tomados juntos de modo que o efeito combinado elicit a desejada resposta biológica ou medicinal. Por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz da composição compreendendo (a) o composto de fórmula (I) e (b) ritonavir, deve ser a quantidade do composto de fórmula (I) e a quantidade de ritonavir que quando tomadas juntas tem um efeito combinado que é terapeuticamente eficaz.

Em geral, contempla-se que uma quantidade diária eficaz antiviral deve ser de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg peso corporal, mais preferivelmente

de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose requerida como duas, três, quatro ou mais (sub-)doses em intervalos apropriados durante todo o dia. As referidas (sub-)doses podem ser formuladas como formas de dosagem unitárias, 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 a freqüência de administração dependem do composto de fórmula particular (I) usado, a condição particular sendo tratada, a severidade da condição sendo tratada, a idade, peso, sexo, extensão do distúrbio e condição física geral do paciente em particular, assim como outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem-conhecido do versado. Além disso, é evidente que referida quantidade diária eficaz pode ser abaixada ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico prescrevendo os compostos da presente invenção. As faixas de quantidade diária eficaz acima mencionadas são assim somente diretrizes.

De acordo com um modalidade, o inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) e ritonavir podem ser co-administrados uma vez 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 ou duas vezes diariamente 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 ou duas vezes diariamente 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 ou duas vezes diariamente 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 ou duas vezes diariamente 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 ou duas vezes diariamente 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 ou duas vezes diariamente 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.

As combinações exemplares do composto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosagem diária de uma ou duas vezes 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 diária de uma ou duas vezes 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, provê-se um artigo de fabricação compreendendo a composição eficaz para tratar uma infecção com HCV ou para inibir a NS3 protease de HCV; e embalar o material compreendendo um rótulo que indica que a composição pode ser usada para tratar a infecção pelo vírus de hepatite C; em que a composição compreende um composto do fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos, ou a combinação como descrita aqui.

Outra modalidade da presente invenção refere-se a um kit ou recipiente compreendendo um composto do fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos, ou uma combinação de acordo com a invenção combinando um inibidor de NS3/4a protease de HCV de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e ritonavir ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em uma quantidade eficaz para uso como um padrão

ou reagente em um teste ou um teste para determinar a capacidade de fármacos em potencial para inibir NS3/4a protease de HCV, crescimento de HCV, ou ambos. Este aspecto da invenção pode encontrar uso em programas de pesquisa de fármacos.

- 5 Os compostos e combinações da presente invenção podem ser usados em testes de análitos alvo de elevada produção como para a medida da eficácia de referida combinação em tratamento de HCV.

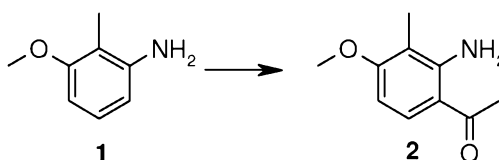
Exemplos

- Os seguintes exemplos se destinam a ilustrar a presente invenção e não limitá-la aos mesmos.

Exemplo 1: Preparação de intermediários representativos.

Síntese de 4-hidróxi-7-metóxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolina (4).

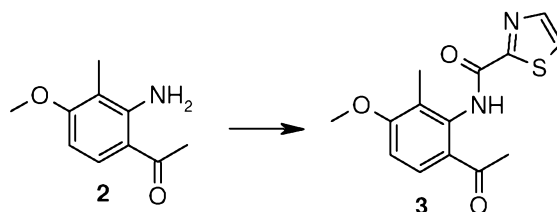
Etapa A



- Uma solução de BCl_3 (1,0 M em CH_2Cl_2 , 194 mL) foi adicionada em gotas por cânula durante 20 min, sob pressão de argônio, a 0°C a uma solução de 3-metóxi-2-metilanilina (25,4 g, 185 mmols) em xileno (300 mL). A temperatura foi mantida entre 0°C e 10°C até a adição completar. Após mais 30 min a 0°C , acetonitrila (12,6 mL, 241 mmols) foi adicionada em gotas sob argônio a 0°C . Após 30 min a 0°C , resultante suspensão foi transferida em um funil de gotejamento, e diluída com CH_2Cl_2 (40 mL). Esta mistura foi adicionada a 0°C sob argônio durante 20 min a suspensão de AlCl_3 (25,9 g, 194 mmols) em CH_2Cl_2 (40 mL). A resultante solução laranja foi aquecida em um banho de óleo a 70°C sob a corrente de nitrogênio durante 12 h. Então, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e água gelada e CH_2Cl_2 foram adicionados. Esta mistura foi aquecida a refluxo durante 6h, e então resfriada até a temperatura ambiente. Após 12h, o pH foi ajustado a 0°C a 3 com 6N NaOH. A solução foi extraída com CH_2Cl_2 , sucessivamente lavada com água, 1N NaOH, e salmoura. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a *vácuo*. O resíduo foi triturado a

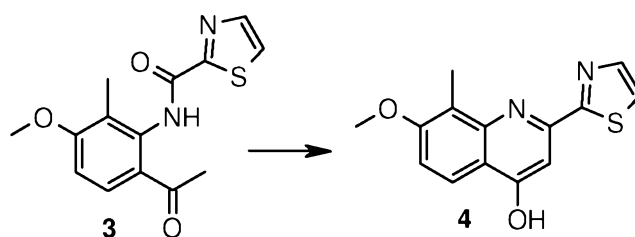
temperatura ambiente em éter diisopropílico (50 mL) durante 0,5 h. Então, a suspensão foi resfriada a 0°C, filtrada, e lavada com porção pequena de éter diisopropílico e secada sob vácuo elevado para dar 15,4 g (46%) do produto desejado **2**: $m/z = 180$ (M+H)⁺.

5 Etapa B



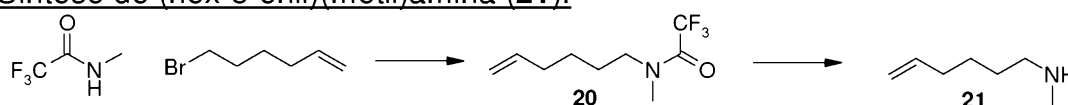
EDCI (257 mg, 1,34 mmol) e HOAt (152 mg, 1,12 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de **2** (200 mg, 1,12 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) e DMF seco (1 mL). A resultante solução foi agitada a temperatura ambiente durante 3 dias. Então, a mistura de reação foi dividida entre CH₂Cl₂ e 1N NaHCO₃. A camada orgânica foi sucessivamente lavada com 1N NH₄Cl, e água, secada (Na₂SO₄), e evaporada. Purificação por cromatografia instantânea (gradiente AcOEt/heptano, 10:90 a 50:50) deu 62 mg (19%) do produto-alvo: $m/z = 291$ (M+H)⁺.

Etapa C



*t*BuOK (50 mg, 0,448 mmol) foi adicionado a suspensão de acetofenona **3** (62 mg, 0,213 mmol) em *t*BuOH (5 mL). A mistura resultante foi agitada a 80°C durante a noite, então resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com AcOEt, acidulada com KHSO₄, e sucessivamente lavada com água e salmoura. Camada orgânica foi secada (Na₂SO₄) e evaporada para dar 43 mg (74%) do produto-alvo como um pó branco: $m/z = 273$ (M+H)⁺.

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



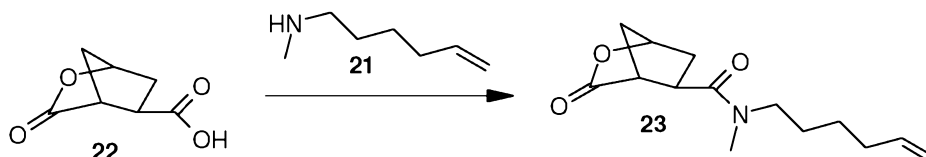
Etapa A

Hidreto de sódio (1,05 eq) foi lentamente adicionado a 0°C a uma solução de *N*-metiltrifluor-acetamida (25 g) em DMF (140 mL). A mistura foi agitada durante 1h a temperatura ambiente sob nitrogênio. Então, uma
 5 solução de bromohexeno (32,1 g) em DMF (25 mL) foi adicionada em gotas e a mistura foi aquecida a 70°C durante 12 horas. A mistura de reação foi despejada em água (200 mL) e extraída com éter (4 x 50 mL), secada (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar 35 g do produto-alvo **20** como um óleo amarelado que foi usado sem outra purificação na próxima etapa.

10 Etapa B

Uma solução de hidróxido de potássio (187,7 g) em água (130 mL) foi adicionada em gotas a uma solução de **20** (35 g) em metanol (200 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Então, a mistura de reação foi despejada em água (100 mL) e extraída com éter (4 x
 15 50 mL), secada (MgSO₄), filtrada e o éter foi destilado sob pressão atmosférica. Um óleo resultante foi purificado por destilação sob vácuo (13 mm Hg pressão, 50°C) para dar 7,4 g (34%) do produto do título **21** como um óleo incolor: ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz,
 20 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (br s, 1H).

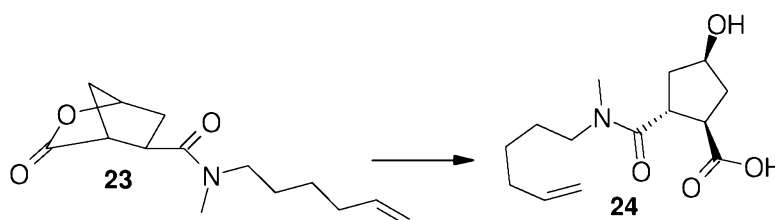
Exemplo 2: Preparação de ácido 17-[7-metóxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**)

Etapa A

25 Ácido 3-Oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico **22** (500 mg, 3,2 mmols) em 4 ml DMF foi adicionado a 0°C a HATU (1,34 g, 3,52 mmols) e *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmols) em DMF (3 mL), seguido por DIPEA. Após agitar durante 40 min a 0°C, a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h. Então, o solvente foi evaporado, o resíduo dissolvi-

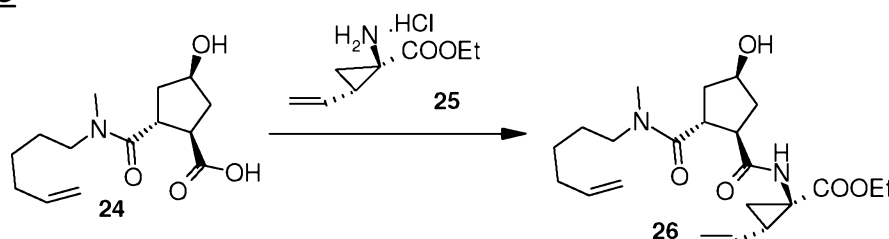
do em EtOAc (70 mL) e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 25 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com NaCl saturado (20 mL), secadas (Na₂SO₄), e evaporadas. Purificação por cromatografia instantânea (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) deu 550 mg (68%) do produto-alvo **23** como um óleo incolor: $m/z = 252$ (M+H)⁺.

Etapa B

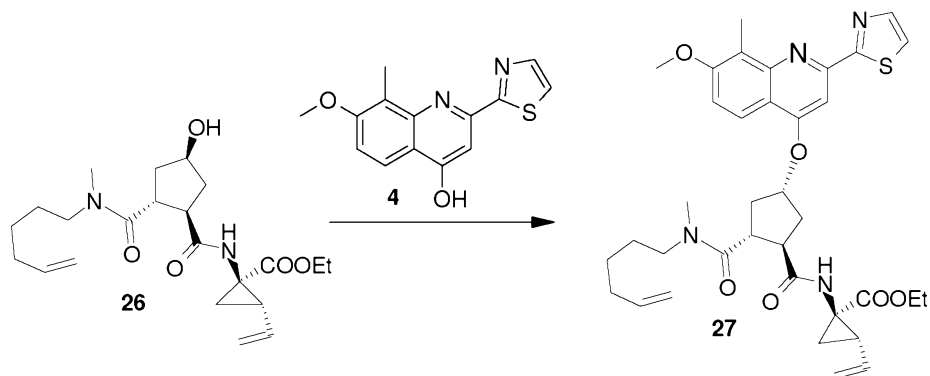


Uma solução de LiOH (105 mg em 4 ml de água) foi adicionada a 0°C para a lactona amida **23**. Após 1h, a conversão completou (HPLC). A mistura foi acidulada a pH 2 - 3 com 1N HCl, extraída com AcOEt, secada (MgSO₄), evaporada, co-evaporada com tolueno várias vezes, e secada sob vácuo elevado durante a noite para dar 520 mg (88%) do produto-alvo **24**: $m/z = 270$ (M+H)⁺.

Etapa C

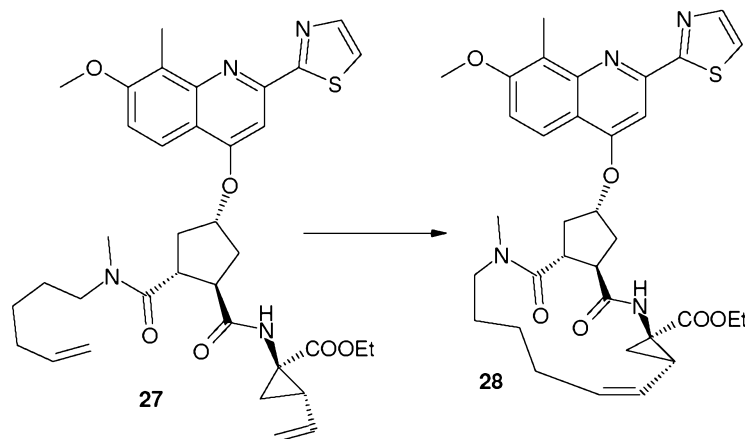


O cloridrato de éster etílico de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **25** (4,92 g, 31,7 mmols) e HATU (12,6 g, 33,2 mmols) foram adicionados a **24** (8,14 g, 30,2 mmols). A mistura foi resfriada em um banho de gelo sob argônio, e então DMF (100 mL) e DIPEA (12,5 mL, 11,5 mmols) foram sucessivamente adicionados. Após 30 min a 0°C, a solução foi agitada a temperatura ambiente durante mais 3 h. Então, a mistura de reação foi dividida entre EtOAc e água, lavada sucessivamente com 0,5 N HCl (20 mL) e NaCl saturado (2 x 20 mL), e secada (Na₂SO₄). Purificação por cromatografia instantânea (AcOEt/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1:1) deu 7,41 g (60%) do produto-alvo **26** como um óleo incolor: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

Etapa D

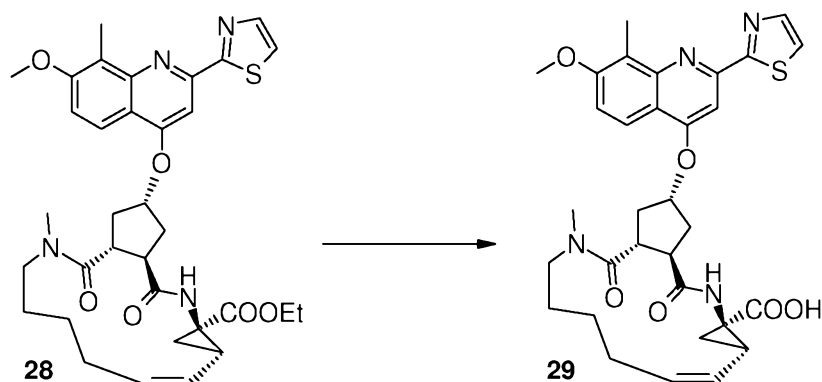
DIAD (218 μ L, 1,11 mmol) é adicionado a -20°C sob atmosfera de nitrogênio a uma solução de **26** (300 mg, 0,738 mmol), quinolina **4** (420 mg, 1,03 mmol) e trifenilfosfina (271 mg, 1,03 mmol) em THF seco (15 mL).

- 5 Então, a reação é aquecida a temperatura ambiente. Após 1,5 h, o solvente é evaporado e o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de coluna (gradiente de éter de petróleo/ CH_2Cl_2 /éter, 3:1,5:0,5 a 1:1:1) para dar o produto-alvo **27**: $m/z = 661$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Etapa E

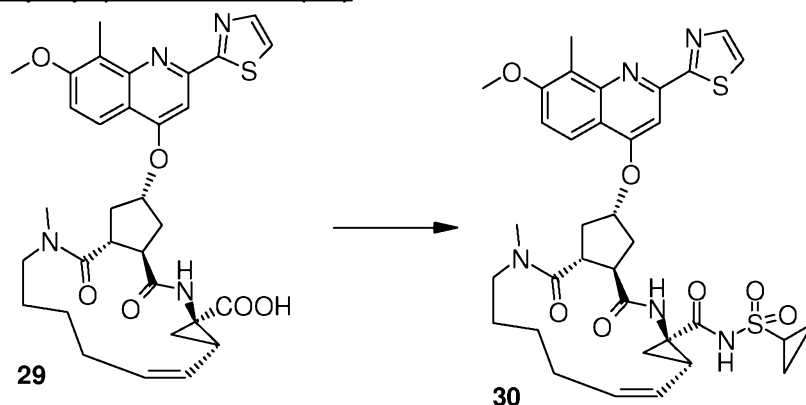
- 10 Uma solução de **27** (200 mg, 0,30 mmol) e catalisador de 1^a. geração Hoveyda-Grubbs (18 mg, 0,030 mmol) em 1,2- dicloroetano secado e degaseificado (300 mL) é aquecida a 70°C sob nitrogênio durante 12 h. Então, o solvente é evaporado e o resíduo purificado por cromatografia de sílica-gel (éter de petróleo/ CH_2Cl_2 / Et_2O ; 3:1:1) para dar o produto-alvo **28**:
 15 $m/z = 633$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Etapa F



Uma solução de LiOH (327 mg) em água (3 mL) é adicionada a uma solução agitada de **28** (150 mg, 0,237 mmol) em THF (15 mL) e MeOH (10 mL). Após 48h, solvente é evaporado e o resíduo dividido entre água e éter. Camada aquosa é acidulada (pH = 3) e extraída com AcOEt, secada
 5 (MgSO₄) e evaporada. O resíduo é cristalizado de éter para dar o composto-alvo **29**: $m/z = 605$ (M+H)⁺.

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



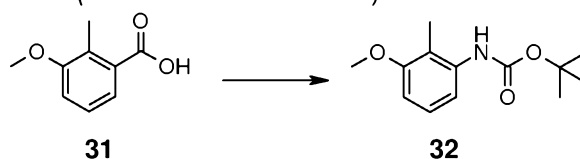
A mistura de **29** (85 mg, 0,14 mmol) e CDI (47 mg, 0,29 mmol) em THF seco (7 mL) é aquecida a refluxo durante 2h sob nitrogênio. Análise LCMS mostra um pico do intermediário (RT = 5,37). A mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente e ciclopropilsulfonamida (52 mg, 0,43 mmol) é adicionado. Então, DBU (50 μL, 0,33 mmol) é adicionada e a mistu-
 15 ra de reação é agitada a temperatura ambiente durante 1h, e então aquecida a 55°C durante 24h. Solvente é evaporado, e o resíduo dividido entre AcOEt e água ácida (pH = 3). O material bruto é purificado por cromatografia de coluna (AcOEt/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1:1). O resíduo é cristalizado em

Et₂O, filtrado para dar o composto-alvo contaminado com ciclopropil-sulfonamida. Este material é triturado em 3 ml de água, filtrado, lavado com água e secado durante a noite em bomba de vácuo elevado para dar o composto-alvo **30** como um pó branco: $m/z = 708$ (M+H)⁺.

- 5 Exemplo 4: Preparação de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**)

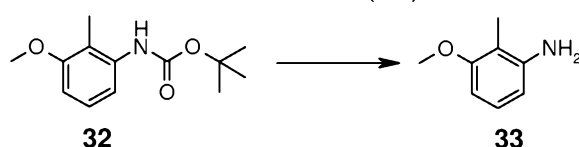
Síntese de 4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**36**)

Etapa 1: Síntese de *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-3-metóxi-2-metilanilina (**32**)



- 10 Trietilamina (42,4 mL, 302 mmols) foi adicionada a suspensão de ácido 3-metóxi-2-metilbenzóico (45,6 g, 274 mmols) em tolueno seco (800 mL). Uma solução límpida foi obtida. Então, dppa (65,4 mL, 302 mmols) em tolueno (100 mL) foi lentamente adicionado. Após 1 h a temperatura ambiente, a mistura de reação foi sucessivamente aquecida a 50 °C durante
- 15 0,5 h, a 70 °C durante 0,5 h então a 100 °C durante 1 h. A esta solução, *t*-BuOH (30,5 g, 411 mmols) em tolueno (40 mL) foi adicionado a 100 °C e a mistura resultante foi refluxada durante 7h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente então sucessivamente lavada com água, 0,5 N HCl, 0.5 N NaOH e salmoura, secada (Na₂SO₄), e evaporada para dar 67 g do produto-
- 20 alvo: $m/z = 237$ (M)⁺.

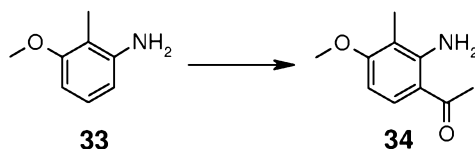
Etapa 2: Síntese de 3-metóxi-2-metilanilina (**33**)



- TFA (40,7 mL, 548 mmols) foi adicionado a uma solução de *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-3-metóxi-2-metilanilina, em diclorometano (500 mL). Após 2 h a temperatura ambiente, TFA (40,7 mL, 548 mmols) foi adicionado
- 25 e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Então, voláteis foram evaporados. O resíduo foi triturado com tolueno (100 mL)

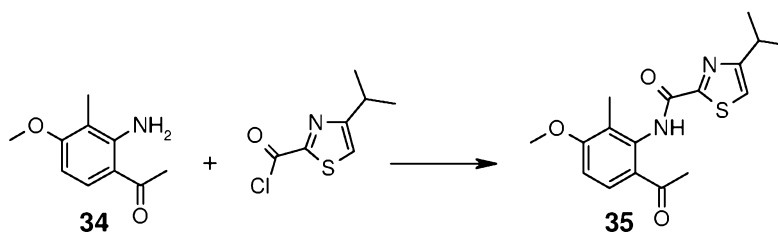
e éter diisopropílico (250 mL), filtrado e lavado com éter diisopropílico (100 mL) para dar 56,3 g do produto do título como um sal TFA: $m/z = 138$ ($M+H$)⁺. O sal TFA foi transformado em anilina livre por tratamento com NaHCO_3 .

Etapa 3: Síntese de (2-amino-4-metóxi-3-metilfenil)(metil)cetona (34**)**



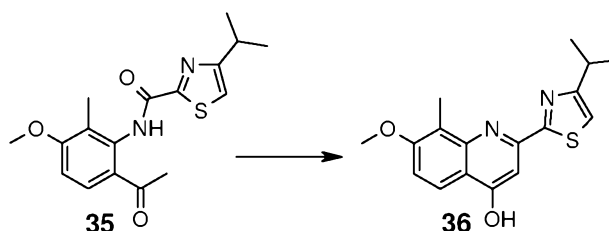
- 5 Uma solução de BCl_3 (1,0 M, 200 mL, 200 mmols) em CH_2Cl_2 foi lentamente adicionada sob nitrogênio a uma solução de 3-metóxi-2-metilanilina (26,0 g, 190 mmols) em xileno (400 mL). A temperatura foi monitorada durante a adição e foi mantida abaixo 10°C . A mistura de reação foi agitada a 5°C durante 0,5 h. Então, acetonitrila seca (13 mL, 246 mmols) foi adicionada a 5°C . Após 0,5 h a 5°C , a solução foi transferida em um funil de gotejamento e lentamente adicionada a 5°C a suspensão de AlCl_3 (26,7 g, 200 mmols) em CH_2Cl_2 (150 mL). Após 45 min a 5°C , a mistura de reação foi aquecida a 70°C sob a corrente de nitrogênio. Após evaporação de CH_2Cl_2 , a temperatura da mistura de reação alcançou 65°C . Após 12 h a 65°C , a
- 10 mistura de reação foi resfriada a 0°C , despejada sobre gelo (300 g), e lentamente aquecida a refluxo durante 7h. Após 2 dias a temperatura ambiente, 6 N NaOH (50 mL) foi adicionado. O pH de resultante solução foi 2-3. A camada de xileno foi decantada. A camada orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas de xileno e CH_2Cl_2 foram combinadas, sucessivamente lavadas
- 15 com água, 1N NaOH , e salmoura, secadas (Na_2SO_4) e evaporadas. O resíduo foi triturado em éter diisopropílico a 0°C , filtrado e lavado com éter diisopropílico para dar 13,6 g (40 %) do produto do título como um sólido amarelado: $m/z = 180$ ($M+H$)⁺.
- 20

- Etapa 4: Síntese de 2'-[[[(4-isopropiltiazol-2-il)(oxo)metil]amino]-4'-metóxi-3'-metilacetofenona (**35**)**
- 25



Uma solução de (2-amino-4-metóxi-3-metilfenil)(metil)cetona (18,6 g, 104 mmols) em dioxano (50 mL) foi adicionada sob nitrogênio a suspensão de cloreto de 4-isopropiltiazol-2-carbonila em dioxano (250 mL). Após 2 h a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada até
 5 secura. Então, o resíduo foi dividido entre uma solução aquosa de NaHCO_3 e AcOEt, camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4), e evaporada. O resíduo foi triturado em éter diisopropílico, filtrado e lavado com éter diisopropílico para dar 30,8 g (90 %) do produto do título **35**.

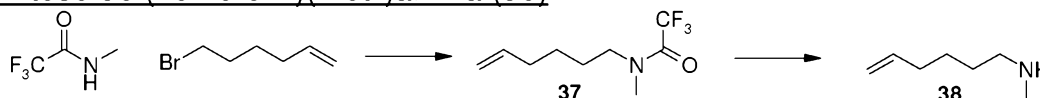
Etapa 5: Síntese de 4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**36**)
 10



Terc-butoxido de potássio (21,8 g, 195 mmols) foi adicionado a suspensão de 2'-[[[(4-isopropiltiazol-2-il)(oxo)metil]amino]-4'-metóxi-3'-metilacetofenona (**35**, 30,8 g, 92,7 mmols) em *terc*-butanol. A mistura resultante de reação foi aquecida a 100 °C durante a noite. Então, a mistura de reação foi
 15 resfriada até a temperatura ambiente e diluída com éter (100 mL). O precipitado foi filtrado e lavado com Et_2O para dar um pó (fração A). O licor-mãe foi concentrado em vacuo, triturado em éter, filtrado, e lavado com éter para dar um pó (fração 2). Frações 1 e 2 foram misturadas e despejadas em água (250 mL). O pH de resultante solução foi ajustado a 6-7 (controle com papel de
 20 pH) com HCl 1N. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado. Então, o sólido foi triturado em éter diisopropílico, filtrado e secado para dar 26

g (88%) do produto do título **36** como um sólido acastanhado: $m/z = 315$ ($M+H$)⁺.

Síntese de (hex-5-enil)(metil)amina (38)



Etapa A:

- 5 Hidreto de sódio (1,05 eq) foi lentamente adicionado a 0 °C a uma solução de *N*-metiltrifluor-acetamida (25 g) em DMF (140 mL). A mistura foi agitada durante 1h a temperatura ambiente sob nitrogênio. Então, uma solução de bromohexeno (32,1 g) em DMF (25 mL) foi adicionada em gotas e a mistura foi aquecida a 70 °C durante 12 horas. A mistura de reação foi
- 10 despejada em água (200 mL) e extraída com éter (4 x 50 mL), secada (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar 35 g do produto-alvo **37** como um óleo amarelado que foi usado sem outra purificação na próxima etapa.

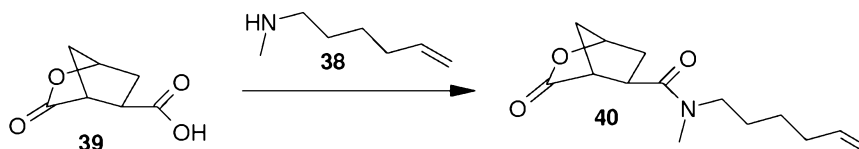
Etapa B:

- Uma solução de hidróxido de potássio (187,7 g) em água (130 mL)
- 15 foi adicionada em gotas a uma solução de **37** (35 g) em metanol (200 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Então, a mistura de reação foi despejada em água (100 mL) e extraída com éter (4 x 50 mL), secada (MgSO₄), filtrada e o éter foi destilado sob pressão atmosférica. Um óleo resultante foi purificado por destilação sob vácuo (pressão 13 mm
- 20 Hg, 50 °C) para dar 7,4 g (34 %) do produto do título **38** como um óleo incolor: ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (br s, 1H).

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

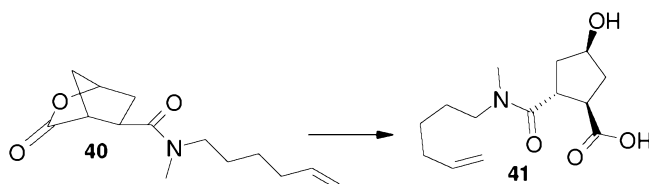
- 25

Etapa A



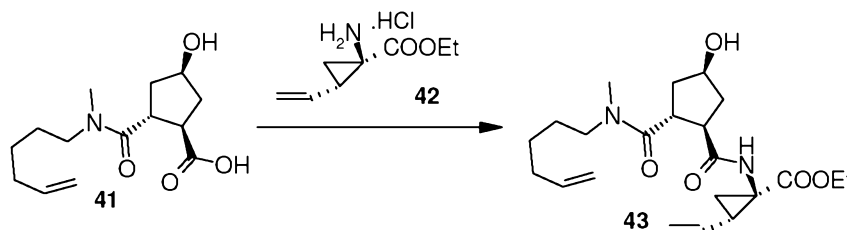
Ácido 3-Oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico **39** (500 mg, 3,2 mmols) em 4 ml DMF foi adicionado a 0°C a HATU (1,34 g, 3,52 mmols) e *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmols) em DMF (3 mL), seguido por DIPEA. Após agitar durante 40 min a 0°C, a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h. Então, o solvente foi evaporado, o resíduo dissolvido em EtOAc (70 mL) e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com NaCl saturado (20 mL), secadas (Na₂SO₄), e evaporadas. Purificação por cromatografia instantânea (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) deu 550 mg (68%) do produto-alvo **40** como um óleo incolor: $m/z = 252$ (M+H)⁺.

Etapa B



Uma solução de LiOH (105 mg em 4 ml de água) foi adicionada a 0°C a lactona amida **40**. Após 1h, a conversão completou (HPLC). A mistura foi acidulada a pH 2 - 3 com 1N HCl, extraída com AcOEt, secada (MgSO₄), evaporada, co-evaporada com tolueno várias vezes, e secada sob vácuo elevado durante a noite para dar 520 mg (88%) do produto-alvo **41**: $m/z = 270$ (M+H)⁺.

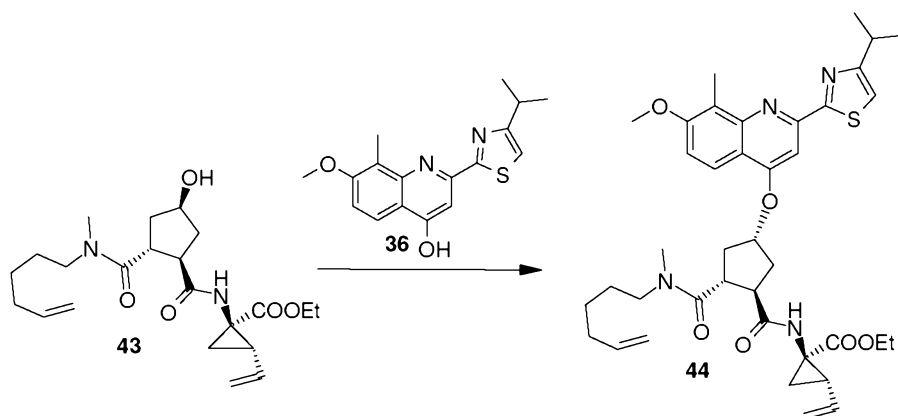
Etapa C



O cloridrato de éster etílico de ácido 1-(amino)-2-(vinil) ciclopropanocarboxílico **42** (4,92 g, 31,7 mmols) e HATU (12,6 g, 33,2 mmols) foi adicionado a **41** (8,14 g, 30,2 mmols). A mistura foi resfriada em um banho de gelo sob argônio, e então DMF (100 mL) e DIPEA (12,5 mL, 11,5 mmols) foram sucessivamente adicionados. Após 30 min a 0°C, a solução foi agitada a temperatura ambiente durante mais 3 h. Então, a mistura de reação foi

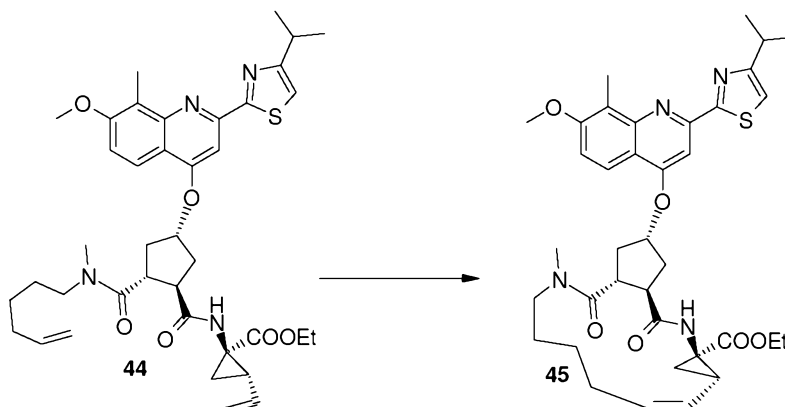
dividida entre EtOAc e água, lavada sucessivamente com 0,5 N HCl (20 mL) e NaCl saturado (2 x 20 mL), e secada (Na_2SO_4). Purificação por cromatografia instantânea ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter de petróleo}$, 1:1:1) deu 7,41 g (60%) do produto-alvo **43** como um óleo incolor: $m/z = 407 (\text{M}+\text{H})^+$.

5 Etapas D



DIAD (1,02 mL, 5,17 mmols) foi adicionado a -15°C sob atmosfera de nitrogênio a uma solução de **43** (1,5 g, 3,69 mmols), quinolina **36** (1,39 g, 4,43 mmols) e trifenilfosfina (1,26 g, 4,80 mmols) em THF seco (40 mL). Após 4,5 h, a -15°C , a mistura de reação foi dividida entre água gelada e AcOEt, secada (Na_2SO_4) e evaporada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (gradiente de petróleo AcOEt/ CH_2Cl_2 , 1:9 a 2:8) para dar 1,45 g (56 %) do produto-alvo **44**: $m/z = 703 (\text{M}+\text{H})^+$.

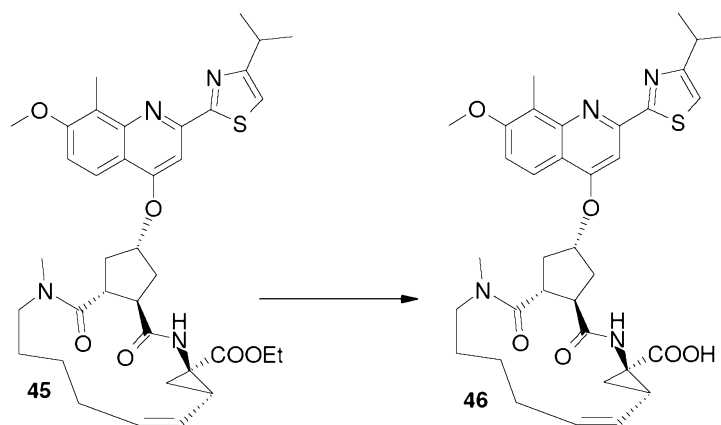
Etapas E



Uma solução de **44** (1,07 g, 1,524 mmol) e catalisador de 1^a. geração Hoveyda-Grubbs (33 mg, 0,03 eq) em 1,2- dicloroetano secado e degaseificado (900 mL) foi aquecida a 75°C sob nitrogênio durante 12 h. Então, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia de

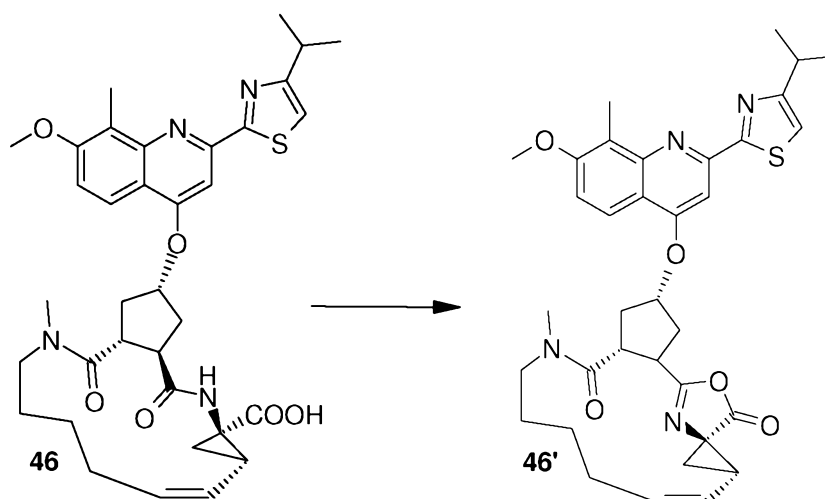
sílica-gel (25% EtOAc em CH₂Cl₂). 620 mg (60%) de macrociclo puro **45** foram obtidos. $m/z = 674$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 1,18-1,39 (m, 12H), 1,59 (m, 1H), 1,70-2,08 (m, 5H), 2,28 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,19 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,36 (m, 1H),
 5 3,83 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,65 (td, $J = 4$ Hz, 14 Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,65 (td, $J = 4$ Hz, 8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9$ Hz, 1H).

Etapas F



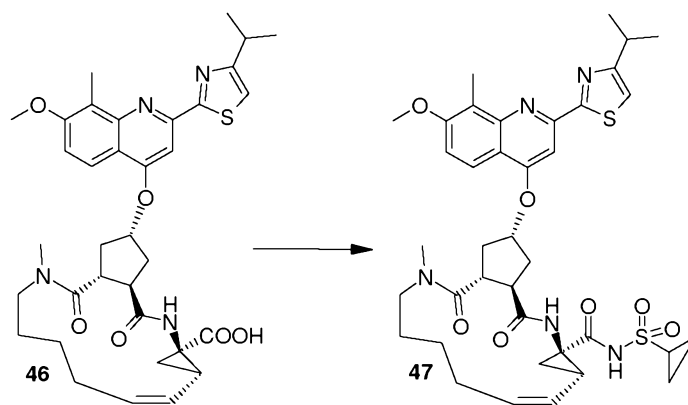
Uma solução de hidróxido de lítio (1,65 g, 38,53 mmols) em água (15 mL) foi adicionada a uma solução agitada de éster **45** (620 mg, 0,920 mmol) em THF (30 mL) e MeOH (20 mL). Após 16 h a temperatura ambiente, a mistura de reação foi interrompida bruscamente com NH₄Cl sat., concentrada sob pressão reduzida, acidulada a pH 3 com HCl 1N e extraída com CH₂Cl₂, secada (MgSO₄) e evaporada para dar 560 mg (88%) de ácido carboxílico **46**. $m/z = 647$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 1,11-1,40 (m, 8H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,56 (dt, $J = 4$ Hz, 12 Hz, 1H), 5,23 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 15 7,45 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 10$ Hz, 1H).
 20

Etapas G



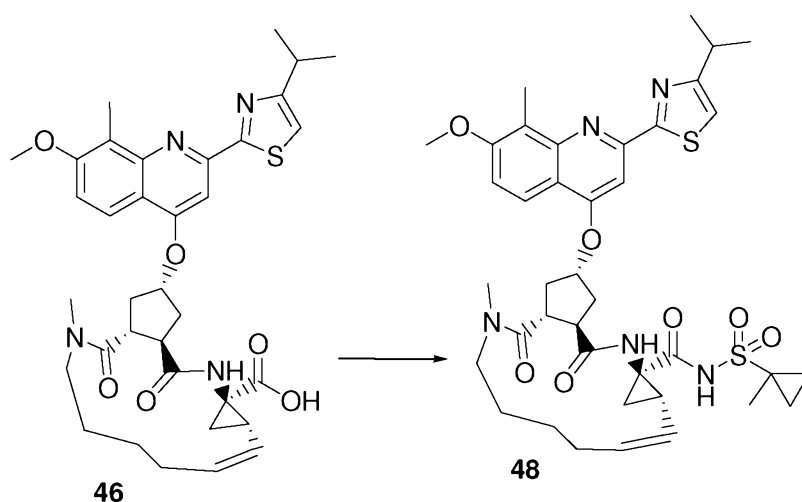
Uma solução de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.0.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico **46** (138,3 mg, 0,214 mmol) preparada de acordo com o procedimento descrito acima, e carbonildiimidazol (96,9 mg, 0,598 mmol) em THF seco (5 mL) foi agitada a refluxo sob nitrogênio durante 2h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre EtOAc e HCl 1 N, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e evaporada. Então o sólido foi triturado em éter i-Pr para obter **46'** como um pó branco: *m/z* = 629 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,99-1,00 (m, 1H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,55-1,7 (m, 1H), 1,9-2 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,3-2,60 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,82-2,9 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,28-4,4 (m, 1H), 5,32-5,46 (m, 2H), 5,85-5,95 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H).

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



Uma solução de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico **46** (560mg, 0,867 mmol) preparada de acordo com Exemplo 4, e carbonildiimidazol (308 mg, 1,90 mmol) em THF seco (10 mL) foi agitada a refluxo sob nitrogênio durante 2h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e ciclopropilsulfonamida (400 mg, 3,301 mmols) e DBU (286 mg, 1,881 mmol) foram adicionados. Esta solução foi aquecida a 50°C durante 15 h. Então, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e HCl 1 N, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. Purificação por cromatografia instantânea (gradiente de EtOAc (0 a 25%) em CH₂Cl₂) deu 314 mg de um sólido esbranquiçado que foi ainda lavado com água, então isopropiléter, e secado no forno a vácuo para dar 282 mg (40%) do produto do título puro **47** como um pó branco: $m/z = 750$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,99-1,52 (m, 14H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 10,82 (amplo s, 1H).

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



Uma solução de ácido carboxílico **46** (240 mg, 0,38 mmol) e carbonildiimidazol (2 eq) em THF seco (5 mL) foi agitada a refluxo sob nitrogênio durante 2h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e 1-metilciclopropilsulfonamida (2 eq) e DBU (2 eq) foram adicionados. Esta

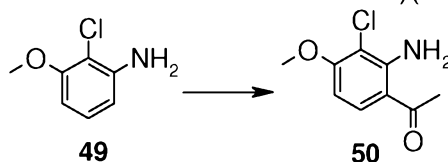
5 solução foi aquecida a 50°C durante 15h. Então, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e HCl 1N, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. Purificação por cromatografia instantânea (gradiente de EtOAc (0 a 25%) em CH₂Cl₂) deu 170 mg (58%)

10 do composto do título **48** como um sólido esbranquiçado que foi ainda lavado com água, então isopropiléter, e secado no forno a vácuo: $m/z = 764$ (M+H)⁺. ¹H RMN (acetona-*d*₆): 0,86 (m, 2H), 1,15-1,78 (m, 19H), 1,87 (m, 2H), 2,13-2,54 (m, 3H), 2,57-2,71 (m, 4H), 2,96-3,25 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,58 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,62 (m, 1H),

15 7,31 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 8,19 (amplo s, 1H), 11,44 (amplo s, 1H).

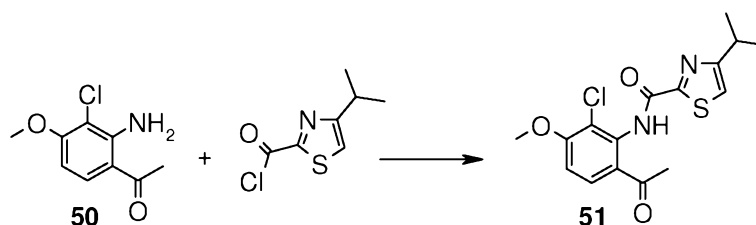
Exemplo 7: Preparação de ácido 17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**25**)

20 Etapa A: Síntese de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)(metil)cetona (**50**)

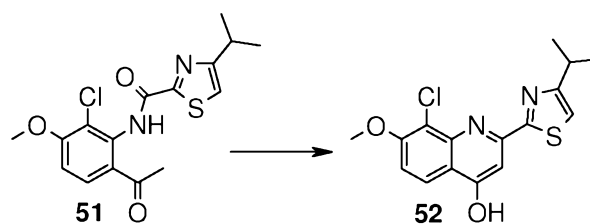


Uma solução de BCl_3 (1,0 M, 138 mL, 138 mmols) em CH_2Cl_2 foi lentamente adicionada sob nitrogênio a uma solução de 2-cloro-3-metoxianilina **49** (20,6 g, 131 mmols) em xileno (225 mL). A temperatura foi monitorada durante a adição e foi mantida abaixo 10°C . A mistura de reação
 5 foi agitada a 5°C durante 0,5 h. Então, acetonitrila seca (9,0 mL, 170 mmols) foi adicionada a 5°C . Após 0,5 h a 5°C , a solução foi transferida em um funil de gotejamento e lentamente adicionada a 5°C a suspensão de AlCl_3 (18,4 g, 138 mmols) em CH_2Cl_2 (80 mL). Após 45 min a 5°C , a mistura de reação foi aquecida a 70°C sob a corrente de nitrogênio. Após evaporação de CH_2Cl_2 ,
 10 a temperatura da mistura de reação alcançou 65°C . Após 12 h a 65°C , a mistura de reação foi resfriada a 0°C , despejada sobre gelo (200 g), e lentamente aquecida a refluxo durante 7h. Após 2 dias a temperatura ambiente, 6 N NaOH (25 mL) e CH_2Cl_2 (100 mL) foram adicionados. A mistura foi filtrada, o filtrado lavado com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi decantada, e sucessivamente lavada com água, 1N NaOH, e salmoura, secada (Na_2SO_4) e eva-
 15 porada. O resíduo foi triturado em éter diisopropílico a 0°C , filtrado e lavado com éter diisopropílico para dar 19,0 g (73 %) do produto do título **50** como um sólido branco: $m/z = 200$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa B: Síntese de 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-3'-cloro-4'-metoxiacetofenona (**51**)
 20

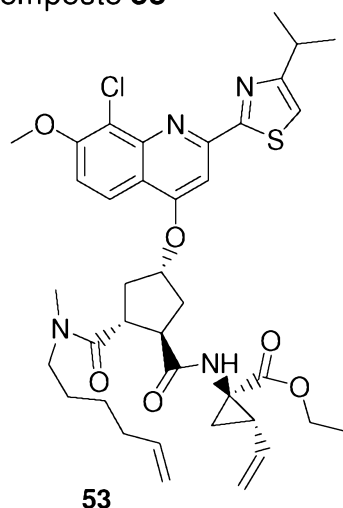


O produto do título **51** foi preparado (79 %) de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)-(metil)cetona (**50**) seguindo o procedimento relatado para 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metóxi-3'-metilacetofenona (**35**): $m/z = 353$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
 25 Etapa C: Síntese de 8-cloro-4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-quinolina (**52**)



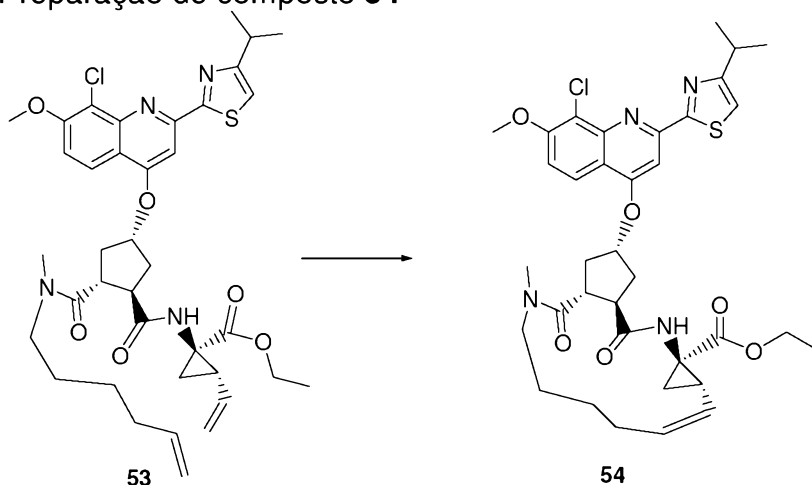
O produto do título **52** foi preparado (58%) de 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)-metil]amino]-3'-cloro-4'-metoxiacetofenona (**51**) seguindo o procedimento relatado para 4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**36**): $m/z = 335$ ($M+H$)⁺.

5 Etapa D: Preparação de composto **53**



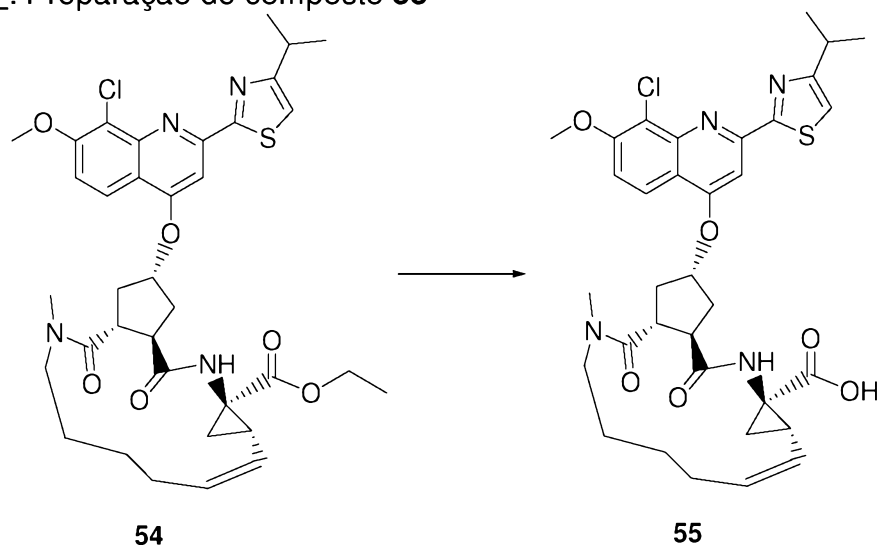
Composto **53** foi preparado de álcool **43** e 8-cloro-4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-quinolina (**52**) seguindo o procedimento descrito de **44**: $m/z = 723$ ($M+H$)⁺.

Etapa E: Preparação de composto **54**



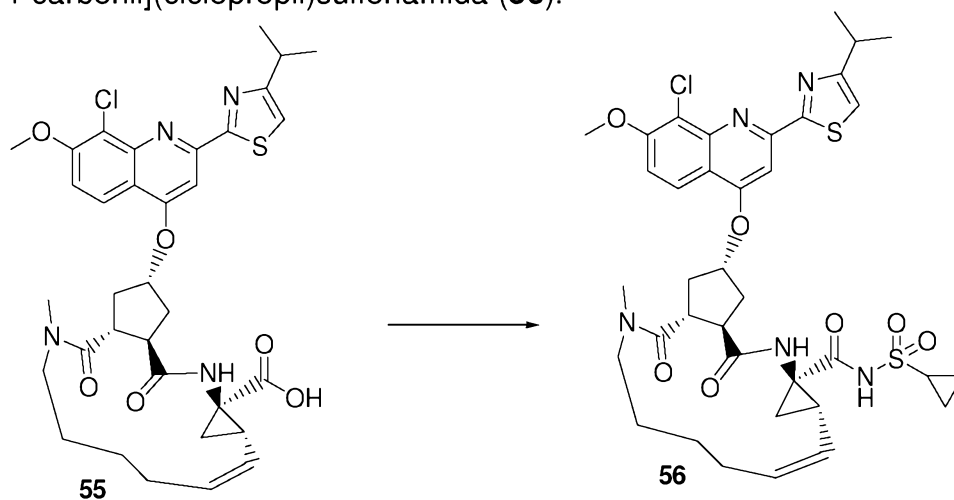
Composto **54** foi preparado de **53** seguindo o procedimento descrito de **45**: $m/z = 695$ ($M+H$)⁺.

Etapa F: Preparação de composto **55**



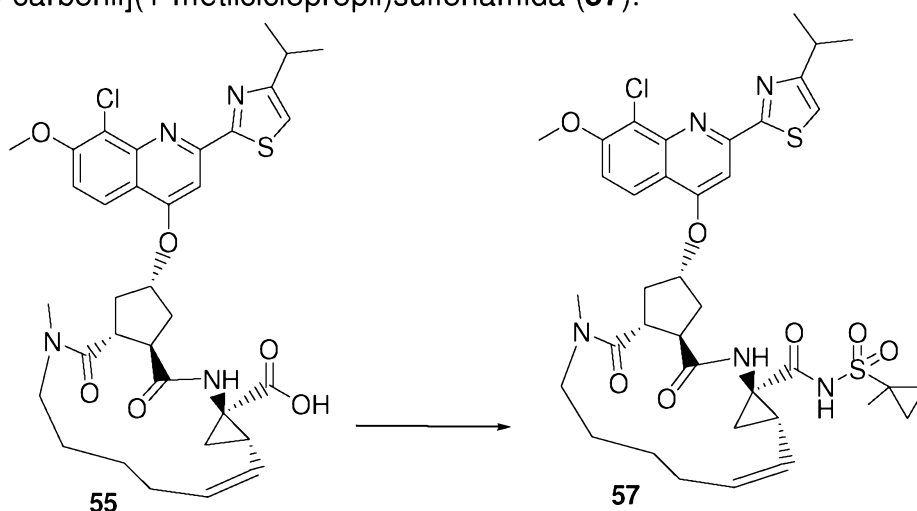
Uma solução de hidróxido de lítio (3,85 g, 90,1 mmols) em água (30 mL) foi adicionada a uma solução agitada de éster **54** (1,64 g, 2,36 mmols) em THF (55 mL) e MeOH (40 mL). Após 16 h a temperatura ambiente, mais LiOH (1,0 g) foi adicionado. Após 20 h a temperatura ambiente, a mistura de reação foi interrompida bruscamente com uma solução saturada de NH₄Cl, concentrada sob pressão reduzida, acidulada a pH 5 com HCl 1N, extraída com EtOAc, secada (MgSO₄) e evaporada para dar 1,37 g (87%) do ácido carboxílico **55**. $m/z = 667$ ($M+H$)⁺.

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



Uma solução de ácido carboxílico **55** (1,37 g, 2,52 mmols) e carbonildiimidazol (2 eq) em THF seco (75 mL) foi agitada a refluxo sob nitrogênio durante 2h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e ciclopropilsulfonamida (2 eq) e DBU (2 eq) foram adicionados. Esta solução foi aquecida a 50 °C durante 36 h. Então, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre EtOAc e HCl 1N, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. Purificação por cromatografia instantânea (gradiente de EtOAc (0 a 25%) em CH₂Cl₂) deu 880 mg (55 %) do composto do título **56** como um sólido esbranquiçado: $m/z = 770$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, rotâmero principal): 0,93-1,52 (m, 13H), 1,60-2,07 (m, 5H), 2,21-2,64 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 10,81 (amplo s, 1H).

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

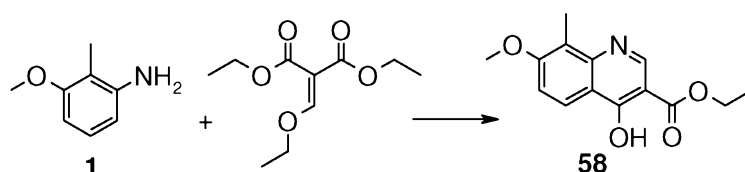


Uma solução de ácido carboxílico **55** (49 mg, 0,073 mmol) e carbonildiimidazol (2 eq) em THF seco (5 mL) foi agitada a refluxo sob nitrogênio durante 2h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e 1-metilciclopropilsulfonamida (2 eq) e DBU (2 eq) foram adicionados. Esta solução foi aquecida a 50 °C durante 15h. Então, a mistura de reação foi res-

friada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre EtOAc e HCl 1N, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. Purificação por cromatografia instantânea (gradiente de EtOAc (0 a 25%) em DCM) deu 10 mg (20 %) do composto do título **57**: $m/z = 784$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

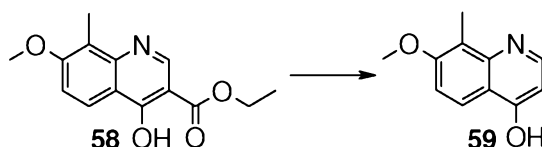
Exemplo 10: Preparação de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}] octa-dec-7-eno-4-carboxílico (**65**).

Etapa 1: Síntese de 4-hidróxi-7-metóxi-8-metilquinolina-3-carboxilato de etila (**58**).



Et oximetilenomalonato de dietila (17,2 g, 79,6 mmols) foi adicionado a 2-metil-*m*-anisidina (8,4 g, 61,2 mmols) (reação exotérmica). Então, éter dietílico (100 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo redissolvido em éter (50 mL), filtrado, lavado com heptano e secado para dar 12 g de um intermediário. Este intermediário foi adicionada em porções a éter difenílico (50 mL) preaquecido a 230°C. A mistura de reação foi sucessivamente aquecida a 250°C durante 1,5 h, resfriada até a temperatura ambiente, e diluída com heptano (200 mL). O precipitado foi filtrado, e sucessivamente lavado com heptano e éter para dar 9,2 g (57,5 %) do produto-alvo **58** como um pó amarelo: $m/z = 262$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

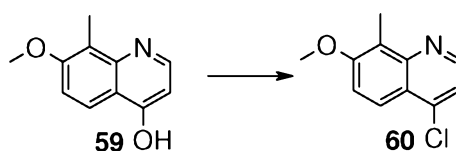
Etapa 2: Síntese de 4-Hidróxi-7-metóxi-8-metilquinolina (**59**).



A suspensão de 4-hidróxi-7-metóxi-8-metilquinolina-3-carboxilato de etila (**58**, 9,2 g, 35,2 mmols) em 5N NaOH (150 mL) foi refluxada durante 1,5 h (até uma solução límpida ser obtida). Então, a solução foi resfriada a 0°C e o pH ajustado a 2-3 com HCl concentrado. O sólido foi filtrado e su-

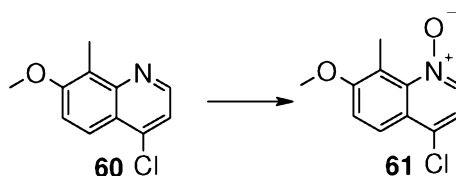
cessivamente lavado com água, acetona e éter. Este pó foi adicionado em porções pequenas a éter difenílico (40 mL), preaquecido a 250°C. A suspensão resultante se tornou uma solução após 20 min (CO₂ formação foi observada). Após 1 h a 250 °C, a solução marrom foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com heptanos (200 mL). O precipitado foi filtrado e lavado com heptanos e éter para dar 6,4 g (96 %) do produto-alvo **59** como um pó amarelo: $m/z = 190$ (M + H)⁺.

Etapa 3: Síntese de 4-Cloro-7-metóxi-8-metilquinolina (**60**).



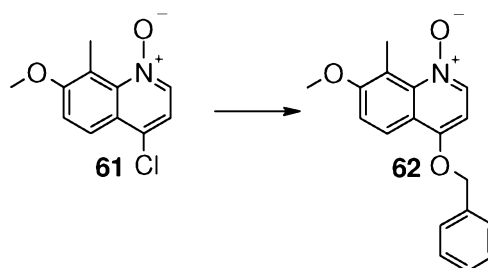
Uma solução de 4-hidróxi-7-metóxi-8-metilquinolina (**59**, 6,4 g, 33,8 mmols) em POCl₃ (17,2 g, 111,6 mmols) foi aquecida a refluxo durante 1 h sob nitrogênio. Então, solução resultante foi resfriada até a temperatura ambiente e o excesso de POCl₃ foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre 1N NaOH resfriado com gelo e AcOEt. A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), e evaporada. O resíduo foi purificado por filtração em sílica-gel (AcOEt/CH₂Cl₂/Heptano, 4:4:2) para dar 6,5 g (92,5 %) do produto-alvo **60** como agulhas amarelas: $m/z = 208$ (M + H)⁺.

Etapa 4: Síntese de *N*-óxido de 4-Cloro-7-metóxi-8-metilquinolina (**61**).



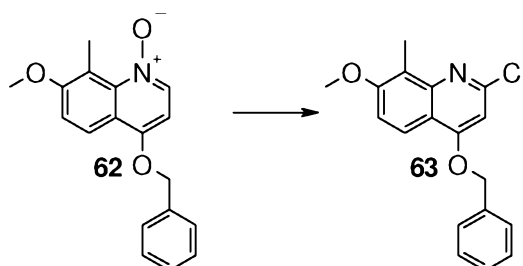
Ácido metacloroperbenzóico (90,2 g, 366,0 mmols) foi adicionado em porções durante 3 h a uma solução de 4-cloro-7-metóxi-8-metilquinolina (**60**, 15,2 g, 73,2 mmols) em CHCl₃ (1 L). Então, a solução foi dividida entre NaOH 1N resfriado com gelo e CH₂Cl₂ (8 extrações sucessivas). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (Na₂SO₄) e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gradiente de AcOEt/CH₂Cl₂, 1:2 a 1:0) para dar 3,0 g (18,3 %) do produto do título **61** como um pó amarelo claro: $m/z = 224$ (M + H)⁺.

Etapa 5: Síntese de *N*-óxido de 4-Benzilóxi-7-metóxi-8-metilquinolina (**62**).



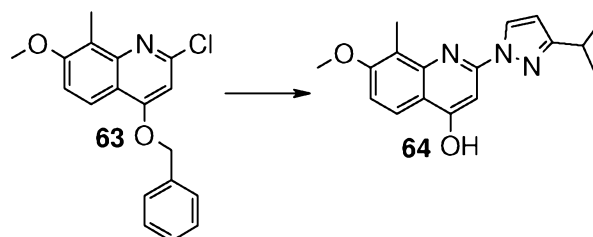
NaH (973 mg, 60% em óleo mineral, 24,3 mmols) foi adicionado a 0°C, sob atmosfera inerte, a álcool benzílico (2,96 mL, 28,6 mmols) em DMF (10 mL). Após 5 min a 0°C, a solução foi aquecida até a temperatura ambiente. Após 10 min a temperatura ambiente, *N*-óxido de 4-cloro-7-metóxi-8-metilquinolina (**61**, 3,2 g, 14,3 mmols) foi adicionado em uma porção. A resultante solução preta foi agitada a temperatura ambiente sob atmosfera inerte por mais 30 min, então despejada em água resfriada com gelo, e extraída 4 vezes com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas foram secada (Na₂SO₄) e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 1:1 a 1:0, então AcOEt/MeOH 9:1) para dar 2,5 g (59 %) do produto-alvo **62** como um pó amarelo: *m/z* = 296 (M + H)⁺.

Etapas 6: Síntese de 4-benzilóxi-2-cloro-7-metóxi-8-metilquinolina (**63**).



POCl₃ foi adicionado sob atmosfera inerte a -78°C a *N*-óxido de 4-benzilóxi-7-metóxi-8-metilquinolina (**62**, 2,5 g, 8,47 mmols). Então a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, então aquecida em refluxo. Após 35 min, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente e o excesso de POCl₃ foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre água resfriada com gelo e AcOEt, secado (Na₂SO₄) e evaporado. O resíduo foi triturado em éter, então filtrado e sucessivamente lavado com porções pequenas de metanol e éter para dar 2,4 g (90,4 %) do produto-alvo **63** como um pó branco: *m/z* = 314 (M + H)⁺.

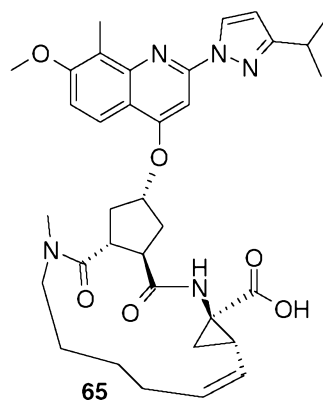
Etapa 7: Síntese de 4-hidróxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**64**).



A mistura de 4-benzilóxi-2-cloro-7-metóxi-8-metilquinolina (**63**, 1,00 g, 3,19 mmols) e 3-isopropilpirazol foi aquecida a 155 °C durante 12h.

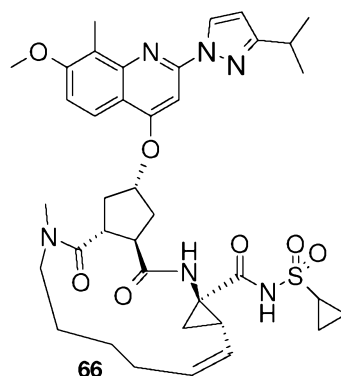
- 5 Então, a mistura de reação foi dividida entre AcOEt e água, secada (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (AcOEt/ CH_2Cl_2 , 1:1) para dar 900 mg (95 %) do produto-alvo **64** como um pó amarelado: $m/z = 298$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

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



O composto do título foi preparado de 4-hidróxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**64**) e intermediário **26** seguindo o procedimento (Etapa D-F) relatado para a preparação de ácido 17-[7-metóxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**): $m/z = 630$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

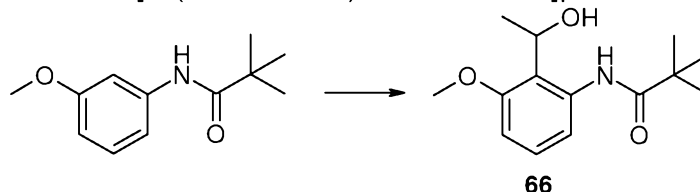
Exemplo 11: Preparação de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**66**).



O composto do título foi preparado de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**) e ciclopropilsulfonamida seguindo o procedimento relatado para a preparação de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): m/z = 733 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,80-1,50 (m, 12H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,79-2,05 (m, 4H), 2,15-2,31 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,49-2,63 (m, 5H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,60 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 5,26-5,46 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,88 (br s, 1H).

Exemplo 12: Preparação de ácido 17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**70**).

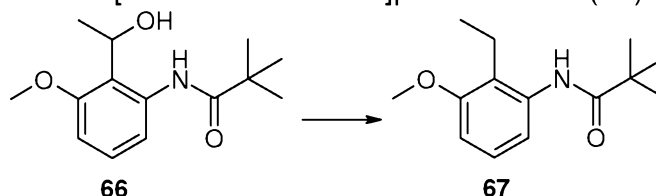
Etapas 1: Síntese de *N*-[2-(1-hidroxi-2-etil)-3-metoxifenil]pivaloilamida (**66**).



Uma solução de *N*-butil lítio (2,5 M em hexanos, 4,4 mL, 11,1 mmols) foi adicionada em gotas a 0°C sob nitrogênio a uma solução agitada de *N*-(3-metoxifenil)pivaloilamida. Após 1h a temperatura ambiente, a mistura de reação foi resfriada até -78°C. Então, uma solução de acetaldeído (544 µL, 9,64 mmols) em THF (1 mL) foi adicionada. Após 10 min, a mistura

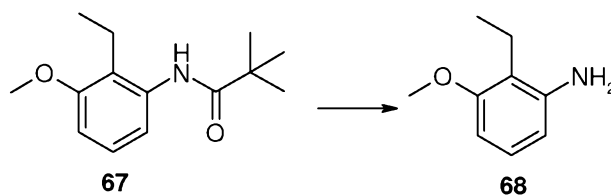
de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 30 min. Então, a mistura de reação foi dividida entre AcOEt e água, secada (Na_2SO_4) e evaporada para dar 500 mg (45 %) do produto-alvo **66** como um sólido amarelo: $m/z = 252$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



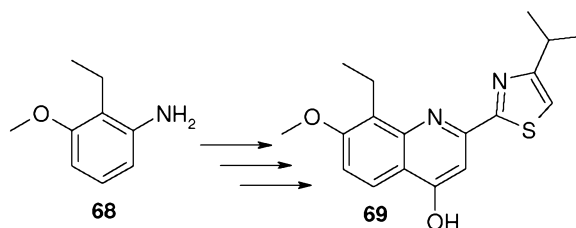
A mistura de *N*-[2-(1-hidroxietil)-3-metoxifenil]pivaloilamida (**66**, 42 g, 167 mmols), Pd/C (10%, 2,00 g) e H_2SO_4 (10 mL) em ácido acético (400 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Então, resultante mistura de reação foi hidrogenada durante 4 dias, após o que o catalisador foi eliminado por filtração em kieselghur. O filtrado foi concentrado a 3 00 mL, então despejado em 1,0 L de água. O sólido formado foi filtrado, lavado com água para dar o produto-alvo **67** como um sólido amarelo: $m/z = 236$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



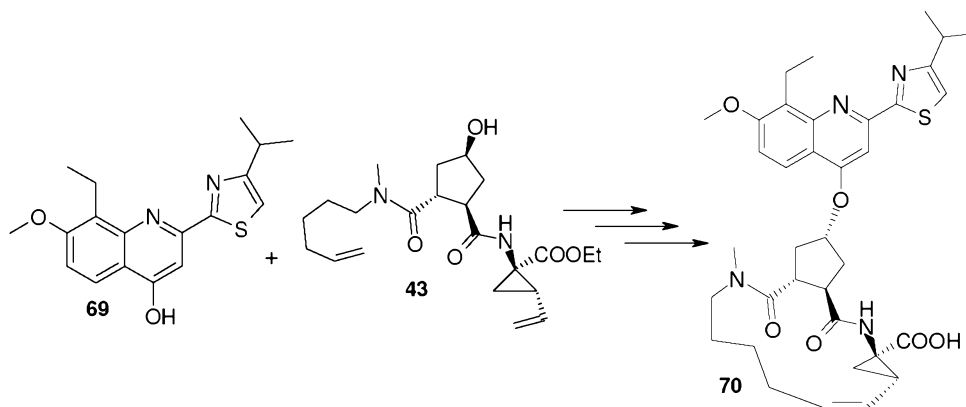
Uma solução de *N*-[2-etil-3-metoxifenil]pivaloilamida (**67**, 167 mmols) e 37 % HCl (700 mL) em EtOH (700 mL) foi refluxada durante 48 h. Então, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida (1/3 de volume). Esta solução foi mantida a 5 °C durante 6 h. O sólido que apareceu foi filtrado, e lavado em éter diisopropílico para dar 22,35 g do produto-alvo como seu sal HCl. A base livre foi gerada por tratamento com K_2CO_3 para dar 20,85 g (83%) do produto-alvo **68**: $m/z = 152$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 4: Síntese de 8-etil-4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-quinolina (**69**).



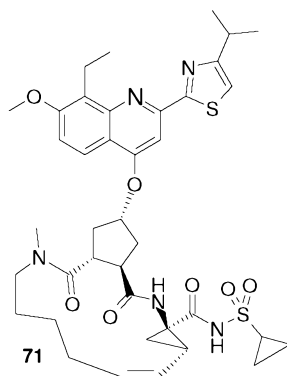
O composto do título foi preparado de 2-etil-*m*-anisidina (**68**) seguindo o procedimento (etapas 3-5) relatado para a preparação de 4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**36**): $m/z = 329$ ($M+H$)⁺.

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



O composto do título foi preparado de 8-etil-4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-quinolina (**69**) e intermediário **43** seguindo o procedimento (etapas D-F) relatado para a preparação de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**): $m/z = 661$ ($M+H$)⁺.

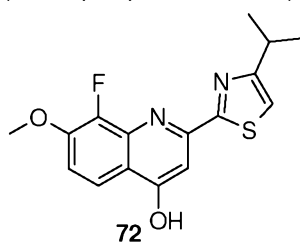
Exemplo 13: *N*-[17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**71**).



O composto do título foi preparado de ácido 17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**70**) e ciclopropilsulfonamida seguindo o procedimento relatado para a preparação de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): m/z = 764 ($M+H$)⁺.

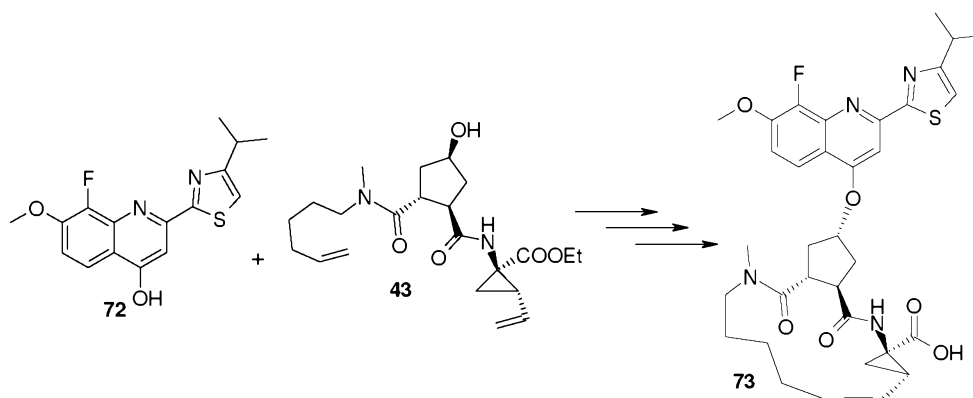
Exemplo 14: Preparação de ácido 17-[8-flúor-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-eno-4-carboxílico (**73**).

Etapa 1: 8-flúor-4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-quinolina (**72**).



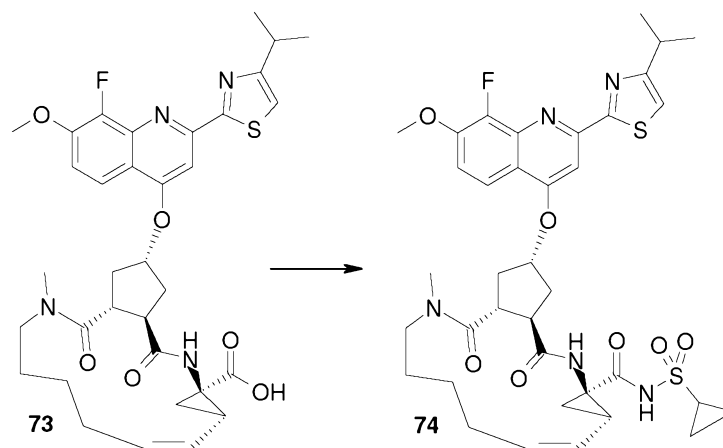
O composto do título foi preparado de ácido 2-flúor-3-metoxiben-zóico seguindo o procedimento (etapas 1-5) relatado para a preparação de 4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**36**): m/z = 319 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: Síntese de ácido 17-[8-flúor-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquino-lin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**73**)



O composto do título foi preparado de 8-flúor-4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**72**) e álcool **43** seguindo o procedimento (etapas D-F) relatado para a preparação de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**): $m/z = 651$ (M+H)⁺.

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

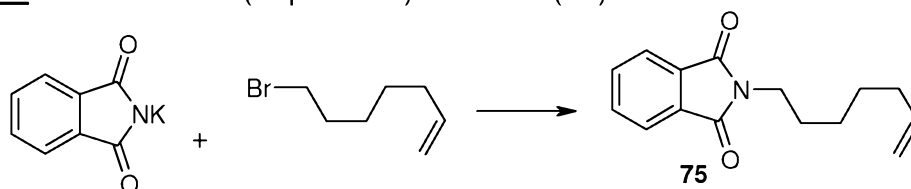


O composto do título foi preparado de ácido 17-[8-flúor-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**73**) e ciclopropilsulfonamida seguindo o procedimento relatado para a preparação de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**56**): $m/z = 754$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): ¹H RMN (CDCl₃): 0,75-1,52 (m, 15H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s,

3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 5,05 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 10,77 (amplo s, 1H).

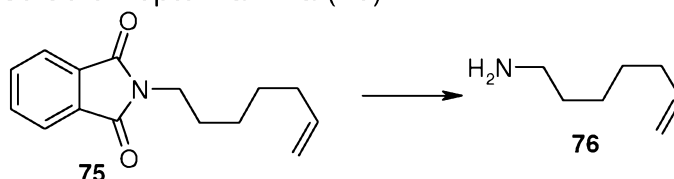
Exemplo 16: ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (80).

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



Uma solução de ftalimida de potássio (627 mg, 3,38 mmols) e 7-bromohept-1-eno em DMF seco (10 mL) foi agitada a 100 °C sob nitrogênio durante 1 h. Então, a mistura de reação foi sucessivamente resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, diluída com éter, e filtrada novamente. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar o produto-alvo **75** como um óleo, que foi usado sem outras purificações na próxima etapa: $m/z = 244$ ($M+H$)⁺.

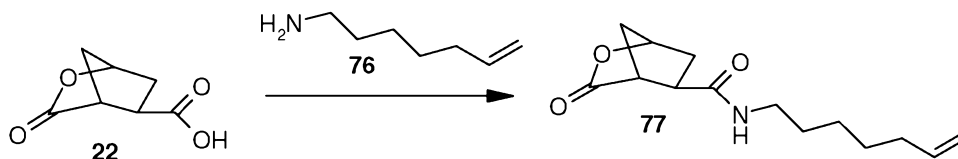
Etapa 2. Síntese de 6-heptenilamina (76).



Uma solução de *N*-(hept-6-enil)ftalimida (**75**, 66,2 g, 272 mmols) e hidrato de hidrazina (19,8 mL, 408 mmols) em MeOH (1,0 L) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Então, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o sólido descartado por filtração. O filtrado foi diluído com éter e o sólido formado descartado por filtração. O éter foi evaporado sob pressão reduzida. Então, 5N HCl (50 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a refluxo. Após 45 min., a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o sólido formado filtrado. O pH do filtrado foi ajustado a 3 a 0°C com NaOH. Então, a mistura de reação foi extraída com éter e secada (Na₂SO₄) e evaporada. O bruto foi purificado por

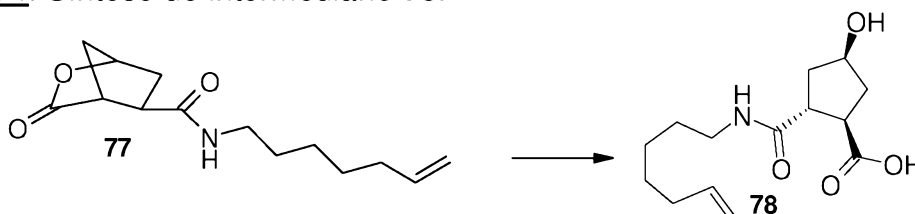
destilação para dar 34,57 g do produto-alvo **76** como um óleo: $m/z = 114$ ($M+H$)⁺.

Etapa 3. Síntese de intermediário **77**.



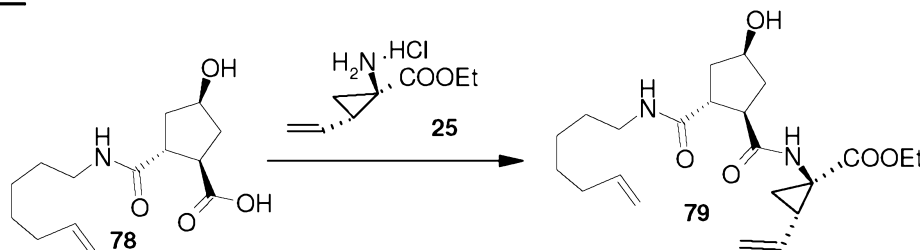
O composto do título foi preparado de 6-heptenilamina (**76**) e ácido 3-Oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (**22**) seguindo o procedimento relatado para a preparação de intermediário **23**: $m/z = 252$ ($M+H$)⁺. O composto do título foi também preparada (82 % rendimento isolado) usando outras condições de copulação (EDCI.HCl (1.1 eq.), HOAT (1.1 eq.) e diisopropiletilamina em DMF seco).

10 Etapa 4. Síntese de intermediário **78**.



O composto do título foi preparado (65 %) de intermediário **77** e LiOH seguindo o procedimento relatado para a preparação de intermediário **24**: $m/z = 270$ ($M+H$)⁺.

Etapa 5. Síntese de intermediário **79**.

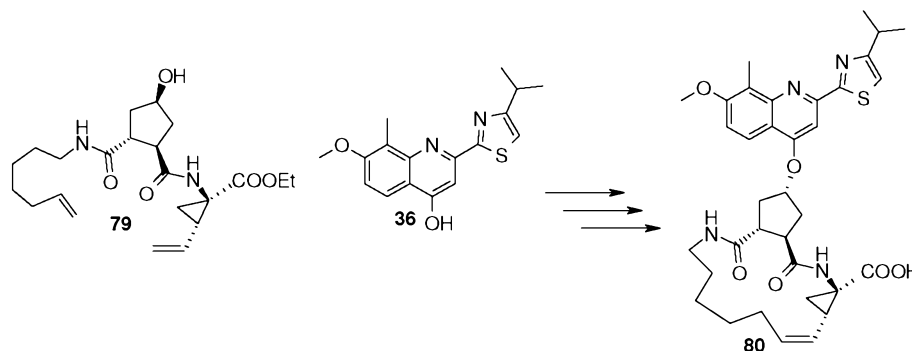


15 O composto do título foi preparado (65 %) de intermediário **78** e cloridrato de éster etílico de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropano carboxílico **25** seguindo o procedimento relatado para a preparação de intermediário **26**: $m/z = 407$ ($M+H$)⁺.

Etapa 6. Síntese de ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbo-

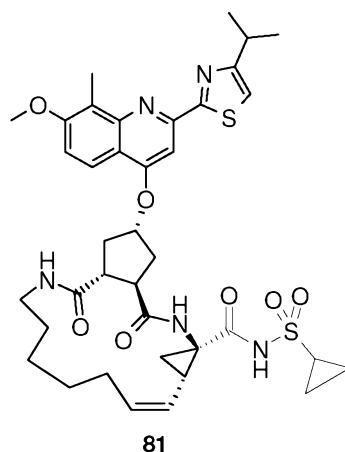
20

xílico (**80**).



O composto do título foi preparado de intermediário **79** e quinolina **36** seguindo o procedimento (etapas D-F) relatado para a preparação de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-
 5 2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**46**): $m/z = 647$ (M+H)⁺.

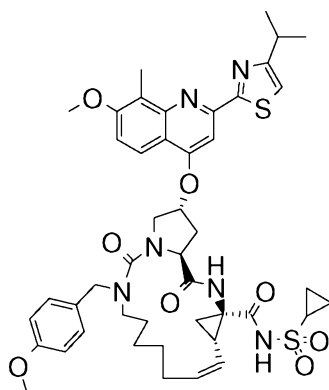
Exemplo 17: *N*-[18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**81**).



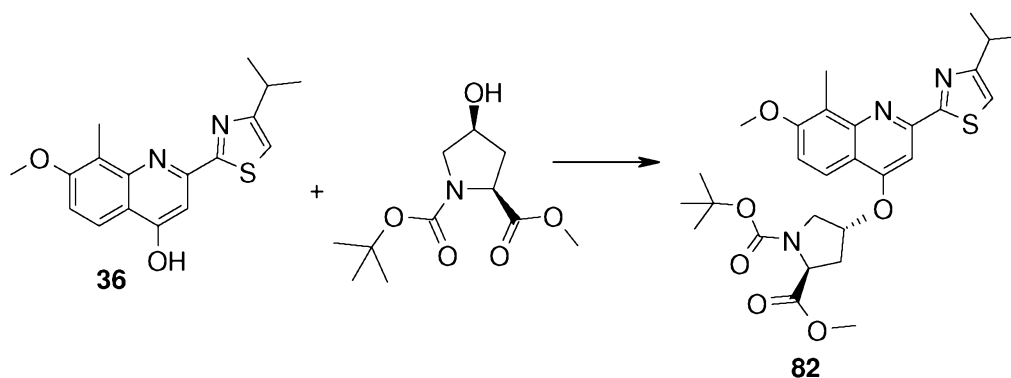
10 O composto do título foi preparado de ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo
 [14.3.0.0^{4,6}] nonadec-7-eno-4-carboxílico (**80**) e ciclopropilsulfonamida seguindo o procedimento relatado para a preparação de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]
 15 octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**47**): $m/z = 750$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,90-0,96 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,4-1,55 (m, 5H), 1,80-1,92 (m, 5H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,15-3,30

(m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,09 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,99 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,51-5,53 (m, 1H), 5,71 (dd, $J = 18,6$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 9,40 (br s, 1H).

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



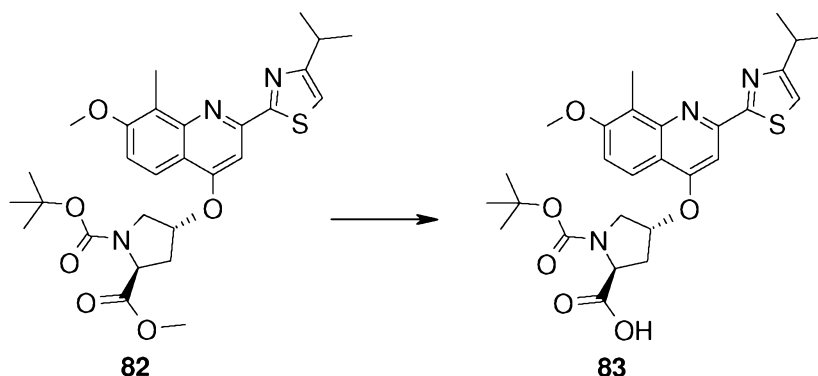
Etapas A: Síntese de intermediário **82**.



- Éster metílico de Boc-*cis*-hidróxi-L-prolina (500 mg, 2,04 mmols),
 10 4-hidroxi-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metóxi-8-metilquinolina (**36**, 769 mg, 2,04 mmols) e 2-difenilfosfanilpiridina (751 mg, 2,86 mmols) foram secados sob vácuo elevado durante 1 h. THF seco foi então adicionado sob nitrogênio e mistura de reação resultante foi resfriada até a -15°C. Então, DIAD foi adicionado em gotas. Após 1 h até -5°C a solução foi deixada aquecer até a
 15 temperatura ambiente. Após 16 h, a mistura de reação foi dividida entre água gelada e AcOEt. A camada orgânica foi sucessivamente lavada com vigor com HCl 1M e salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. Purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂,

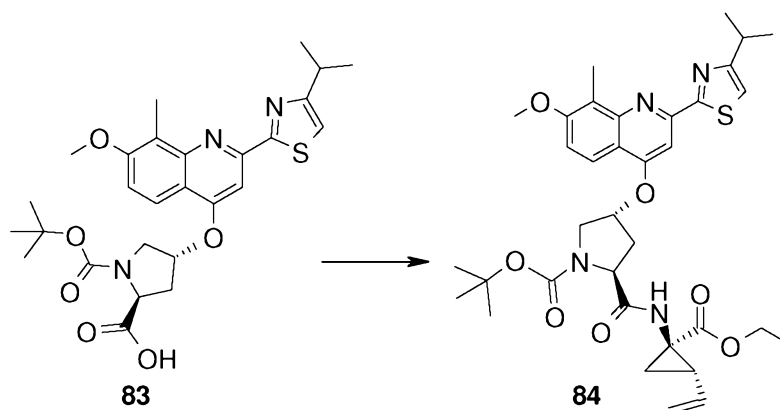
0:10 a 5:95) deu 940 mg (85%) do produto desejado **82** como um óleo incolor: $m/z = 542$ ($M+H$)⁺.

Etapa B: Síntese de intermediário **83**.



Uma solução de LiOH (592 mg, 13,8 mmols) em água foi adicionada a uma solução de intermediário **82** (1,5 g, 2,77 mmols) em MeOH/THF 1:1. Após 16 h a temperatura ambiente, a mistura de reação foi acidulada a pH 3-4 com HCl diluído, extraída com AcOEt, lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (Gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 1:9 to 4:6) para dar 1,26 g (86%) do produto do título **83** como um óleo laranja: $m/z = 528$ ($M+H$)⁺.

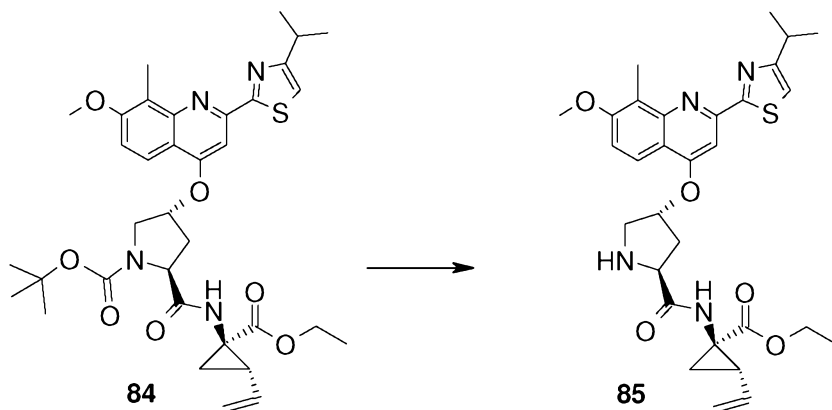
Etapa C: Síntese de intermediário **84**.



A uma solução agitada de ácido carboxílico **83** (1,26 g, 2,39 mmols) em DMF seco (20 mL) foi adicionado tosilato de éster etílico de ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (860 mg, 2,63 mmols) e diisopropiletilamina (1,04 mL, 5,98 mmols). Então, HATU (999 mg, 2,63 mmols) foi adicionado a 0 °C sob nitrogênio. A resultante solução foi agitada a 0 °C durante 30 minutos, então a temperatura ambiente. Após 4 h, a mistura de

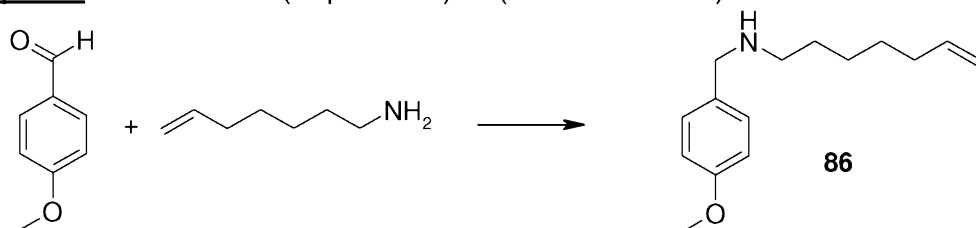
reação foi diluída com água e extraída com AcOEt. As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente lavadas com a solução saturada de NaHCO₃, água e salmoura, secada (MgSO₄), e evaporada. Purificação por cromatografia de coluna (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 2:8) deu 1.44 g (90%) do produto do título **84** como um sólido branco: $m/z = 665$ (M+H)⁺.

Etapa D: Síntese de intermediário **85**.



A uma solução agitada de derivado de Boc-protégido prolina **84** (1,44 g, 2,16 mmols) em CH₂Cl₂ (20 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (5 mL). Após 2h a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre a solução saturada de NaHCO₃ e CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) filtrada e concentrada para dar 1,0 g (81%) do produto do título **85** como um óleo incolor: $m/z = 565$ (M+H)⁺.

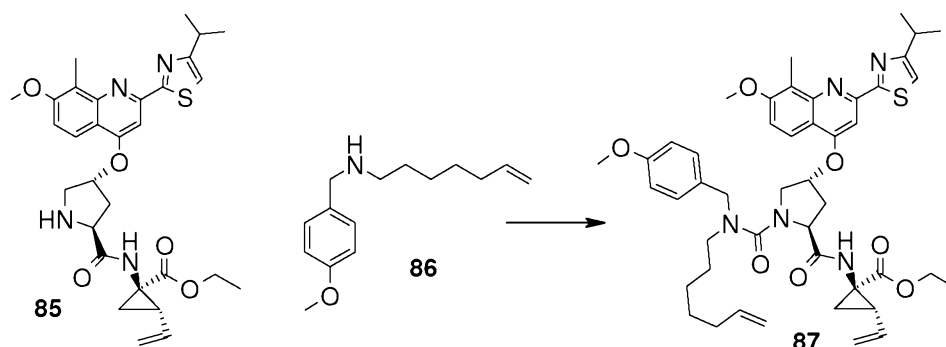
Etapa E: Síntese de *N*-(hept-6-enil)-*N*-(4-metoxibenzil)amina **86**.



Uma solução de hept-6-enilamina (2,0 g, 13,4 mmols) e anisaldeído (1,79 mL, 14,7 mmols) em EtOH (50 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Então, NaBH₄ (556 mg, 14,7 mmols) foi adicionado a 0°C sob nitrogênio. A resultante solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 4 h. Então, a mistura de reação foi dividida entre água gelada e CH₂Cl₂, lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂ 0:1 a 2:8,

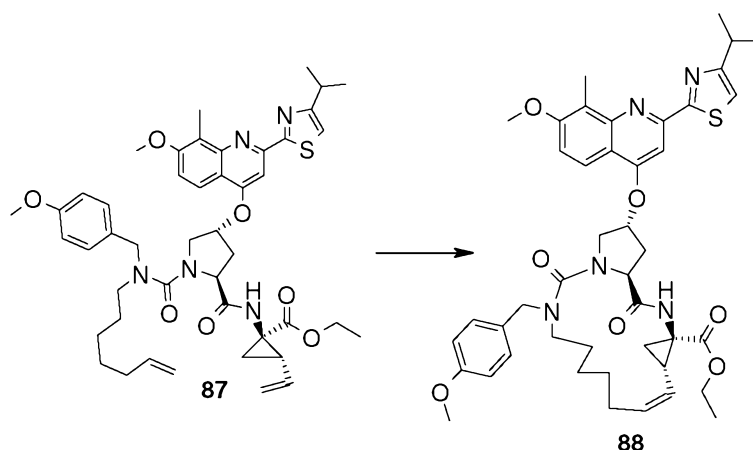
então CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para dar 1,8 g (34%) do produto do título **86** como um óleo incolor: $m/z = 234$ (M+H)⁺.

Etapa F: Síntese de intermediário **87**.



A uma solução de derivado de prolina **85** em THF (50 mL) foi
 5 adicionado NaHCO₃ (1,0 g). Então, fosgênio (4,7 mL, 20% solução em tolueno) foi adicionado a 0°C sob nitrogênio. Após 1,5 h, o sólido branco foi filtrado e lavado com THF e CH₂Cl₂. Então, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi redissolvido em diclorometano seco (50 mL). A
 esta solução, NaHCO₃ (1,0 g) e amina protegida **86** foram sucessivamente
 10 adicionados. Após 16 h a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e resíduo resultante foi purificado por cromatografia de sílica (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 2:8) para dar 1,36 g (90%) do produto do título **87**: $m/z = 824$ (M+H)⁺.

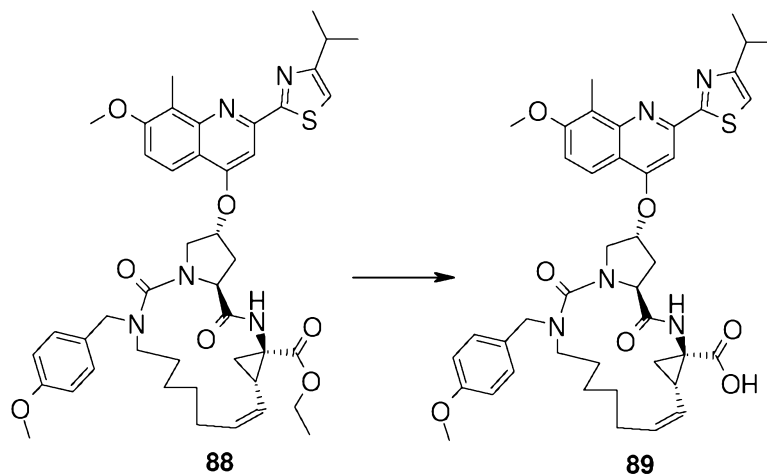
Etapa G: Síntese de intermediário **88**.



15 Catalisador de 1a. geração Hoveyda-Grubbs (50 mg, 0,082 mmol) foi adicionado a uma solução desgaseificada de dieno **87** (1,36 g, 1,65 mmol) em tolueno (170 mL). A resultante solução foi aquecida a 80 °C sob nitrogênio durante 4 h. Então, a mistura de reação foi concentrada e pu-

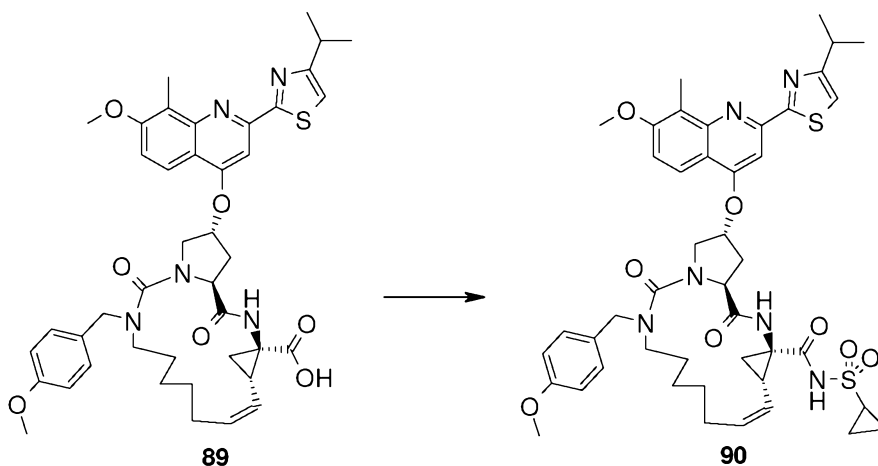
rificada por cromatografia instantânea (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 2:8) para dar 900 mg (65%) do produto do título **88** como uma espuma acastanhada: $m/z = 796$ (M+H)⁺.

Etapa H: Síntese de intermediário **89**.



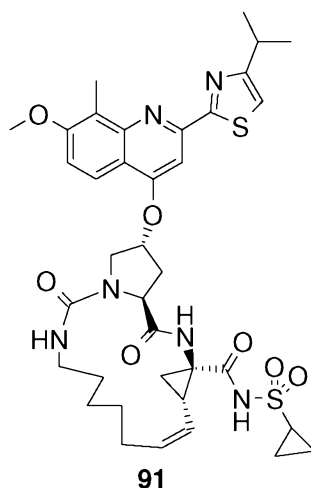
- 5 Uma solução de LiOH (242 mg, 5,65 mmols) em água (20 mL) foi adicionada a uma solução de éster **88** (900 mg, 1,13 mmol) em MeOH/THF 1:1. A mistura de reação foi agitada a 50 °C durante 2 h, então resfriada até a temperatura ambiente, acidulada a pH 3-4 com HCl diluído, e extraída com AcOEt. As camadas orgânicas foram sucessivamente combinadas, lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar 840 mg (97%) do produto do título **89** como um sólido levemente amarelo: $m/z = 768$ (M+H)⁺.
- 10

- Etapa I: Síntese de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)thiazol-2-il]-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibenzil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}] nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**90**).
- 15



Uma solução de ácido carboxílico **65** (830 mg, 1,03 mmol) e carbonildiimidazol (333 mg, 2,06 mmols) em THF seco (20 mL) foi agitada a refluxo sob nitrogênio durante 2 h. Então, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e ciclopropilsulfonamida (249 mg, 2,06 mmols) e DBU (313 mg, 2,06 mmols) foram adicionados. A resultante solução foi agitada a 50 °C durante 12h, então resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com água e extraída com CH₂Cl₂, lavada com diluída HCl, secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20) e recristalizado de CH₂Cl₂/éter para dar 450 mg (50%) do produto do título **90** como um pó branco: $m/z = 871$ ($M+H$)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,05-1,61 (m, 18H), 2,00 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 5H), 2,96 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 4H), 4,54 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 5,08 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H).

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

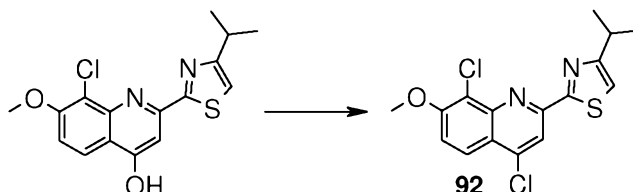


TFA (10 mL) foi adicionado a uma solução de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxiben-zil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)

sulfonamida (**90**) em DCM (20 mL). Após 30 min a temperatura ambiente, água (20 mL) foi adicionada à mistura de reação e o pH foi ajustado a 3 -4 com NaHCO₃. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de
 5 coluna (gradiente MeOH/CH₂Cl₂, 0:1 a 1:99, então AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1) para dar 313 mg (73%) de produto do título desejado **91** como um sólido amarelado: $m/z = 751$ (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃): 0,88-1,64 (m, 16H), 1,96 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,68 (m s, 5H), 2,79-2,92 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 5,08 (m, 1H),
 10 5,40 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 10,20 (br s, 1H).

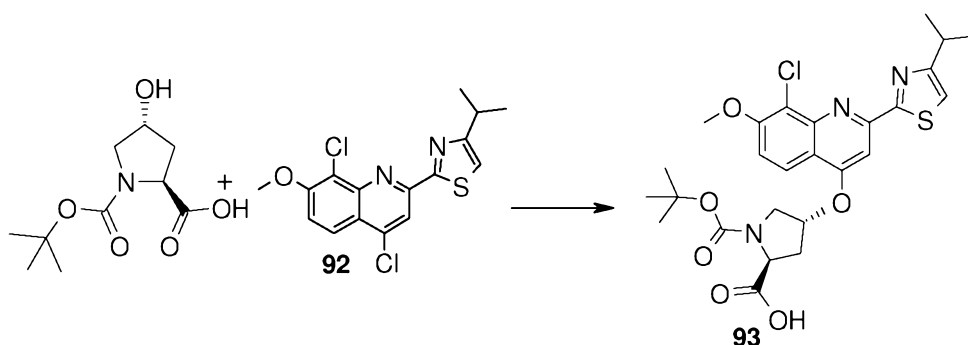
Exemplo 20: *N*-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**94**).

15 Etapas A: Síntese de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**92**).



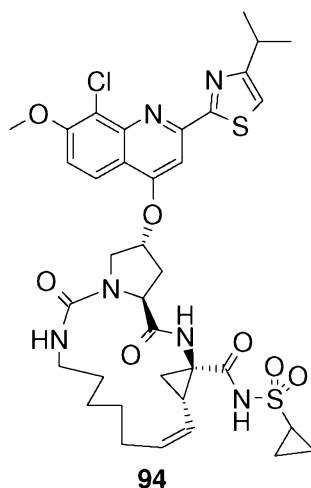
Uma solução de 8-cloro-4-hidróxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metóxi-quinolina (2,0 g, 5,97 mmols) em POCl₃ (10 mL) foi aquecida a 85°C durante 30 min. Então, a mistura de reação foi concentrada sob pressão re-
 20 duzida. O resíduo foi despejado em água resfriada com gelo (20 mL), o pH foi ajustado a 10 com 50% NaOH, e extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄), filtrada, e evaporada para dar 2,05 g (97%) do composto do título **92** como um sólido amarelo: $m/z = 353$ (M+H)⁺.

25 Etapas B: Síntese de intermediário **93**.



NaH (60% em óleo mineral, 679 mg, 17,0 mmols) foi adicionado sob nitrogênio a uma solução de Boc-*trans*-hidróxi-L-Prolina-OH (2,0 g, 5,661 mmols) em DMF seco (50 mL). Após 30 min a temperatura ambiente, uma solução de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**92**, 1,38 g, 5,94 mmols) em DMF seco foi adicionada e resultante solução foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. Então, a mistura de reação foi interrompida bruscamente com HCl diluído até um pH 2, extraída duas vezes com AcOEt, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄) e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 1:1) para dar 2,35 g (75%) de título **93**: $m/z = 548$ (M+H)⁺.

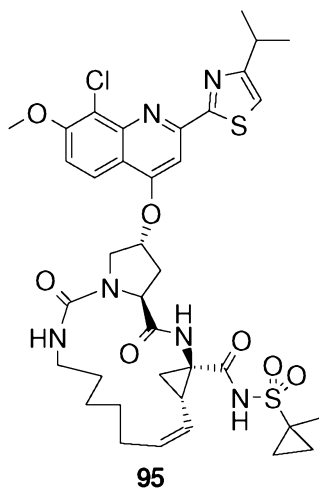
Etapas C: Síntese de *N*-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolín-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**94**).



O composto do título foi sintetizado de intermediário **93** seguindo o procedimento (etapas C-I) relatado para *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metóxi-8-metilquinolín-4-ilóxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibenzil)-3,14,16-tria-

zatriciclo-[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil] (ciclopropil)sulfonamida (**90**) e para *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il] carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**91**): $m/z = 771$ (M)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 0,93 (m, 1H), 1,06-1,63 (m, 15H), 1,92 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,20 (m, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 4,00 (dd, $J = 4,0$ Hz, 10,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 8,3$ Hz, 9,9 Hz, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H).

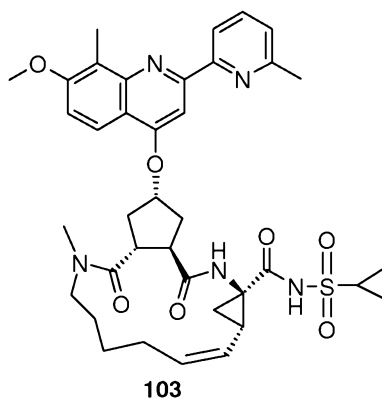
10 Exemplo 21: *N*-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo [14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil] (1-metilciclopropil)sulfonamida (**95**)



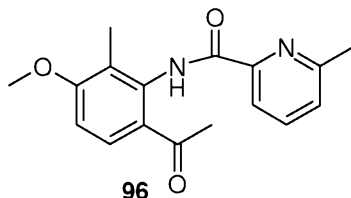
O composto do título foi sintetizado de intermediário **93** e 1-metilciclopropilsulfonamida seguindo o procedimento (etapas C-I) relatado para *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibenzil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil] (ciclopropil)sulfonamida (**90**) e para *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il] carbonil] (ciclopropil)sulfonamida (**91**): $m/z = 785$ (M)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃): 0,90 (m, 1H), 1,12-1,60 (m, 16H), 1,74 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 4H), 2,51 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,20 (m, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,79 (m, 1H),

7,08 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 10,08 (br s, 1H).

Exemplo 22: {17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida de ácido ciclopropanossulfônico (**103**).

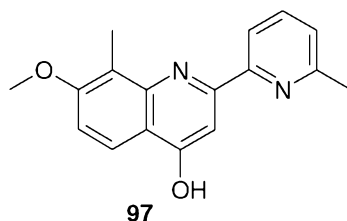


Etapa A: Síntese de (6-acetil -3-metóxi-2-metilfenil)-amida de ácido 6-metil-piridina -2-carboxílico (**96**).

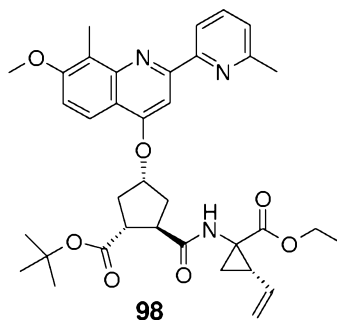


Ácido 6-Metilpicolínico (1,12g, 8,167 mmols) foi dissolvido em DCM seco (100 ml) e mantido em um banho de gelo. Então, 6-acetil -3-metóxi-2-metilanilina (1,48 g, 8,17 mmols) e piridina (6,6 mL, 0,082 mol) foram adicionados seguido por adição em gotas de POCl₃ (1,53 mL, 0,016 mol) durante 15 minutos. A resultante solução foi agitada a -5 °C durante 1h. Então, água (100 mL) foi adicionada com cuidado e após 5 min de agitação, NaOH (40%, 20 mL) foi subsequëntemente adicionado em gotas seguido pela separação da camada orgânica. A camada de água foi extraída três vezes com CH₂Cl₂, e as camada orgânicas combinadas foram lavada com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (Heptano/AcOEt, 3:1) para dar o composto do título (2,1 g, 86%): $m/z = 299$ (M+H)⁺.

Etapa B: Síntese de 4-hidróxi-2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolina (**97**).

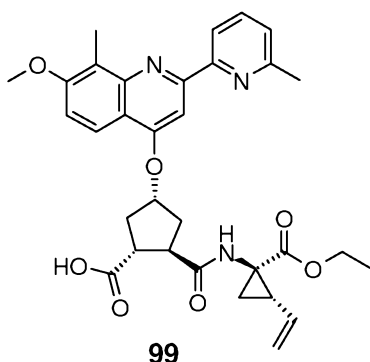


A uma solução de ácido 6-metilpiridina -2-carboxílico (6-acetil -3-metóxi-2-metilfenil)-amida (**96**) em piridina (15 mL) foi adicionado 2,5 equivalentes de KOH recentemente triturado junto com água (200 µL). A mistura foi aquecida por irradiação de microondas a 150 °C durante 30 min, então 80-85% da piridina foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi despejado em gelo e neutralizado com ácido acético. O precipitado foi filtrado, então secado para dar o composto do título (1,8 g, 95%): $m/z = 299$ ($M+H$)⁺.
Etapa C: Síntese de éster *terc*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]ciclopentanocarboxílico (**98**).

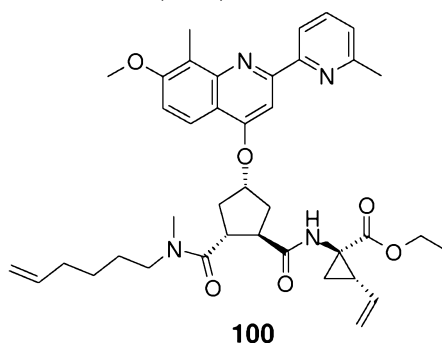


Uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxyciclopentanocarboxílico (500 mg, 1,5 mmol), preparada como descrito em WO2005/073195, 4-hidróxi-2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolina (**97**, 504 mg, 1,8 mmol) e trifenilfosfina (990 mg, 3,75 mmols) foi agitada em THF seco (40 mL) a 0 °C durante 10 min. Então, DIAD (0,74 mL, 3,75 mmols) foi adicionado em gotas. A resultante mistura de reação foi agitada a temperatura de 0 °C a 22 °C durante a noite. Então, voláteis foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (gradiente CH₂Cl₂/AcOEt, 1:0 a 95:5) para dar 1,1 g (88%) do composto do título **98**: $m/z = 630$ ($M+H$)⁺.

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



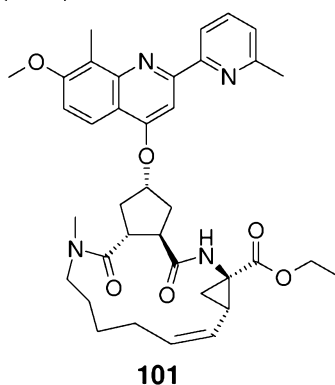
- TFA (24 mL) foi adicionado a temperatura ambiente a uma solução de éster terc-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropil-carbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]ciclopentanocarboxílico (**98**, 1,1 g, 1,75 mmol) e trietilsilano (510 mg, 2,5 eq) em
- 5 CH_2Cl_2 (24 mL). Após 2h, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e então co-evaporada com tolueno. O resíduo foi redissolvido em AcOEt e sucessivamente lavado com uma solução de NaHCO_3 e salmoura. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada, para dar 800 mg (80 %) do composto do título **99** (800 mg, 80%): $m/z = 574$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 10 Etapa E: Síntese de éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]ciclopentano carbonil} amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**100**).



- Uma solução de cloridrato de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]ciclopentanocarboxílico (**99**, 0,77 g, 1,344 mmol), *N*-metilhex-5-enilamina (221 mg, 1,95 mmol) e diisopropiletilamina (1,17 mL, 6,72 mmols) em DMF
- 15 (25 mL) foi agitada a 0°C sob atmosfera inerte. Após 30 min HATU (741 mg, 1,95 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. Então, DMF foi evaporado e o resíduo

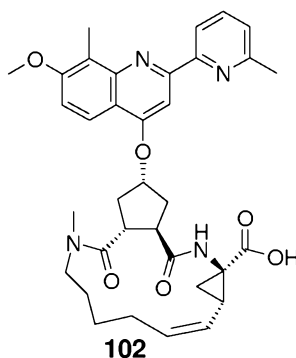
foi dividido entre AcOEt e uma solução de NaHCO_3 . Camada orgânica foi sucessivamente lavada com água e salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente Heptano/AcOEt 80:20 a 50:50) para dar 735 mg (82 %) do composto do título: $m/z = 669 (\text{M}+\text{H})^+$.

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



Éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]ciclopentanocarbonil}amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (**100**, 250 mg, 0,37 mmol) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano seco (250 mL). Então, gás nitrogênio foi borbulhado através de solução durante 30 min antes catalisador de segunda geração de Hoveyda-Grubbs (25 mg) foi adicionado. A resultante solução foi refluxada durante a noite, então resfriada até a temperatura ambiente e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (gradiente AcOEt/ Heptano, 3:7 a 5:5) para dar 139 mg (58%) do composto do título **101**.

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

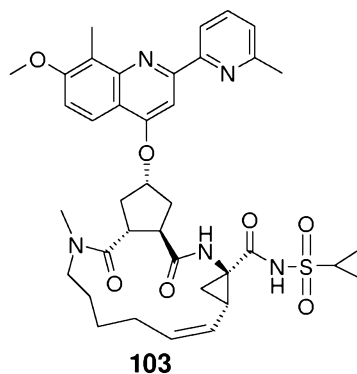


LiOH (0,42 mL, 1M) foi adicionado a uma solução de éster etílico de ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**101**, 27 mg, 0,042 mmol) em uma mistura de THF:MeOH:H₂O, 2:1:1 (6 mL). A

5 resultante solução foi agitada a temperatura ambiente durante a noite, então o pH foi ajustado a 6 com ácido acético. A mistura de reação foi sucessivamente diluída com água, extraída com CH₂Cl₂, secada (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar 17 mg (65%) do composto do título: *m/z* = 613 (M+H)⁺.

Etapas H: Síntese de {17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-

10 13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida de ácido ciclopropanossulfônico (**103**).

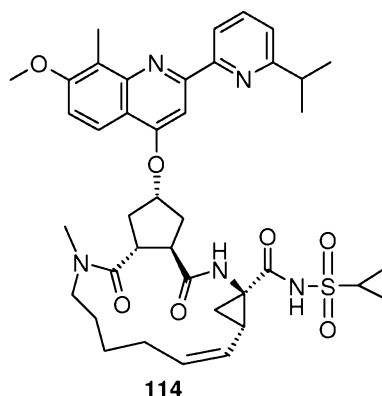


A mistura do ácido 17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**102**, 28 mg, 0,046 mmol) e CDI (15 mg, 0,092 mmol) em

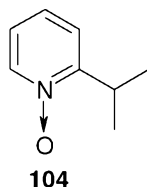
15 THF seco (3 mL) foi aquecida a refluxo durante 2 h sob nitrogênio. A ativação foi monitorada por LC-MS. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e ciclopropilsulfonamida (17 mg, 0,137 mmol) foi adicionada. Então, DBU (16 µL, 0,105 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 55°C. Após 24 h, o pH de A mistura de reação foi ajustado a 3 com ácido

cítrico (5%). Então, o solvente foi evaporado, e o resíduo dividido entre AcOEt e água. O material bruto foi purificado por HPLC preparativo para dar 17 mg (52%) do composto-alvo **103**: $m/z = 716$ ($M+H$)⁺.

Exemplo 23: {17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}-amida de ácido ciclopropanossulfônico (**114**).

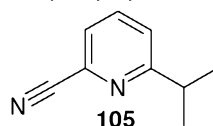


Etapa A: Síntese de -*N*-óxido de 2-isopropilpiridina (**104**).



A mistura de isopropilpiridina (2,1 g, 17,75 mmols) e *m*-CPBA (5,0 g, 1,3 eq.) em CH₂Cl₂ foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. Então, a mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂ (duas vezes o volume) e sucessivamente lavada com bicarbonato de sódio aquoso (duas vezes) e salmoura, secada (Na₂SO₄) e evaporada para dar 2,0 g (85%) do composto do título **104**.

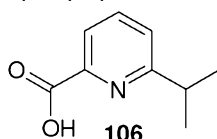
Etapa B: Síntese de 2-ciano-6-isopropilpiridina (**105**).



A mistura de *N*-óxido de 2-isopropilpiridina - (**104**, 1,33 g, 9,7 mmols), cianotrimetilsilano (TMS-CN) (1,42 mL, 1,06 g, 11,0 mmols) em 1,2-dicloroetano (40 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 5 min. Então, cloreto de dietilcarbamoíla (Et₂NCOCl, 1,23 mL, 9,7 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada a temperatura ambiente sob atmosfera inerte. Após 2

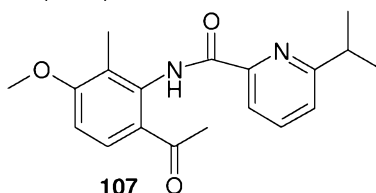
dias, a solução aquosa de carbonato de potássio (10%) foi adicionada e a agitação foi continuada durante 10 min. A camada orgânica foi separada, e a camada de água foi extraída duas vezes com 1,2-dicloroetano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4) e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Hexanos/AcOEt, 3:1) para dar 1,06 g (74%) do composto do título: $m/z = 147$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa C: Síntese de ácido 6-isopropilpiridina -2-carboxílico (**106**).



Uma solução de 2-ciano-6-isopropilpiridina (**105**, 1,06 g, 7,3 mmols) em 37% HCl - MeOH aquoso (1:2) foi aquecida em refluxo durante a noite. Então, o solvente foi evaporada, e o resíduo foi despejado em uma solução saturada de KOH. A resultante solução foi refluxada durante a noite. Então, a solução foi sucessivamente resfriada até a temperatura ambiente e o pH foi ajustado a 5 por adição de HCl aquoso. A resultante mistura de reação foi sucessivamente extraída com clorofórmio, lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4) e evaporada para dar 0,97 g (81%) do composto do título **106**: $m/z = 166$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

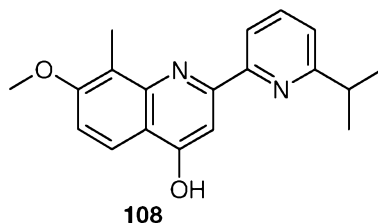
Etapa D: Síntese de (6-acetil-3-metóxi-2-metilfenil)amida de ácido 6-isopropilpiridina -2-carboxílico (**107**).



POCl_3 (0,88 mL, 9,53 mmols) foi adicionado a -25°C em gotas durante 5 min sob nitrogênio, a uma solução agitada de ácido 6-isopropilpiridina -2-carboxílico (**106**, 1,43 g, 8,66 mmols) e 6-acetil -3-metóxi-2-metilanilina (1,55 g, 8,66 mmols) em piridina seca (70 mL). A solução resultante foi agitada a -10°C durante 2,5 h. Então, a mistura de reação foi despejada em gelo, neutralizada com bicarbonato de sódio aquoso e extraída 3 vezes com AcOEt. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com

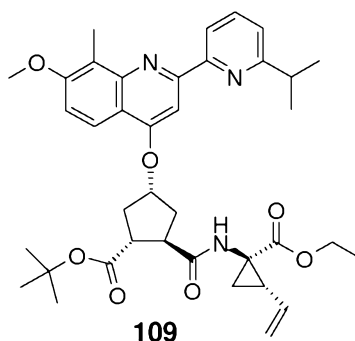
salmoura, secadas (Na_2SO_4) e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (hexanos/ AcOEt , 3:1) para dar 3,54 g (72 %) do composto do título **107**: $m/z = 327 (\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa E: Síntese de 4-hidróxi-2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolina (**108**).



A uma solução de ácido 6-isopropilpiridina -2-carboxílico (6-acetil-3-metóxi-2-metilfenil)amida (**107**, 0,70 g, 2,14 mmols) em piridina (5 mL) foram adicionados 2,5 equivalentes de KOH recentemente triturado junto com água (50 μL). A mistura foi aquecida por irradiação de microondas a 133 °C durante 55 min, então 80-85% da piridina foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi despejada em gelo e neutralizado com ácido acético. O precipitado foi filtrado, então secado para dar 0,62 g (95%) do composto do título **108** (1,8 g, 95%): $m/z = 309 (\text{M}+\text{H})^+$.

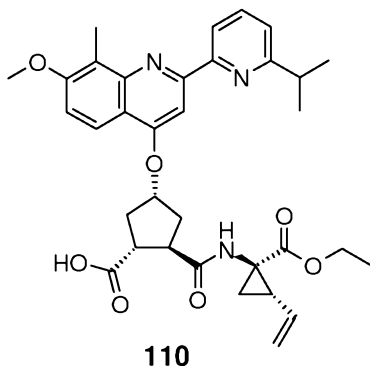
Etapa F: Síntese de éster terc-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-piridin-2-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-ciclopentanocarboxílico (**109**).



O composto do título foi preparado em 62% de rendimento isolado a partir de éster terc-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxyciclopentanocarboxílico e 4-hidróxi-2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolina (**108**) seguindo o procedimento relatado para a preparação éster terc-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi] ciclopenta-

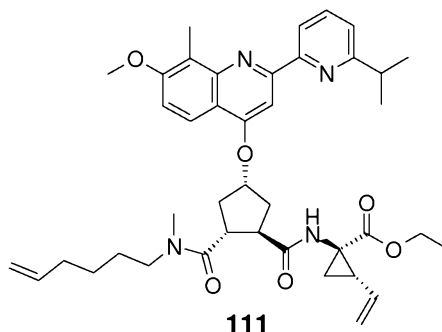
nocarboxílico (**98**): $m/z = 658 (M+H)^+$.

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



5 TFA (5 mL) foi adicionado a temperatura ambiente a uma solução de éster terc-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-piridin-2-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-ciclopentanocarboxílico (**109**, 590 mg, 0,90 mmol) e trietilsilano (280 mg, 2,5 eq) em CH₂Cl₂ (5 mL). Após 2h, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado **110**, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

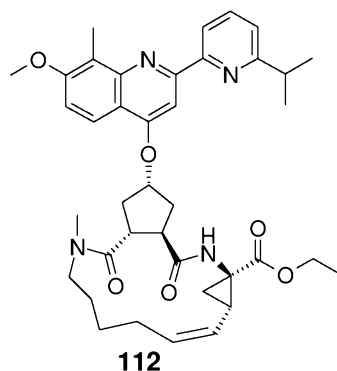
Etapa H: Síntese de éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi] ciclopentanocarbonil} amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (**111**)



15 O composto do título **111** foi preparado em 70% de rendimento isolado de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]ciclopentanocarboxílico (**110**) seguindo o procedimento relatado para a preparação de éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-

ilóxi]ciclopentanocarbonil}amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**100**): m/z = 697 ($M+H$)⁺.

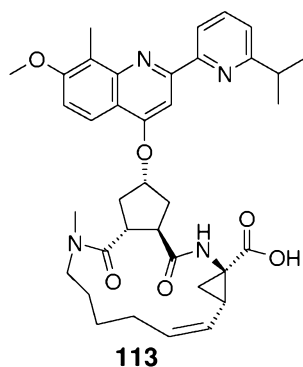
Etapa I: Síntese de éster etílico de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}] octa-
5 dec-7-eno-4-carboxílico (**112**).



Éster etílico de ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]ciclopentanocarbonil} amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (**111**, 438 mg, 0,50 mmol) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano seco. Então, gás nitrogênio foi borbulhado através de uma
10 solução durante 30 min antes de catalisador de 1^a. geração Hoveyda-Grubbs (15 mg) ser adicionado. A resultante solução foi refluxada durante 3 h, então mais catalisador (20 mg) foi adicionado. Após 2 h a refluxo, mais 10 mg de catalisador foram adicionados. Após 12h a refluxo, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Então, removido por MP-TMT (Agro-
15 naut Technologies Inc.) foi adicionado (~300 mg) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 45 min. O catalisador foi descartado por filtração em sílica-gel (gradiente de CHCl₃/MeOH, 1:0 a 98:2) para dar 220 mg (66%) do composto do título **112**: m/z = 669 ($M+H$)⁺.

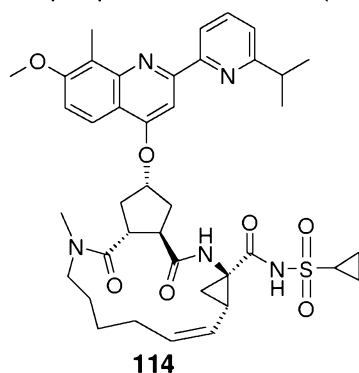
Etapa J: Síntese de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**113**).

20



A solução LiOH (40 mg) em água (1,5 mL) foi adicionada a uma solução de éster etílico de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**112**, 220 mg, 0,33 mmol) em uma mistura de MeOH (3 mL) e THF (1 mL). A resultante solução foi sucessivamente aquecida a 55°C durante 3 h, então agitada a temperatura ambiente durante 5 h. Então, o pH da mistura de reação foi ajustado a pH 6 com ácido acético e água (3 mL) foi adicionada. A resultante solução foi extraída com CHCl₃. Então, a camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e evaporada para dar 200 mg (95%) do composto do título **113** como um pó branco: $m/z = 641$ (M+H)⁺.

Etapas K: Síntese de {17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}amida de ácido ciclopropanossulfônico (**114**).

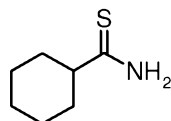


Uma solução de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**113**, 200 mg, 0,31 mmol), DMAP (76,5 mg, 0,62 mmol), e EDC (151 mg, 0,78 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite (a ativação do ácido foi monitorada por LC-MS). Então, ciclopropilsulfonamida (191 mg, 1,56 mmol) foi adicionada, seguido

por DBU (228 μ L, 1,56 mmol). A resultante solução foi agitada durante a noite a temperatura ambiente, então neutralizada com ácido acético e evaporada. O resíduo foi redissolvido em MeOH e purificado por HPLC preparativo para dar 90 mg (39%) do composto do título **114**: $m/z = 744$ ($M+H$)⁺.

- 5 Exemplo 24: {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil} amida de ácido (6*S*)-ciclopropanossulfônico (**123**) e {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil} amida de ácido (6*R*)-ciclopropanossulfônico (**124**).

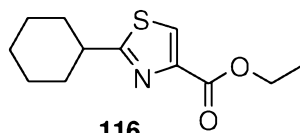
Etapa A: Síntese de amida de ácido ciclohexanocarbotióico (**115**).



115

- A uma suspensão de ciclohexanocarboxamida (10 g, 78,6 mmols) em éter dietílico (300 mL) foi adicionado pentassulfeto de fósforo (9,0 g, 200 mmols) em três porções durante 5 h. Após agitar durante a noite a mistura de reação foi filtrada. O licor-mãe foi evaporado para dar 5,5 g (49%) do composto do título **115**.

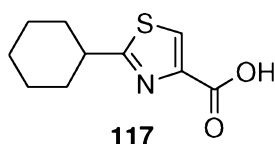
Etapa B: Síntese de éster etílico de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**116**).



116

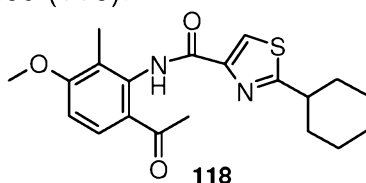
- Uma solução de amida de ácido ciclohexanocarbotióico (**115**, 5,5 g, 38,3 mmols) e 3-bromopiruvato de etila (90%, 8,3 g, 38,3 mmols) em THF (200 mL) foi aquecida em refluxo. Após 2 h, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente durante 12 h. Então, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gradiente de heptano/AcOEt, 90:10 a 75:25) para dar 6,8 g (74%) do composto do título **116** como um líquido límpido.

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



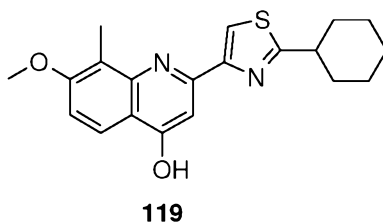
A uma solução de éster etílico de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**116**, 6,8g, 28,5 mmols) em água foi adicionado 1M LiOH (50 mL). A solução foi mantida a temperatura ambiente e monitorada por LC-MS. Quando a hidrólise completou, a mistura de reação foi neutralizada com ácido miriático extraída com acetato de etila e éter dietílico. A fase orgânica foi
5 seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar 5,0 g (83 %) do composto do título **117**: $m/z = 212$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



POCl_3 (1,4 mL, 14,9 mmols) foi adicionado em gotas a -35°C durante 5 min, a uma solução agitada de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**117**, 1,5 g, 7,1 mmols) e 2-acetil -5-metóxi-6-metilânilina (1,27 g, 7,1 mmols) em piridina seca (40 mL). Após 1 h, a mistura de reação foi sucessivamente aquecida a temperatura ambiente durante 2,5 h, evaporada e neu-
15 tralizada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para dar 2,6 g (95%) do composto do título **118**: $m/z = 373$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa E: Síntese de 2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-4-hidróxi-7-metóxi-8-metilquinolina (**119**).

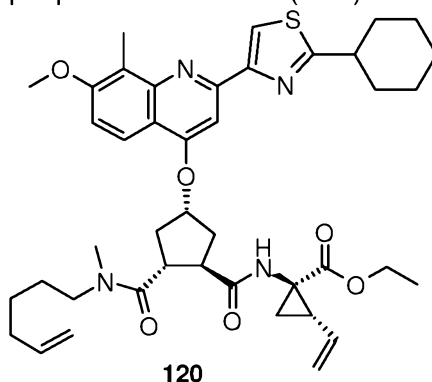


KOH recentemente triturado (2 mmol, 112 mg) foi adicionado a uma solução de (6-acetil -3-metóxi-2-metilfenil)amida de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**118**, 373 mg, 2 mmols) em piridina (20 mL). A mistura foi
20

dividida em várias bateladas e cada batelada foi individualmente aquecida por irradiação de microondas a 150 °C durante 30 min. Então, as bateladas diferentes foram combinadas e piridina foi evaporada. O resíduo foi tratado com ácido cítrico aquoso para dar uma suspensão, que foi subsequente-

5 te diluída com um volume pequeno de EtOH, então dividida entre água e CH₂Cl₂. Camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gradiente de CH₂Cl₂:MeOH, 1:0 a 93:7) para dar 1,8 g (72,5%) do composto do título **119** como um pó branco: $m/z = 355$ (M+H)⁺.

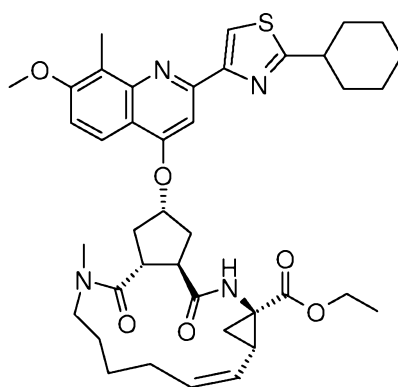
- 10 **Etapa F:** Síntese de éster etílico de ácido 1-[[4-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-2-(hex-5-enilmetilcarbamoil) ciclopentanocarbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico (**120**).



O composto do título **120** foi preparado em 42% rendimento de éster etílico de ácido 1-[[4-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-

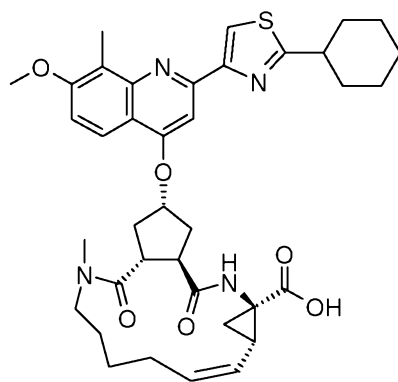
15 4-ilóxi]-2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-ciclopentanocarbonil]amino}-2-vinilciclopropanocarboxílico (**120**) seguindo o procedimento relatado para a preparação de éster etílico de ácido 1-[2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]ciclopentanocarbonil]amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**111**): $m/z = 743$ (M+H)⁺.

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

**121**

O composto do título **121** foi preparado em 50% rendimento de 2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-4-hidróxi-7-metóxi-8-metilquinolina (**119**) e ácido éster terc-butílico 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentanocarboxílico seguindo o procedimento relatado para a preparação de éster etílico de ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**101**): $m/z = 715$ ($M+H$)⁺.

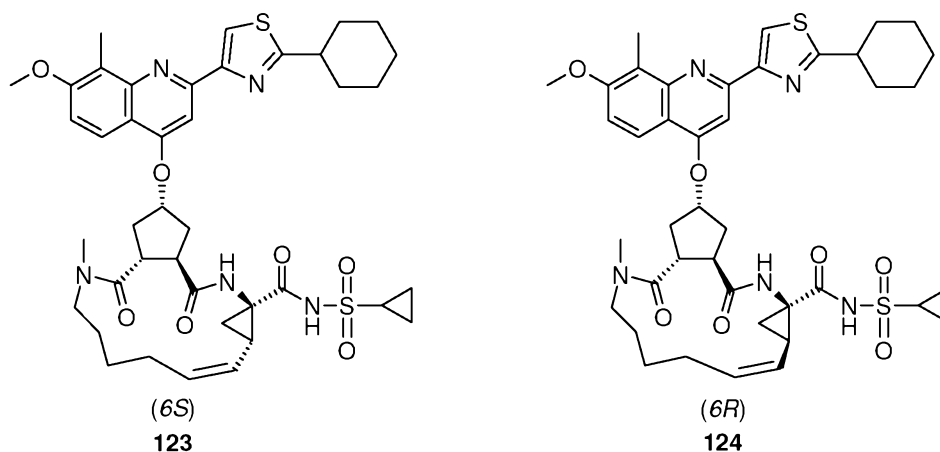
Etapa H: Síntese de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**122**).

**122**

Uma solução aquosa de LiOH (1M, 5 mL) foi adicionada a uma solução de éster etílico de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**121**) em MeOH (10 mL), THF (20 mL) e água (5 mL). A resultante solução foi agitada a 50 °C durante 19 h. Então, o pH da mistura de reação foi ajustado a 6 com ácido miriático (3M, 1,7 mL). A resultante solução foi evaporada em sílica e purificada por cromatografia de colu-

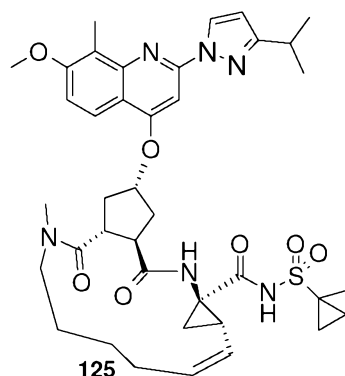
na (AcOEt/MeOH/AcOH, 74:25:1) para dar 273 mg (95%) do composto do título **122** como um pó branco: $m/z = 687$ ($M+H$)⁺.

Etapa I: Síntese de {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}amida de ácido (6*S*)-ciclopropanossulfônico (**123**) e {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil}amida de ácido (6*R*)-ciclopropanossulfônico (**124**).



Uma solução de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**122**, 173 mg, 0,25 mmol) e CDI (81 mg, 0,5 mmol) em THF (7,5 mL) foi aquecida em refluxo durante 2h (a ativação de ácido foi monitorada por LC-MS). Então, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e ciclopropilsulfonamida (91 mg, 0,75 mmol) e DBU (8 µL, 0,575 mmol) foram sucessivamente adicionados. Após 12 h, a mistura de reação foi neutralizada com ácido acético, evaporada. O resíduo foi redissolvido em água e acetonitrila, então purificado por HPLC preparativo para dar 21 mg (11 %) do composto do título (**123**, primeiro isômero): $m/z = 790$ ($M+H$)⁺ e 35 mg (18 %) do segundo isômero **124**: $m/z = 790$ ($M+H$)⁺.

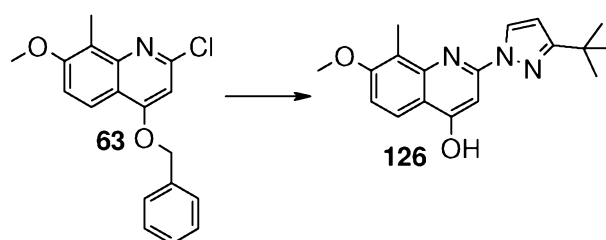
Exemplo 25: Preparação de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carbonil][1-(metil)ciclopropil]sulfonamida (**125**).



O composto do título foi preparado de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**65**) e 1-metilciclopropilsulfonamida seguindo o procedimento relatado para a preparação de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**56**): $m/z = 747$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,79-0,92 (m, 2H), 1,20-2,03 (m, 19H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,52-2,64 (m, 5H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (td, $J = 13,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,30-5,47 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,9 (br s, 1H).

Exemplo 26: Preparação de ácido 17-[2-(3- *terc*-butilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**127**).

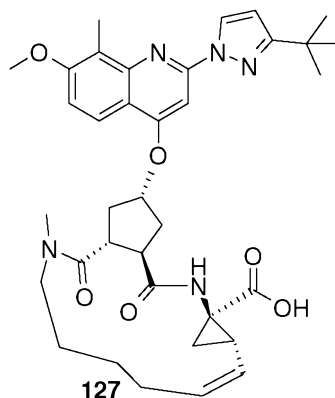
Etapas 1: Síntese de 4-hidróxi-2-(3-*terc*-butilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**126**).



O composto do título foi preparado de 4-benzilóxi-2-cloro-7-metóxi-8-metilquinolina (**63**) e 3- *terc*-butilpirazol seguindo o procedimento relatado para a preparação de 4-hidróxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-

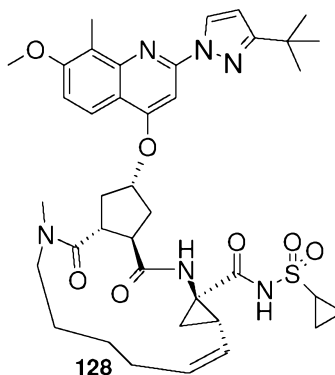
metilquinolina (**64**): $m/z = 312 (M+H)^+$.

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



5 O composto do título foi preparado de 4-hidróxi-2-(3- *tert*-butilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**126**) e intermediário **26** seguindo o procedimento (Etapa D-F) relatado para a preparação de ácido 17-[7-metóxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**): $m/z = 644 (M+H)^+$.

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

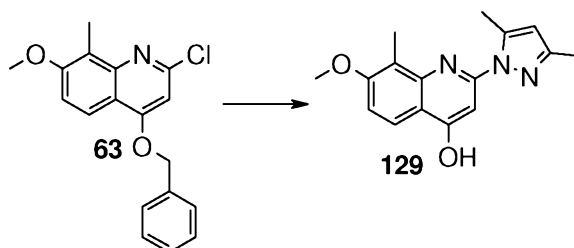


O composto do título foi preparado de ácido 17-[2-(3- *tert*-butilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**127**) e ciclopropilsulfonamida seguindo o procedimento relatado para a preparação de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z =$

747 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,95-1,12 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 2H), 1,31-1,55 (m, 11H), 1,63-2,05 (m, 4H), 2,20-2,55 (m, 9H), 2,80-2,98 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,36-3,47 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,26-5,46 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,42 (br s, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 10,9 (br s, 1H).

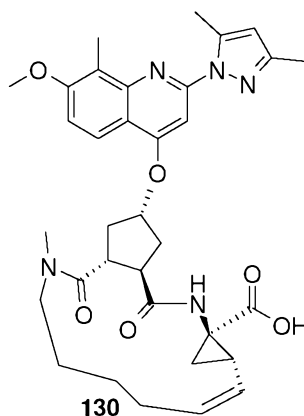
Exemplo 28: Preparação de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**130**).

10 Etapa 1: Síntese de 4-hidróxi-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**129**).



O composto do título foi preparado de 4-benzilóxi-2-cloro-7-metóxi-8-metilquinolina (**63**) e 3,5-dimetilpirazol seguindo o procedimento relatado para a preparação de 4-hidróxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**64**): *m/z* = 284 (M+H)⁺.

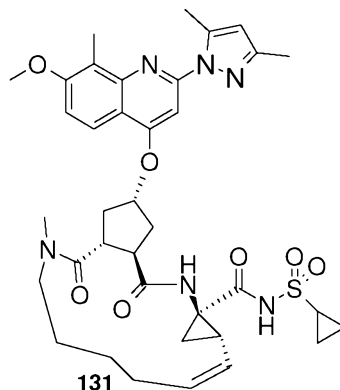
Etapa 2: Síntese de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**130**).



O composto do título foi preparado de 4-hidróxi-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolina (**129**) e intermediário **26** seguindo o

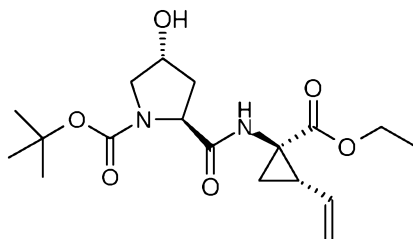
procedimento (Etapa D-F) relatado para a preparação de ácido 17-[7-metóxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-eno-4-carboxílico (**29**): $m/z = 616 (M+H)^+$.

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



O composto do título foi preparado de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metóxi-8-metilquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**130**) e ciclopropilsulfonamida seguindo o procedimento relatado para a preparação de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ilóxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 719 (M+H)^+$. ¹H RMN (CDCl₃): 0,70-0,96 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 5H), 1,4-1,55 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,99-5,1 (m, 1H), 5,21-5,33 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 10,80 (br s, 1H).

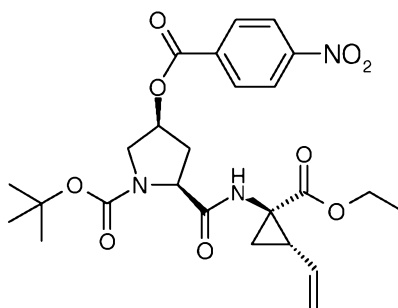
Exemplo 30



Éster terc-butílico de ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-

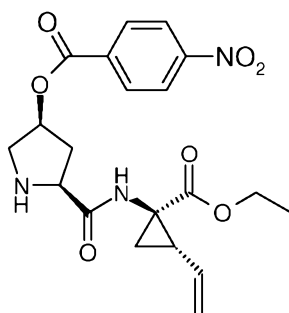
hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (**132**)

Boc-protégido prolina (4 g, 17,3 mmols), HATU (6,9 g, 18,2 mmols) e éster etílico de ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico preparado como descrito em WO03/099274, (3,5 g, 18,3 mmols) foram dissolvidos em DMF (60 ml) e resfriados até 0° em um banho de gelo. Diisopropiletila amina (DIPEA) (6ml) foi adicionada. O banho de gelo foi removido e a mistura foi deixada em temperatura ambiente durante a noite. Diclorometano (~80 ml) foi então adicionado e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso, ácido cítrico, água, salmoura e secado sobre sulfato de sódio. Purificação por cromatografia instantânea (éter → 7% metanol em éter) deram o composto do título puro (6,13 g, 96%)

Exemplo 31Éster terc-butílico de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-nitro-benzoilóxi)-pirrolidina-1-carboxílico (**133**)

Composto **132** (6,13 g, 16,6 mmols), ácido 4-nitrobenzóico (4,17 g, 25 mmols) e PPh₃ (6,55 g, 25 mmols) foram dissolvidos em THF (130 ml). A solução foi resfriada a ~0° e azidocarboxilato de diisopropila (5,1 g, 25 mmols) foi adicionado lentamente. O resfriamento foi então removido e a mistura foi deixada durante a noite em condição ambiente. O hidrogenocarbonato de sódio aquoso. Bicarbonato de sódio aquoso (60 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com diclorometano. Purificação por cromatografia instantânea (pentano-éter, 2:1 → pentano-éter, 1:2 → 2% metanol em éter) deu o composto do título puro (6,2 g, 72%).

Exemplo 32

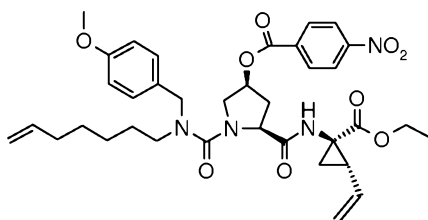


Éster 5-(1-etoxycarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidin-3-ílico de ácido 4-nitro-benzóico (**134**)

Composto **133** (6,2 g, 12 mmols) foi dissolvido em uma mistura resfriada com gelo de ácido trifluor-metanossulfônico 33% em diclorometano.

- 5 O banho de gelo foi então removido e a mistura foi deixada em temperatura ambiente durante ~1,5 h. O solvente foi evaporado e 0,25 M carbonato de sódio adicionado e a mistura foi extraída com diclorometano. Evaporação deu o composto do título (4,8g, 95 %) como um pó amarelado.

Exemplo 33

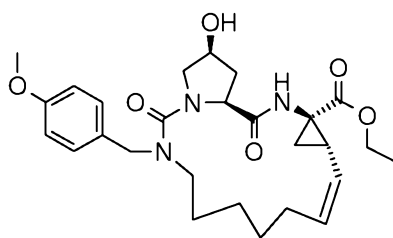


- 10 Éster 5-(1-etoxycarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoyl)-1-[hept-6-enil-(4-metóxi-benzil)-carbamoyl]-pirrolidin-3-ílico de ácido 4-nitro-benzóico (**135**)

A uma solução de composto **134** (4,5 g, 10,8 mmols) em THF (160 mL) foram adicionados NaHCO₃ (1 colher de sopa) e fosgênio em tolueno (1,93 M, 11,5 mL, 22 mmols). A mistura foi agitada com vigor durante 1

- 15 h a temperatura ambiente, e então filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (160 mL), e NaHCO₃ (1 colher de sopa) e hept-5-enil-(p-metoxibenzil)-amina (4,3 g, 18,5 mmols) foram adicionados. Após agitar durante a noite a temperatura ambiente a mistura de reação foi filtrada e evaporada até secura. Cromatografia Instantânea de coluna em sílica-gel (EtO-Ac:tolueno 25:75 → 40:60) deu o composto do título (6,59 g, 90%) como um xarope marrom-claro.
- 20

Exemplo 34

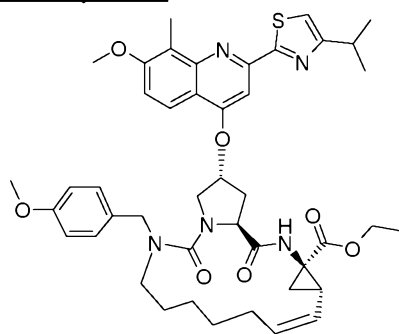


Éster etílico de ácido 18-Hidróxi-14-(4-metóxi-benzil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6]nonadec-7-eno-4-carboxílico (136)

Composto **135** (1 g, 1,48 mmol) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (2 l). A mistura foi desgaseificada durante 15 min usando uma corrente de argônio. O catalisador Hoveyda-Grubbs (II) (50 mg, 5% em mol) foi adicionado e a mistura foi refluxada durante 4h. O solvente foi evaporado e o éster bruto foi dissolvido em tetrahidrofurano (100 ml), metanol (50 ml) e água (50 ml). A mistura foi resfriada a 0°C em banho de gelo. Hidróxido de lítio aquoso (20 ml, 1M) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C durante 4 h. O volume foi então dobrado com água e a mistura acidulada com ácido acético. Extração (diclorometano) seguida por cromatografia instantânea (metanol 1 → 5 % em éter) deu o composto do título puro (450 mg, 61 %).

MS (M+H)⁺ 500.

Exemplo 35

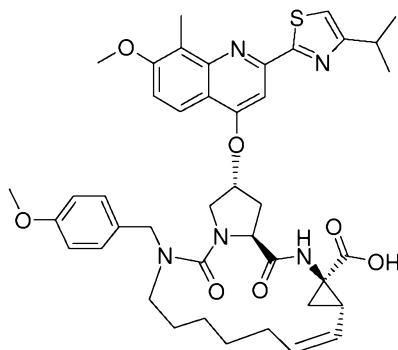


Éster etílico de ácido 18-[2-(4-Isopropil-tiazol-2-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-14-(4-metóxi-benzil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (137)

Álcool **136** (230 mg, 0,460 mmol), quinolinol 36 (218 mg, 0,690 mmol), e trifetilfosfina (182 mg, 0,690 mmol) foram dissolvidos em THF seco e a mistura foi resfriada até 0°C. DIAD (130 µL, 0,690 mmol) foi adicionada em gotas à solução agitada a 0°C durante 30 minutos após que a solução foi deixada atingir a temperatura ambiente e foi subsequente agitada du-

rante a noite. O solvente foi evaporado e o material bruto foi purificado por cromatografia instantânea de coluna (tolueno/ acetato de etila 1:1) para dar o composto do título (366 mg) (M+H)⁺ calc.: 796,4; encontrado: 796,7,

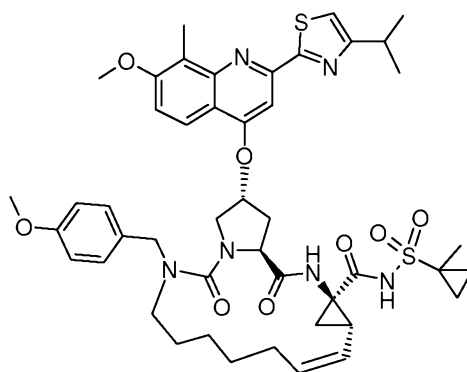
Exemplo 36



- 5 Ácido 18-[2-(4-Isopropil-tiazol-2-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-14-(4-metoxibenzil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (138)

- Éster etílico **137** (366 mg, 0,460 mmol) foi dissolvido em THF/ MeOH/H₂O 2:1:1 (30 mL) e 1M LiOH (4,6 mL, 4,40 mmols) foi adicionado em
10 gotas a temperatura ambiente durante 5 minutos após que a solução foi agitada durante a noite. A mistura foi acidulada a pH 3-4 por adição de ácido cítrico sólido e solventes orgânicos foram evaporados. A fase de água foi diluída com salmoura (50 mL) e foi então extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada foi lavada duas vezes com salmoura e foi depois
15 secada, filtrada e concentrada. O bruto foi então purificado por cromatografia instantânea de coluna (acetato de etila/ metanol 7:1) para dar o composto do título (212 mg, 60%). (M+H)⁺ calc.: 768,3; encontrado: 768,7.

Exemplo 37

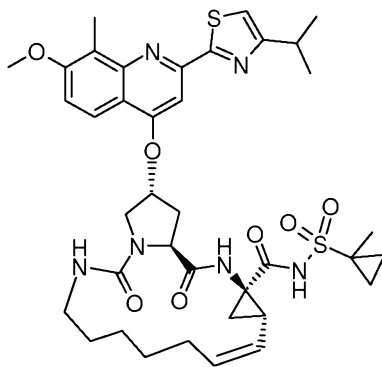


[18-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-14-(4-metóxi-

benzil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida de ácido 1-metil-ciclopropanossulfônico (139)

A ácido **138** (212 mg, 0,276 mmol) dissolvido em diclorometano (7 mL) foi adicionado EDC (69 mg, 0,359 mmol) e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente. Após 7 horas TLC e LC-MS indicou completa conversão do material de partida na oxazolidinona correspondente. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (20 mL) e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água após que a fase orgânica foi secada, filtrada, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e ciclopropilmetila sulfonamida (53 mg, 0,394 mmol) e DBU (78 µL, 0,525 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura foi diluída com diclorometano (30 mL) e a fase orgânica foi lavada duas vezes com 10% ácido cítrico e uma vez com salmoura. A fase orgânica foi secada, filtrada e concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea de coluna (tolueno/acetato de etila 1:1, 1:2, acetato de etila, acetato de etila/metanol 9:1) para dar o composto do título (108 mg, 44%) como um sólido incolor. LC-MS pureza: >95%. (M+H)⁺ calc.: 885,4; encontrado: 885,7.

Exemplo 38



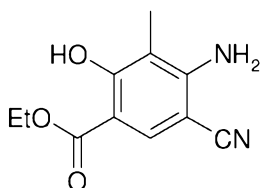
{18-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metóxi-8-metil-quinolin-4-ilóxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida de ácido 1-Metil-ciclopropanossulfônico (140)

A um composto 139 (106 mg, 0,120 mmol) dissolvido em diclorometano (18 mL) foram adicionados trietilsilano (38 µL, 0,240 mmol) e TFA (9 mL) e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1

hora. Os solventes foram evaporados e co-evaporados três vezes com tolueno. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e a fase orgânica foi lavada duas vezes com solução de NaHCO_3 saturado. A fase orgânica foi secada, filtrada, e concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea de coluna (tolueno/ acetato de etila 1:1) para dar o composto do título (73 mg, 80%) como um sólido levemente amarelado. pureza LC-MS: >95%. $(\text{M}+\text{H})^+$ calc: 765,3; encontrado: 765,7.

Exemplo 39: através de alternativa para a preparação de composto 34

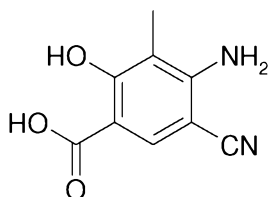
Etapas A: Síntese de éster etílico de ácido 4-Amino-5-ciano-2-hidróxi-3-metilbenzóico (**141**)



A uma solução de etóxido de sódio (1,3 L) (recentemente preparada por adição de sódio metal (7,9 g, 0,35 mol) a etanol (1,3L)) a 0°C foi adicionado acetato de etilpropionila (25 g, 0,17 mol) e a solução foi agitada a TA durante 1h. À solução acima foi adicionada malononitrila de etoximetileno (21 g, 0,17 mol) a TA e a mistura de reação foi refluxada a 80°C durante 2h. A mistura de reação foi resfriada, neutralizada a pH=7 por adição de 1,5 N HCl e concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi diluído com água (100 mL) e filtrado. O sólido foi lavado com água e secado sob vácuo a 50°C para dar o produto bruto (27 g). O sólido bruto foi lavado com 5% acetato de etila em éter pet. que deu o composto do título puro (22,5 g, 59%).

TLC: EtOAc/ éter Pet., 3:7, $R_f=0,4$

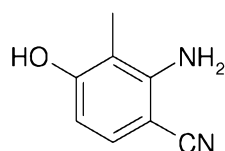
Etapas B: Síntese de ácido 4-Amino-5-ciano-2-hidróxi-3-metilbenzóico (**142**)



A uma solução de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8,4 g, 0,2 mol) em etanol/água (1:1, 300 mL) foi adicionado composto 74 (22 g, 0,1 mol) a TA e a mistura de reação foi refluxada a 80 °C durante 4h. A mistura de reação foi concentrada

sob vácuo, o obtido resíduo foi diluído com água (100 mL), lavado com éter pet. / acetato de etila (1:1, 2x200 mL). A camada aquosa foi separada, acidulada a pH=5 usando 1,5N HCl e o produto sólido obtido foi filtrado. A camada aquosa foi ainda extraída com acetato de etila (2x300 mL), secada e concentrada para dar mais produto. Os produtos combinados foram lavados com 5% acetato de etila em éter pet. para dar o composto do título puro (19 g, >95%).
TLC: MeOH/ Clorofórmio, 1:4, $R_f=0,2$

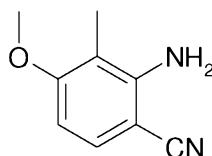
Etapa C: Síntese de 2-Amino-4-hidróxi-3-metilbenzonitrila (143**)**



A mistura de composto 75 (19 g, 0,1 mol) em quinolina (50 mL) foi aquecida a 170°C durante 2h (até a efervescência cessar). A mistura de reação foi resfriada até a TA e solução de NaOH aquosa foi adicionada (1M, 500 mL) seguido por éter de pet. (500 mL). A mistura de reação foi agitada durante 15 min e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi ainda lavada com éter de pet. (2x300 mL) para remover quinolina completamente. A camada aquosa foi acidulada com 1,5N HCl a pH=5, o sólido foi filtrado e secado sob vácuo. O sólido obtido foi ainda lavado com 5% acetato de etila em éter de pet. para dar composto do título puro (12 g, 82%).

TLC: EtOAc/ éter de pet., 3:7, $R_f=0,35$

Etapa D: Síntese de 2-amino-4-metóxi-3-metilbenzonitrila (144**)**

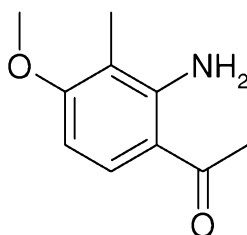


A mistura de composto 76 (12 g, 0,08 mol), K_2CO_3 (11 g, 0,08 mol) em DMF seco (200 mL) foi agitada durante 15 min a TA. A isto, foi adicionado MeI (13,6 g, 0,096 mol) e a mistura foi agitada durante 4h a TA. A mistura de reação foi diluída com água (800 mL), extraída com 30% acetato de etila em éter de pet. (3x300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas e concentradas para dar a produto bruto. O produto bruto foi lavado com éter de pet. para dar composto do

título puro (12 g, 93%).

TLC: Pet. éter/ EtOAc, 7:3, $R_f=0,4$

Etapa E: Síntese de 1-(2-amino-4-metóxi-3-metil-fenil)-etanona (**34**)

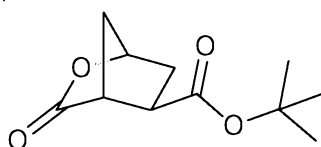


A uma solução de composto 77 (12 g, 0,074 mol) em THF (150 mL) foi adicionado MeMgBr em éter dietílico (3M, 100 mL, 0,296 mol) a 0°C em gotas. A mistura de reação foi agitada a TA durante 1h e então a 55°C durante 3h. A mistura de reação foi resfriada até 0°C, interrompida bruscamente com 1,5N HCl resfriado com gelo até a efervescência cessar (pH=6). A mistura de reação foi diluída com água (100 mL), extraída com acetato de etila (2x300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas e concentradas para dar um sólido marrom. O sólido bruto foi dissolvido em acetato de etila (150 mL), éter de pet. adicionado (150 mL) e passado através de um leito de sílica-gel para remover as impurezas de cor e concentrado. O sólido obtido foi lavado com 5% acetato de etila em éter de pet. que deu o composto do título puro (9 g, 68%) como um sólido amarelo.

TLC: Pet. éter/ EtOAc, 7:3, $R_f=0,4$.

Exemplo 40:

Síntese de éster terc-butílico de ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2.1]heptano-5-carboxílico (**146**)

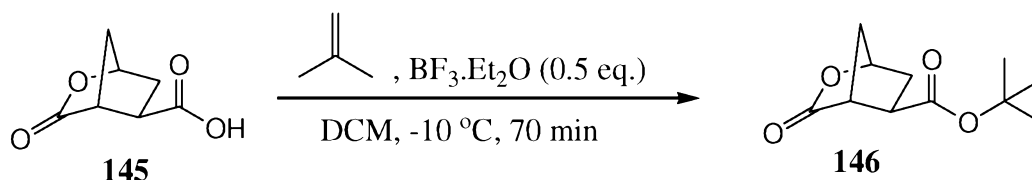


DMAP (14 mg, 0,115 mmol) e Boc_2O (252 mg, 1,44 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de **145** (180 mg, 1,15 mmol) em 2 mL CH_2Cl_2 sob atmosfera de argônio inerte a 0°C. A reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea

de coluna (gradiente tolueno/acetato de etila 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1) que deu o composto do título (124 mg, 51%) como cristais brancos.

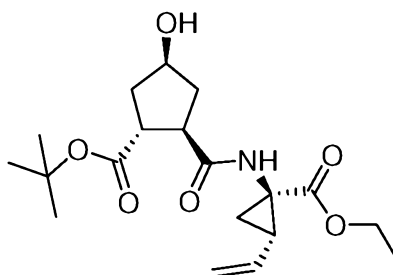
^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,45 (s, 9H), 1,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,10-2,19 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 4,99 (s, 1H); ^{13}C -RMN (75,5 MHz, CD_3OD) δ 27,1, 33,0, 37,7, 40,8, 46,1, 81,1, 81,6, 172,0, 177,7.

Método alternativo para a preparação de composto **146**



Composto **145** (13,9 g, 89 mmols) foi dissolvido em diclorometano (200 ml) e então resfriado a aproximadamente -10°C sob nitrogênio. Isobutileno foi então borbulhado em uma solução até um volume total ter aumentado a aproximadamente 250 ml que deu uma solução turva. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5,6 ml, 44,5 mmol, 0,5 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi mantida a aproximadamente -10°C sob nitrogênio. Após 10 min, uma solução límpida foi obtida. A reação foi monitorada por TLC (EtOAc-Tolueno 3:2 acidulada com algumas gotas de ácido acético e hexano-EtOAc 4:1, colorindo com solução básica de permanganato). Em 70 min somente traços de composto **145** permaneceram e NaHCO_3 saturado aq. (200 ml) foi adicionado à mistura de reação, que foi então agitada com vigor durante 10 min. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (3 x 200 ml) e salmoura (1 x 150 ml), então secada com sulfito de sódio, filtrada e o resíduo foi evaporado em um resíduo oleoso. Quando da adição de hexano a um resíduo, o produto precipitou. A adição de mais hexano e aquecimento em refluxo deu uma solução límpida do produto cristalizado. Os cristais foram coletados por filtração e lavados com hexano (rt), então secados ao ar durante 72 h dando agulhas incolores (12,45 g, 58,7 mmol, 66%).

Síntese de éster terc-butílico de ácido (1*R*,2*R*,4*S*)-2-((1*R*,2*S*)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidróxi-ciclopentanocarboxílico (**147**)



Composto **146** (56 mg, 0,264 mmol) foi dissolvido em dioxano/água 1:1 (5 mL) e a mistura foi resfriada até 0°C. 1 M hidróxido de lítio (0,52 mL, 0,520 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C durante 45 minutos, após que a mistura foi neutralizada com 1M ácido clorídrico e evaporada e coevaporada com tolueno. O resíduo cristalino foi dissolvido em DMF (5 mL) e cloridrato de éster etílico de ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropano carboxílico (60 mg, 0,313 mmol) e diisopropiletilamina (DIEA) (138 µL, 0,792 mmol) foram adicionados e a solução foi resfriada até 0°C. HATU (120 mg, 0,316 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada durante 0,5 h a 0°C e durante mais 2 h a temperatura ambiente. A mistura foi então evaporada e extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada, filtrada e concentrada. Purificação por cromatografia instantânea de coluna (tolueno/ EtOAc 1:1) deu o composto do título (86 mg, 89 %) como um óleo incolor. Este óleo foi cristalizado de acetato de etila-hexano.

Exemplo 41: Atividade de compostos de fórmula (I)

Teste de Replicon

Os compostos de fórmula (I) foram examinados para atividade na inibição de replicação HCV RNA em um teste celular. O teste demonstrou que os compostos de fórmula (I) demonstraram atividade contra replicons de HCV funcionais em uma cultura de células. O teste celular foi baseado em um constructo de expressão bicistrônica, como descrito por Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 pp. 110-113 com modificações descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, em uma estratégia de triagem de múltiplas marcações. Em essência, o método foi como a seguir.

O teste utilizou as linhagens de células estavelmente transfectadas Huh-7 luc/neo (a seguir referidas como Huh-Luc). Esta linhagem de células abriga um RNA codificando um constructo de expressão bicistrônica

compreendendo as regiões NS3-NS5B de tipo selvagem de HCV tipo 1b traduzidas de um sítio de entrada de ribossoma interno (IRES) de vírus de encefalomiocardite (EMCV), precedido por uma porção de repórter (FfL-luciferase) e uma porção de marcador selecionável (neo^R neomicina fosfo-
 5 transferase). O constructo é ladeado por NTRs 5' e 3' (regiões não-traduzidas) de HCV tipo 1b. A cultura contínua de células de replicon na presença de G418 (neo^R) é dependente da replicação de HCV RNA. As células de replicon estavelmente transfectadas que expressam HCV RNA, que replica autonomamente e em níveis elevados, codificando luciferase *inter alia*, são
 10 usadas para a triagem de compostos antivirais.

As células de replicon foram colocadas em placas de 384 cavidades na presença de compostos de teste e controle que são adicionados em várias concentrações. Após uma incubação de três dias, a replicação de HCV foi medida por teste de atividade luciferase (usando substratos de teste
 15 de luciferase padrão e reagentes e um formador de imagem de microplaca View LUX[®] ultraHTS da Perkin Elmer. As células de replicon nas culturas de controle têm uma expressão de luciferase elevada na ausência de qualquer inibidor. A atividade inibitória do composto em atividade luciferase foi monitorada nas células Huh-Luc, permitindo uma curva de resposta a dose para
 20 cada composto de teste. Os valores EC₅₀ foram então calculados, cujo valor representa a quantidade do composto requerido para diminuir em 50% o nível de atividade luciferase detectada, ou mais especificamente, a capacidade do RNA replicon de HCV geneticamente ligado de se replicar.

Teste de inibição

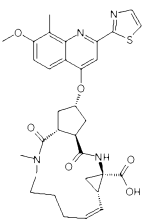
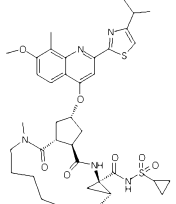
25 O objetivo deste teste *in vitro* foi medir a inibição de complexos NS3/4A protease de HCV pelos compostos da presente invenção. Este teste provê uma indicação de quão eficazes os compostos da presente invenção devem ser na inibição de atividade proteolítica de NS3/4A de HCV.

A inibição de enzima protease C NS3 de hepatite de comprimento completo foi medida essencialmente como descrito em Poliakov, 2002
 30 Prot Expression & Purification 25 363 371. Brevemente, a hidrólise de um substrato depsipeptídeo, Ac-DED(Edans)EEAbuΨ[COO]ASK(Dabcil)-NH₂

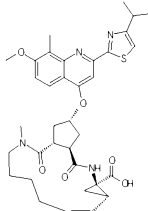
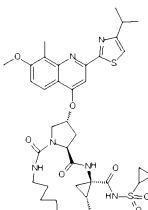
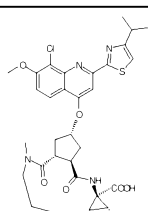
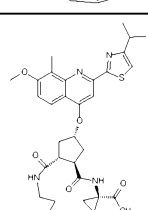
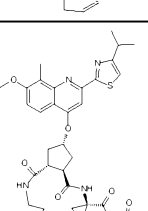
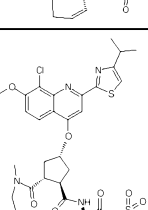
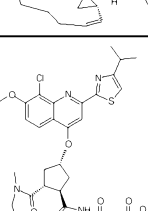
(AnaSpec, San José, USA), foi medida espectrofluorometricamente na presença de um cofactor de peptídeo, KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Sweden). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. A enzima (1 nM) foi incubada em 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM DTT, 40% glicerol, 0,1% n-octil-D-glucosídeo, com 25 μ M NS4A cofactor e inibidor a 30°C durante 10 min, quando então a reação foi iniciada por adição de substrato de 0,5 μ M. Inibidores foram dissolvidos em DMSO, sonicados durante 30 segundos e submetidos a vórtice. As soluções foram armazenadas a - 20°C entre as medi-

A concentração final de DMSO na amostra de teste foi ajustada a 3,3%. A taxa de hidrólise foi corrigida para efeitos de filtro interno de acordo com procedimentos publicados. [Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267 331-335]. Os valores K_i foram estimados por análise de regressão não linear (GraFit, Erithacus Software, Staines, MX, UK), usando um modelo para inibição competitiva e um valor fixo para K_m (0,15 (M)). Um mínimo de duas réplicas foi realizado para todas as medidas.

A seguinte tabela 1 relaciona compostos que foram preparados de acordo com qualquer um dos exemplos acima. As atividades dos compostos testados são também mostradas na tabela 1.

Composto N ^o .	estrutura	EC ₅₀ (μ M) Teste de replicon	K _i (μ M) Teste enzimático
29		10	-
47		0,00618	0,00050

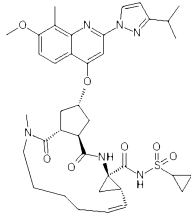
Continuação

Composto N ^o .	estrutura	EC ₅₀ (μM) Teste de replicon	Ki (μM) Teste enzimático
46		0,91	-
91		$8,54 \times 10^{-3}$	$5,00 \times 10^{-5}$
55		0,36743075	$5,00 \times 10^{-3}$
81		10	1
82		8,321539	$9,40 \times 10^{-3}$
56		$2,93 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-4}$
57		$1,87 \times 10^{-3}$	$3,00 \times 10^{-4}$

Continuação

Composto N ^o .	estrutura	EC ₅₀ (μM) Teste de replicon	Ki (μM) Teste enzimático
94		3,26 x 10 ⁻³	1,00 x 10 ⁻⁴
48		2,33 x 10 ⁻³	2,50 x 10 ⁻⁴
95		4,04 x 10 ⁻³	1,00 x 10 ⁻⁴
75		5,75 x 10 ⁻²	-
71		10	-
103		6,30 x 10 ⁻³	-
72		6,60 x 10 ⁻²	-

Continuação

Composto N ^o .	estrutura	EC ₅₀ (μM) Teste de replicon	Ki (μM) Teste enzimático
66		0,0036	-

Exemplo 32: Efeitos *in vivo* de ritonavir sobre a farmacocinética de composto no. 47 em rato

5 As farmacocinéticas orais de composto 47 em ratos Sprague-Dawley machos e fêmeas após uma dose única a 10 mg/kg, usando a formulação em 50% PEG400/água e a influência de “reforço” com 10 mg/kg ritonavir foram investigadas.

10 Quatro ratos Sprague-Dawley machos e quatro fêmeas (peso corporal de aproximadamente 200-250 g) foram aleatoriamente divididos em 2 grupos de 2 machos e fêmeas cada (com reforço e sem reforço) com base no peso corporal. O peso dos animais individuais não difere muito da média do grupo. Os animais foram deixados em jejum logo antes da experiência. A água de beber permaneceu disponível *ad libitum*.

15 Os ratos de grupo sem reforço receberam uma dose oral única de 10 mg/kg de Composto no. 47, formulado como 3 mg/ml 50% PEG400/água a pH 8. Os ratos do grupo de reforço receberam uma dose oral única de ritonavir, cerca de 30 minutos antes de uma dosagem oral única com 10 mg/kg de composto 47. As formulações de fármacos foram administradas por sonda oral.

20 De cada rato, uma amostra de sangue de 0,5 ml foi coletada em 0,5h 1h, 2h, 4h, e 8 horas após dosagem. As concentrações no plasma foram determinadas usando HPLC-MS. Resultados são mostrados em tabela 2 abaixo, expressados como mudança de vezes no parâmetro farmacocinético do grupo de reforço comparado com o grupo sem reforço.

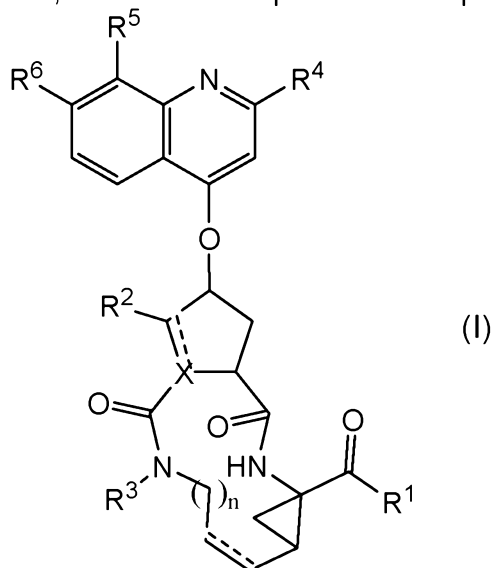
Tabela 2

	Parâmetro farmacocinético	ritonavir
Composto 47	C _{max}	2,2
	AUC	2,5

Estes resultados demonstram que ritonavir substancialmente melhora a farmacocinética de composto 47 em rato, com exposições gerais expressadas como AUC aumentando acima de 2 vezes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



um *N*-óxido, sal, ou estereoisômero do mesmo, em que cada linha tracejada (representada por - - - -) representa uma

5 ligação dupla opcional;

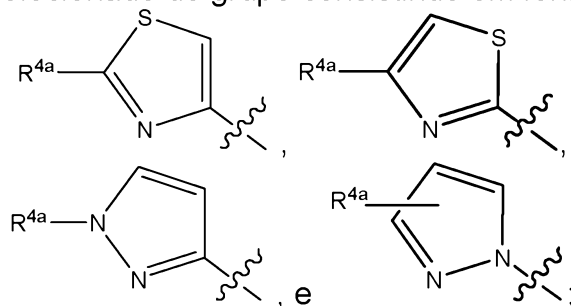
X é N, CH e onde X contém uma ligação dupla ele é C;

R¹ é -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

R² é hidrogênio, e onde X é C ou CH, R² também pode ser C₁₋₆ alquila;

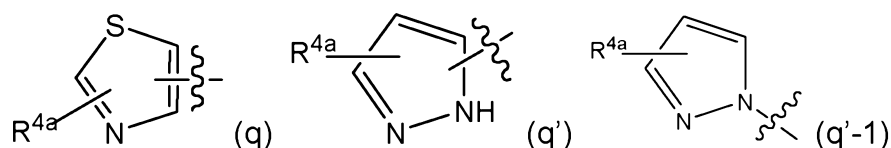
10 **R³** é hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₃₋₇ cicloalquila;

R⁴ é selecionado do grupo consistindo em fenila, piridin-4-ila,



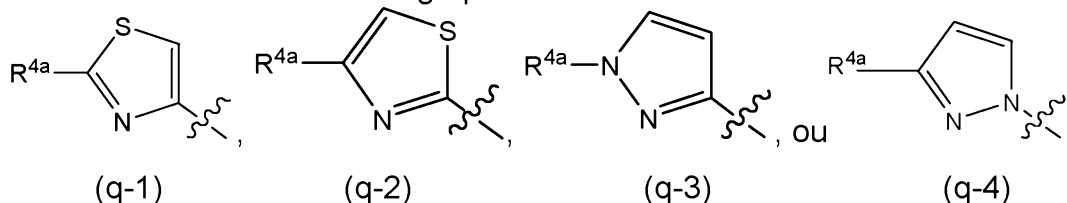
em que R^{4a} é, cada independentemente, hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila, amino, ou mono- ou di-C₁₋₆alquilamino; ou

15 um radical



em que, onde possível um nitrogênio pode conter um substituinte R^{4a} ou uma ligação no restante da molécula; cada R^{4a} em qualquer um dos R⁴ substituintes no anel heterocíclico pode ser selecionado dentre um, dois ou três substituintes cada independentemente selecionado
 5 dentre o grupo consistindo em halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆ alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou di-C₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquila, polihaloC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquilpiperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonilpiperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e
 10 piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais C₁₋₆alquila; ou

é selecionado do grupo consistindo em:



em que cada R^{4a} é hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila, amino, ou mono- ou di-C₁₋₆alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila,
 15 4-C₁₋₆alquil-piperazinila; e em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou dois radicais C₁₋₆alquila;

n é 3, 4, 5, ou 6;

R⁵ representa metila, etila, isopropila, *terc*-butila, flúor, cloro, ou bromo;

20 **R⁶** representa C₁₋₆ alcóxi, ou dimetilamino;

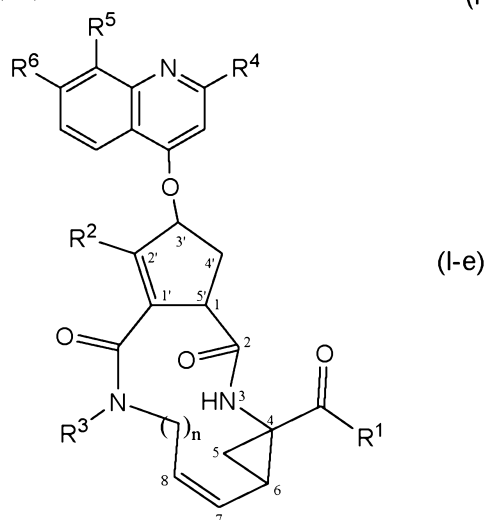
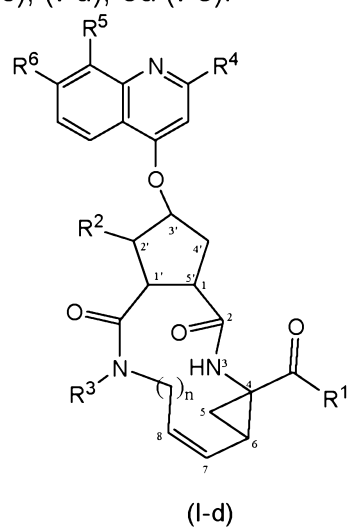
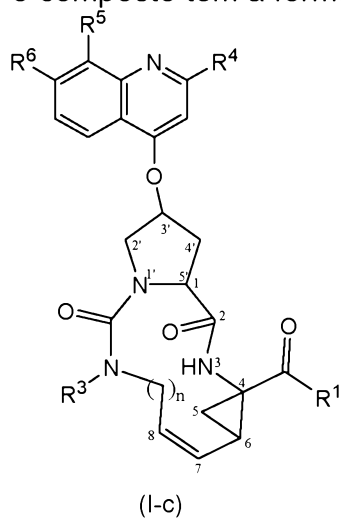
R⁷ é C₁₋₆alquila ou hidrogênio; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou

C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, C₁₋₆alquila ou hidrogênio;

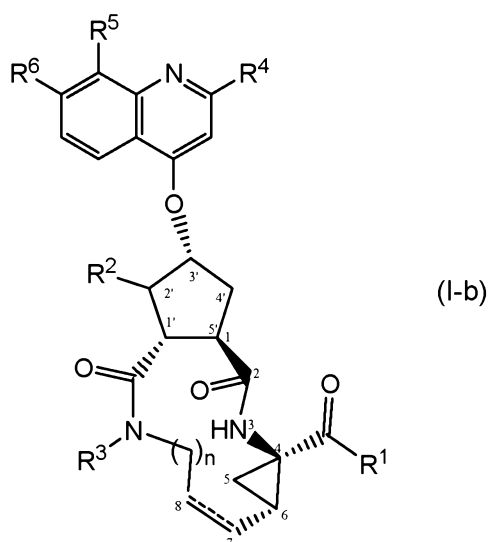
25 **R⁸** é metila, ciclopropila, ou fenila; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ciclopropila substituída com metila; ou C₁₋₆alquila

opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, metila, ciclopropila, ou fenila.

2. Composto de acordo com reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula (I-c), (I-d), ou (I-e):



3. Composto de acordo com reivindicação 1, caracterizado pelo
5 fato de que o composto tem a fórmula (I-b),



4. Composto de acordo com reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio; e uma ligação dupla está presente entre os carbonos 7 e 8.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que nos (q-1), (q-2), (q-3), ou (q-4) cada R^{4a} é, cada um independentemente, hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila, amino, ou mono- ou di- C_{1-6} alquilamino,

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é $-NHS(=O)_2R^8$, em que R^8 é metila, ciclopropila, ou fenila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que n é 4 ou 5.

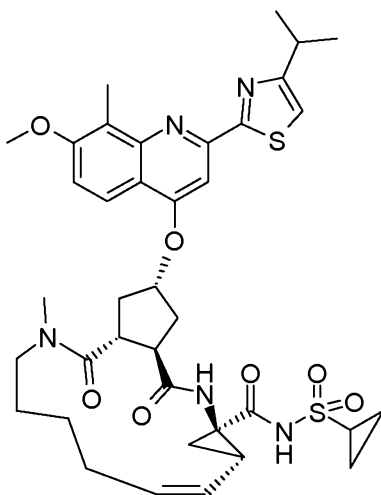
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que n é 4.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila

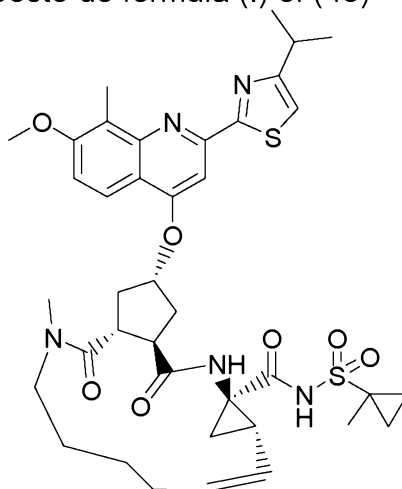
10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio ou metila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^6 é metóxi.

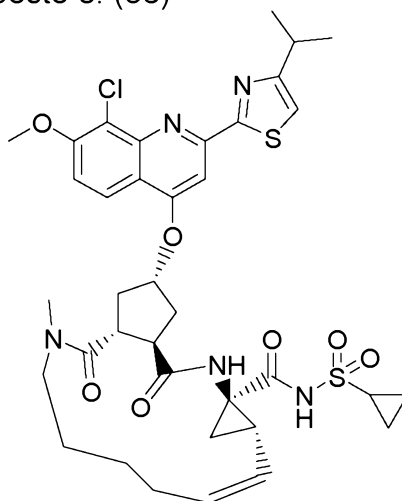
12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I) é: (47)



13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I) é: (48)

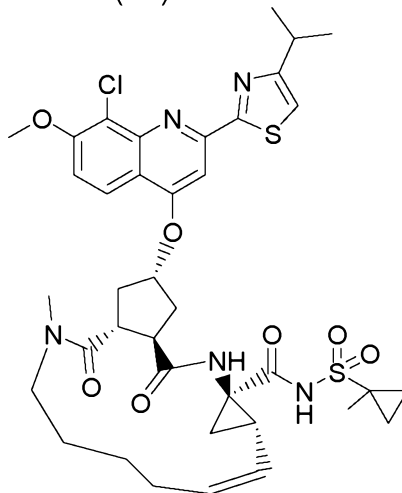


14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é: (56)



15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que o composto é: (57)



16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que é diferente de N-óxido, ou sal.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que é diferente de N-óxido.

18. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende

(a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e

(b) um outro composto anti-HCV.

19. Combinação de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o outro composto anti-HCV é selecionado dentre um inibidor de HCV polimerase, um inibidor de HCV protease, um inibidor de um outro alvo no ciclo de vida de HCV, um agente imunomodulatório, um agente antiviral, e combinações dos mesmos.

20. Combinação de acordo com a reivindicação 18 ou 19, caracterizada pelo fato de que o outro composto anti-HCV é um inibidor de HCV polimerase.

21. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, caracterizada pelo fato de que é para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de infecções por HCV.

22. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende

(a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e

(b) ritonavir, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

23. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende

(a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e

5 (b) interferon-alfa, interferon-alfa pequilado e/ou ribavirina.

24. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende

(a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e

10 (b) interferon-alfa (pequilado) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo e, como ingrediente ativo, uma quantidade antiviralmente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 18 a 20 e 22 a 24.

15 26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20 e 22 a 24, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

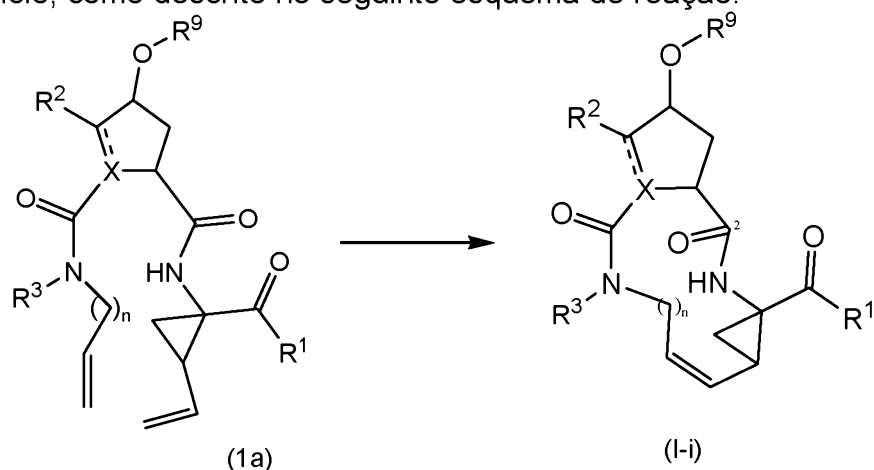
20 27. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 18 a 20 e 22 a 24, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para inibir a replicação de HCV.

25 28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20 e 22 a 24, caracterizado pelo fato de ser para inibir a replicação de HCV.

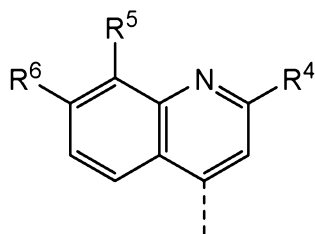
30 29. Processo para preparar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o referido processo compreende:

(a) preparar um composto de fórmula (I) em que a ligação entre C₇ e C₈ é uma ligação dupla, que é um composto de fórmula (I-i), por

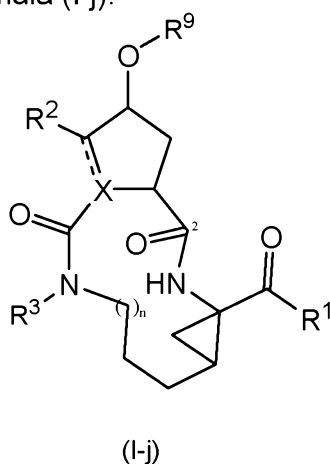
formação de uma ligação dupla entre C₇ e C₈, particularmente através de uma reação de metátase de olefina, com ciclização concomitante para o macrociclo, como descrito no seguinte esquema de reação:



em que no acima e nos esquemas de reação seguintes R⁹
5 representa um radical



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

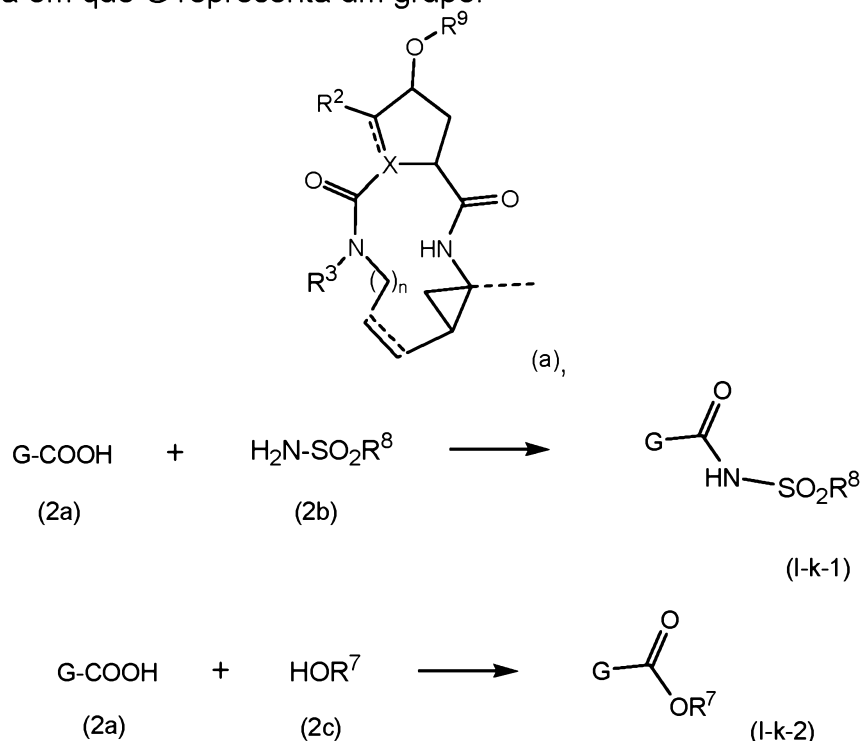


por uma redução da ligação dupla C₇-C₈ nos compostos de
10 fórmula (I-j);

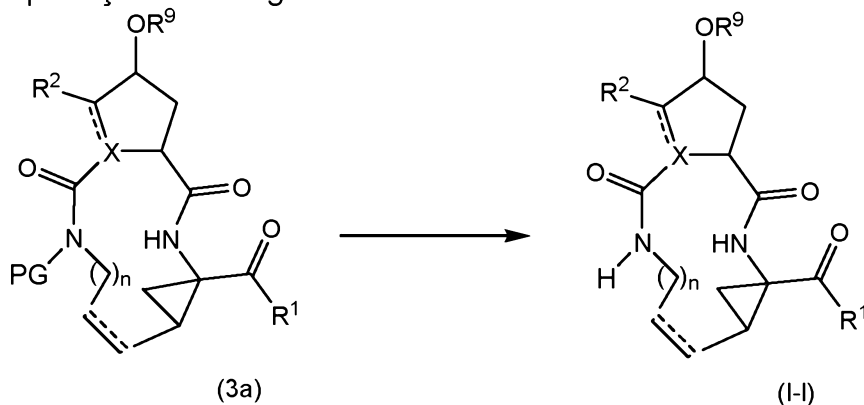
(c) preparar um composto de fórmula (I) em que R¹ representa -NHSO₂R⁸, referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-k-1),

por formação de uma ligação amida entre um intermediário (2a) e uma sulfonilamina (2b), ou preparação de um composto de fórmula (I) em que R¹ representa -OR⁷, isto é, um composto (I-k-2), por formação de uma ligação éster entre um intermediário (2a) e um álcool (2a), como descrito no seguinte

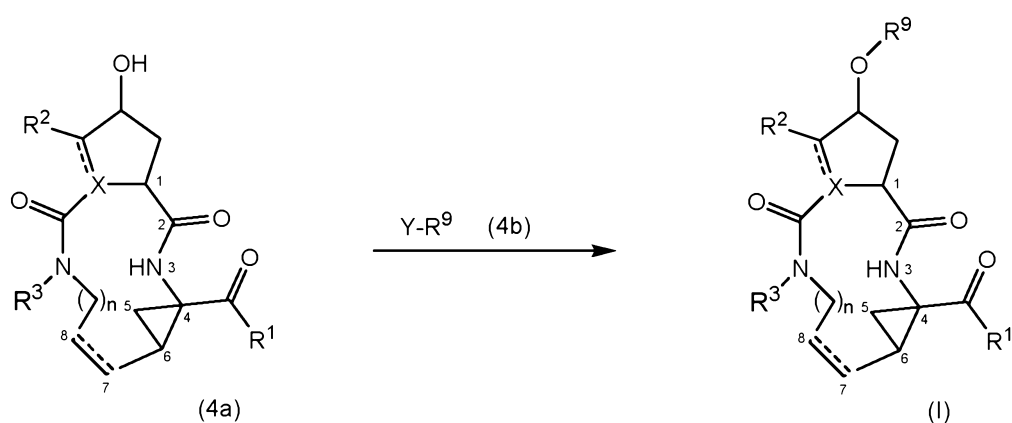
5 esquema em que G representa um grupo:



(d) preparar um composto de fórmula (I) em que R³ é hidrogênio, referido composto sendo representado por (I-1), a partir de um intermediário protegido por nitrogênio correspondente (3a), em que PG representa um grupo de proteção de nitrogênio:



10 (e) reagir um intermediário (4a) com intermediário (4b) como descrito no seguinte esquema de reação:



em que Y em (4b) representa hidróxi ou um grupo de saída; e onde Y representa hidróxi, a reação de (4a) com (4b) é uma reação de Mitsunobu; e onde Y representa um grupo de saída, a reação de (4a) com (4b) é uma reação de substituição;

5 (f) converter compostos de fórmula (I) em cada outro por uma reação de transformação de grupo funcional, ou

(g) preparar uma forma de sal por reação da forma livre de um composto de fórmula (I) com um ácido ou uma base.