

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

(21) **PI0614696-1 A2**

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



★ B R P I O 6 1 4 6 9 6 A 2 ★

(51) *Int.Cl.:*
C07K 5/078
A61K 38/05
C07D 403/04
A61K 31/41
A61P 31/14

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

(30) Prioridade Unionista: 29/07/2005 EP 05 107072.0

(73) Titular(es): TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

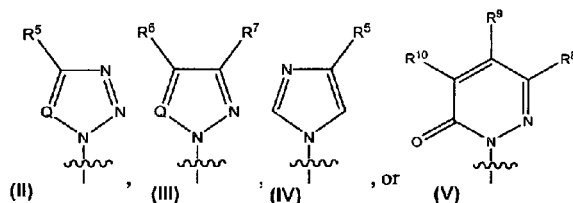
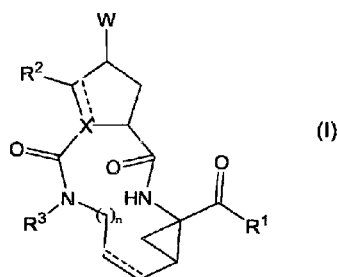
(72) Inventor(es): DOMINIQUE LOUIS NESTOR GHISLAIN
SURLERAUX, HERMAN AUGUSTINUS DE KOCK, KENNETH ALAN
SIMMEN, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD RABOISSON, WIM VAN
DE VREKEN

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064818 de 28/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/014924 de 08/02/2007

(57) Resumo: INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE VÍRUS DA HEPATITE C. A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de HCV da fórmula (1), em que w é um heterociclo da fórmula (II), (II), (IV), ou (V); e as variáveis restantes são como definido no relatório descritivo.



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

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

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

Segundo a infecção aguda inicial, uma maioria de indivíduos

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

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

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

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

Recentemente, dois inibidores de HCV protease peptidomiméticos

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

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

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

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

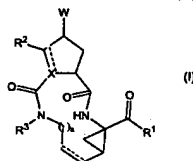
WO04/072243 refere-se a inibidores de protease de serina de hepatite C; composições farmacêuticas compreendendo os compostos ante-

riormente mencionados para administração a um indivíduo sofrendo de infecção por HCV; e métodos de tratar uma infecção por HCV em um indivíduo administrando-se uma composição farmacêutica compreendendo os referidos compostos.

- 5 A presente invenção relaciona inibidores de HCV que são superiores em uma ou mais das seguintes propriedades relacionadas farmacológicas, isto é, potência, citotoxicidade diminuída, farmacocinéticos melhorados, perfil de resistência melhorado, dosagem aceitável e carga da pílula.

- 10 Além disso, os compostos da presente invenção têm peso molecular relativamente baixo e são fáceis de sintetizar, começando de materiais de partida que estão comercialmente disponíveis ou facilmente disponíveis através de procedimentos de síntese conhecidos na técnica.

A presente invenção relaciona inibidores de replicação de HCV, que podem ser representados pela fórmula (I):



15

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

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

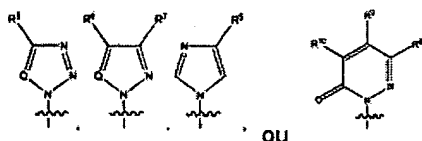
R¹ é -OR¹¹, -NH-SO₂R¹²;

- 20 **R²** é hidrogênio, e onde **X** é C ou CH, **R²** pode da mesma forma ser C₁₋₆alquila;

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

n é 3, 4, 5, ou 6;

- 25 **W** é um heterociclo da fórmula



Q é N ou CR⁴;

R⁴ é hidrogênio; fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila

ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila;

R⁵ é fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila;

5 um dentre **R⁶**, **R⁷** é fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila; enquanto o outro dentre **R⁶**, **R⁷** é hidrogênio; fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila;

10 um dentre **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰** é fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila; enquanto os outros dois dentre **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰** independentemente são hidrogênio; fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila;

15 **R¹¹** é hidrogênio; arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het;

R¹² é arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het;

20 cada **arila** como um grupo ou parte de um grupo é fenila, opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polialoC₁₋₆alquila, polialoC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquil-piperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila; e

30 cada **Het** como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e sendo opcionalmente

substituído com um, dois ou três substituintes cada independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polialoC₁₋₆alquila, polialoC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquilpiperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila.

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

A invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) *per se*, os N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal, e formas estereoquimicamente isoméricas destes, para uso como um medicamento. A invenção também refere-se a composições farmacêuticas que compreendem os compostos anteriormente mencionados para administração a um indivíduo que sofre de infecção por HCV. As composições farmacêuticas podem compreender combinações dos compostos acima mencionados com outros agentes anti-HCV.

A invenção da mesma forma refere-se ao uso de um composto da fórmula (I), ou um N-óxido, sal de adição, amina quaternária, complexo de metal ou formas estereoquimicamente isoméricas destes, para a fabricação de um medicamento para inibir a replicação de HCV. Ou a invenção refere-se a um método de inibir a replicação de HCV em um animal homeotérmico o referido método compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um N-óxido, sal de adição, amina quaternária, complexo de metal ou formas estereoquimicamente isoméricas destes.

Como empregado no antecedente e no seguinte, as seguintes definições aplicam-se a menos que de outra maneira notado.

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

O termo "polialoC₁₋₆alquila" como um grupo ou parte de um grupo, por exemplo, em polialoC₁₋₆alcóxi, é definido como C₁₋₆alquila mono- ou polialo substituída, em particular C₁₋₆alquila substituída com até um, dois, 5 três, quatro, cinco, seis, ou mais átomos de halo, tal como metila ou etila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluorometila, trifluorometila, trifluoroetila. Preferida é trifluorometila. Também incluídos são grupos perfluoroC₁₋₆alquila, que são grupos C₁₋₆alquila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de flúor, por exemplo, pentafluoroetila. No 10 caso de mais do que um átomo de halogênio ser ligado a um grupo alquila dentro da definição de polialoC₁₋₆alquila, os átomos de halogênio podem ser os mesmos ou diferentes.

Quando empregado aqui "C₁₋₄alquila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou 15 ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tal como por exemplo metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-1-propila; "C₁₋₆alquila" abrange os radicais de C₁₋₄alquila e os homólogos superiores destes tendo 5 ou 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1-hexila, 2-hexila, 2-metil-1-butila, 2-metil-1-pentila, 2-etil-1-butila, 3- 20 metil-2-pentila, e similares. De interesse entre

C₁₋₆alquila é C₁₋₄alquila.

O termo "C₂₋₆alquenila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada que têm ligações de carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação dupla, e tendo 25 de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etenila (ou vinila), 1-propenila, 2-propenila (ou alila), 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-2-propenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 2-metil-2-butenila, 2-metil-2-pentenila e similares. De interesse entre C₂₋₆alquenila é C₂₋₄alquenila.

O termo "C₂₋₆alquinila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada que têm ligações de carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação tripla, e têm 30

de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila e similares. De interesse entre C_{2-6} alquinila é C_{2-4} alquinila.

5 C_{3-7} cicloalquila é geralmente para ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, cicloexila e cicloeptila.

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

10 De interesse entre C_{1-6} alcanodiila é C_{1-4} alcanodiila.

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

Como empregado aqui anteriormente, o termo (=O) ou oxo forma uma porção de carbonila quando ligada a um átomo de carbono, uma

15 porção de sulfóxido quando ligada a um átomo de enxofre e uma porção de sulfonila quando dois dos referidos termos são ligados a um átomo de enxofre. Sempre que um anel ou sistema de anel é substituído 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

20 descritivo e reivindicações. Exemplos de Het compreendem, por exemplo, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, pirrolila, 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, pirazolila, triazinila e

25 similares. De interesse entre os radicais Het estão aqueles que são insaturados, em particular, aqueles que têm um caráter aromático. De interesse adicional estão aqueles radicais Het que têm um ou dois nitrogênios.

Cada um dos radicais Het mencionados nisto e os seguintes parágrafos pode ser substituído opcionalmente com o número e tipo de substituintes mencionados nas definições dos compostos da fórmula (I), ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I). Alguns dos radicais Het mencionados nisto e nos seguintes parágrafos podem ser substituídos com

30

um, dois ou três substituintes de hidróxi. Tais anéis substituídos por hidróxi podem ocorrer como suas formas tautoméricas suportando os grupos ceto. Por exemplo, uma porção de 3-hidroxipiridazina pode ocorrer em sua forma tautomérica 2*H*-piridazin-3-ona. Onde Het é piperazinila, preferivelmente é substituída em sua posição 4 por um substituinte ligado ao 4-nitrogênio com um átomo de carbono, por exemplo, 4-C₁₋₆alquila, 4-polialo-C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₃₋₇cicloalquila.

Radicais de 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 quaisquer de tais heterociclos condensados com um anel de benzeno, tal como indolila, indazolila (em particular, 1*H*-indazolila), indolinila, quinolinila, tetraidroquinolinila (em particular, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila), isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila (em particular, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinila), quinazolinila, ftalazinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzoxadiazolila, benzotiadiazolila, benzofuranila, benzotienila.

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

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

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

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

Sempre que empregado em seguida, o termo "compostos da

fórmula (I)", ou "os compostos presentes" ou termos similares, é pretendido incluir os compostos da fórmula (I), seus pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas. Uma modalidade compreende os compostos da fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos compostos da fórmula (I) especificados aqui, bem como os N-óxidos, sais, como as possíveis formas estereoisoméricas destes. Outra modalidade compreende os compostos da fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos compostos da fórmula (I) especificados aqui, bem como os sais como as possíveis formas estereoisoméricas destes.

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

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

A menos que de outra maneira mencionado ou indicado, a designação química de um composto abrange a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, em que o referido composto pode possuir. A referida mistura pode conter todos os diastereômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica do referido composto. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da presente invenção ambos em forma pura ou misturados entre si são pretendidos ser abrangidos no escopo da presente invenção.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários como mencionados aqui são definidos como isômeros substancialmente livres de outras formas enantioméricas ou diastereoméricas da mesma estrutura molecular básica dos referidos compostos ou intermediários. Em particular, o termo "estereoisomericamente puro" relaciona compostos ou inter-

mediários que têm um excesso estereoisomérico de pelo menos 80% (isto é, mínimo de 90% de um isômero e máximo de 10% dos outros possíveis isômeros) até um excesso estereoisomérico de 100% (isto é, 100% de um isômero e nenhum do outro), mais em particular, compostos ou intermediários

5 que têm um excesso estereoisomérico de 90% até 100%, ainda mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 94% até 100% e ainda mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 97% até 100%. Os termos "enantiomericamente puro" e "diastereomericamente puro" deve ser entendido de uma maneira similar, porém em seguida tendo considera-

10 ção ao excesso enantiomérico e o excesso diastereomérico, respectivamente, da mistura em questão.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários desta invenção podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, enantiômeros podem ser separados um

15 do outro pela cristalização seletiva de seus sais diastereoméricos com bases ou ácidos opticamente ativos. Exemplos destes são ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico e ácido canforsulfônico. Alternativamente, enantiômeros podem ser separados por técnicas cromatográficas empregando-se fases estacionárias quirais. As referidas formas estereoqui-

20 micamente isoméricas puras podem da mesma forma ser derivadas de formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente, se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação.

25 Estes métodos empregarão vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

Os racematos diastereoméricos dos compostos da fórmula (I) podem ser obtidos separadamente por métodos convencionais. Métodos de separação física apropriados que podem ser empregados vantajosamente

30 são, por exemplo, cristalização e cromatografia seletivas, por exemplo, cromatografia de coluna.

Para alguns compostos da fórmula (I), seus pró-fármacos, *N*-

óxidos, sais, solvatos, aminas quaternárias, ou complexos de metal, e os intermediários empregados na preparação destes, a configuração estereoquímica absoluta não foi determinada experimentalmente. Uma pessoa versada na técnica é capaz de determinar a configuração absoluta de tais compostos empregando-se métodos conhecidos na técnica tais como, por exemplo, difração de Raios X.

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

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

Preferidos são pró-fármacos de éster farmacologicamente aceitáveis que são hidrolisáveis *in vivo* e são derivados desses compostos da fórmula (I) tendo um grupo hidróxi ou um carboxila. Um éster hidrolisável *in vivo* é um éster, que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido de origem ou álcool. Ésteres farmacologicamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres de C₁₋₆alcoximetila, por exemplo, metoximetila, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetila, por exemplo, pivaloiloximetila, ésteres de

ftalidila, ésteres de C₃₋₈cicloalcoxycarbonilóxiC₁₋₆alquila, por exemplo, 1-cicloexilcarboniloxietila; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetila, por exemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e ésteres de C₁₋₆alcoxycarboniloxietila, por exemplo, 1-metoxycarboniloxietila que podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

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

Para uso terapêutico, sais dos compostos da fórmula (I) são aqueles em que o contra-íon é farmacologicamente aceitável. Entretanto, sais de ácidos e bases que não são farmacologicamente aceitáveis podem da mesma forma encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmacologicamente aceitável. Todos os sais, se farmacologicamente aceitáveis ou não são incluídos no âmbito da presente invenção.

Os sais de adição de base e ácido farmacologicamente aceitável como anteriormente mencionados são pretendidos compreender as formas de sal de adição de base e ácido não tóxicos terapêuticamente ativos que os compostos da fórmula (I) são capazes de formar. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem convenientemente ser obtidos por tratamento da forma básica com tal ácido apropriado. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos hidroalcoólicos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e ácidos

similares; os ácidos orgânicos tais como, por exemplo, acético, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (isto é, etanodióico), malônico, succínico (isto é, ácido butanodióico), maléico, fumárico, málico (isto é, ácido hidroxibutanodióico), tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, *p*-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, *p*-aminossalicílico, pamóico e ácidos similares.

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

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

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

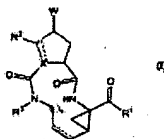
O termo "amina quaternária" como empregado aqui anteriormente define os sais de amônio quaternários que os compostos da fórmula (I) são capazes de formar por reação entre um nitrogênio básico de um composto da fórmula (I) e agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um alquilaeto, arilaeto ou arilalquilaeto opcionalmente substituído, por exemplo, metiliodieto ou benziliodieto. Outros reagentes com bons grupos de saída podem da mesma forma ser empregados, tais como trifluorometanossulfonatos de alquila, metanossulfonatos de alquila e *p*-toluenossulfonatos de alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido empregando-se resinas de troca iônica.

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

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

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

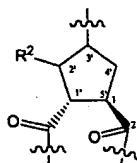
Como mencionado acima, os compostos da fórmula (I) têm vários centros assimétricos. Para mais eficazmente referir-se a cada destes centros assimétricos, o sistema de numeração como indicado na seguinte fórmula estrutural será empregado.



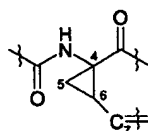
Centros assimétricos estão presentes nas posições 1, 4 e 6 do macrociclo bem como no átomo de carbono 3' no anel de 5 membros, átomo de carbono 2' quando o substituinte R² é C₁₋₆alquila, e no átomo de carbono 1' quando X for CH. Cada um destes centros assimétricos pode ocorrer em sua configuração R ou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

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

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

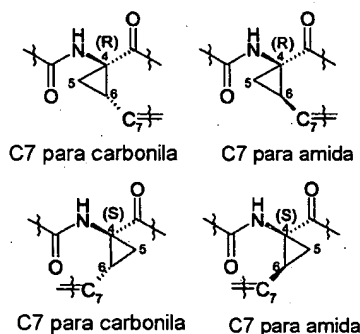


Os compostos da fórmula (I) incluem um grupo ciclopropila como representado no fragmento estrutural abaixo:



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

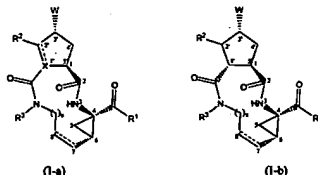
A despeito de outros possíveis centros assimétricos em outros segmentos dos compostos da fórmula (I), a presença destes dois centros assimétricos significa que os compostos podem existir como misturas de diastereômeros, tais como os diastereômeros de compostos da fórmula (I) em que o carbono na posição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



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

20 Os compostos da fórmula (I) podem incluir um resíduo de prolina (quando X for N) ou um resíduo de ciclopentila ou ciclopentenila (quando X for CH ou C). Preferidos são os compostos da fórmula (I) em que o substituinte na posição 1 (ou 5') e o substituinte de W na posição 3' estão em uma

configuração trans. De interesse particular são os compostos da fórmula (I) em que a posição 1 tem a configuração que corresponde a L-prolina e o substituinte W na posição 3' está em uma configuração trans em relação à posição 1. Preferivelmente, os compostos da fórmula (I) têm a estereoquímica como indicado nas estruturas das fórmulas (I-a) e (I-b) abaixo:



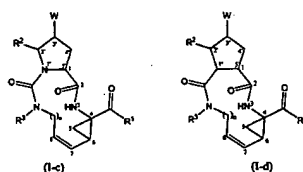
Uma modalidade da presente invenção relaciona compostos da fórmula (I) ou da fórmula (I-a) ou de qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I), em que uma ou mais das seguintes condições aplicam-se:

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

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

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

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

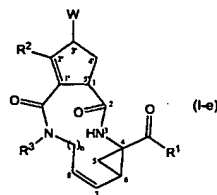


25 Entre os compostos das fórmulas (I-c) e (I-d), aqueles tendo a configuração estereoquímica dos compostos das fórmulas (I-a), e (I-b), respectivamente, são de interesse particular.

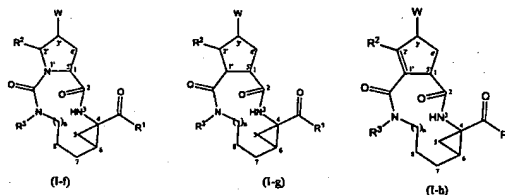
A ligação dupla entre 7 e 8 átomos de carbono nos compostos

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

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



- 10 Em outro subgrupo particular de compostos da fórmula (I) são aqueles representados pelas seguintes fórmulas estruturais:



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

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

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

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

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

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

- (a) R^1 é $-\text{OR}^{11}$ em particular em que R^{11} é C_1 - C_6 alquila, tal como metila, etila, ou *terc*-butila e mais preferivelmente onde R^{11} é hidrogênio; ou
- 15 (b) R^1 é $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$, em particular onde R^{12} for C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_7 cicloalquila, ou arila, por exemplo, onde R^{12} for metila, ciclopropila ou fenila; ou
- (c) R^1 é $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$, em particular em que R^{12} é C_3 - C_7 cicloalquila substituída com C_1 - C_6 alquila, preferivelmente onde R^{12} for ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila, quaisquer dos quais é substituído com C_1 - C_4 alquila, isto é, com metila, etila, propila, isobutila, butila, *terc*-butila ou isobutila.
- 20

- Outras modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que R^1 é $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$, em particular em que R^{12} é ciclopropila substituída com C_1 - C_4 alquila, isto é, com metila, etila, propila ou isopropila.
- 25

- Outras modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que R^1 é $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$, em particular em que R^{12} é 1-metilciclopropila.
- 30

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

(a) R^2 é hidrogênio;

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

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

5 (a) X é N, C (X sendo ligado por uma ligação dupla) ou CH (X sendo ligado por uma ligação simples) e R^2 é hidrogênio;

(b) X é C (X sendo ligado por uma ligação dupla) e R^2 é C_{1-6} alquila, preferivelmente metila.

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

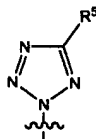
(a) R^3 é hidrogênio;

(b) R^3 é C_{1-6} alquila;

(d) R^3 é C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alquila ou C_{3-7} cicloalquila.

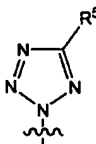
15 Modalidades preferidas da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que R^3 é hidrogênio, ou C_{1-6} alquila, mais preferivelmente hidrogênio ou metila.

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



20 e R^5 , é fenila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila ou com C_{1-6} alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila; ou piridila.

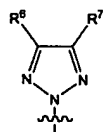
Modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que W é



25 e R^5 é fenila, 3-metoxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 4-etoxifenila, 4-propoxifenila, 4-butoxifenila, 2-piridila, 3-piridila ou 4-piridila

Outros subgrupos dos compostos da fórmula (I) são aqueles compostos da fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos da fórmula (I)

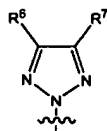
especificado aqui, em que W é



em que R^6 é fenila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila ou com C_{1-6} alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila; ou piridila; e

5 R^7 é hidrogênio; fenila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila ou com C_{1-6} alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila; ou piridila;

Outros subgrupos dos compostos da fórmula (I) especificado aqui, em que W é

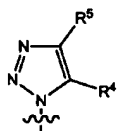


10

em que R^6 é fenila, m-metoxifenila, 2-piridila, 3-piridila, ou 2-tiazolila; e

R^7 é fenila, p-metoxifenila, ou 4-etoxifenila.

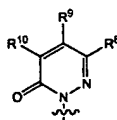
Modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que W é



15

R^4 é hidrogênio; fenila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila ou com C_{1-6} alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila; ou piridila; e R^5 é fenila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila ou com C_{1-6} alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila; ou piridila.

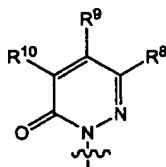
20 Modalidades da invenção são compostos da fórmula (I) ou quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) em que W é



em que um dentre R^8 , R^9 , R^{10} é fenila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila ou com C_{1-6} alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila; ou piridila; enquanto os outros dois dentre R^8 , R^9 , R^{10} independentemente
25 são hidrogênio; fenila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila ou com C_{1-6} alcóxi;

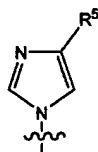
alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila.

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



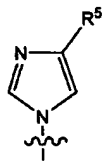
- 5 em que **R⁸** é hidrogênio, 4-metoxifenila, ou fenila;
 em que **R⁹** é hidrogênio, 4-metoxifenila, 3-piridila ou tiazol-2-ila;
 em que **R¹⁰** é hidrogênio, fenila, 3-piridila, ou tiazol-2-ila;
 em que cada dos três substituintes **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰** independente-
 mente não é hidrogênio na mesma molécula

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



em que **R⁵** é fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila.

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



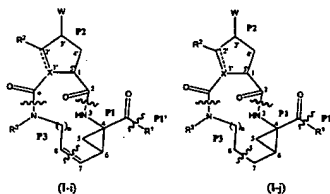
e **R⁵** é fenila, 3-metoxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 4-etoxifenila, 4-propoxifenila, 4-butoxifenila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila ou tiazol-2-ila.

- 20 Os compostos da fórmula (I) consistem em três blocos de cons-
 trução P1, P2, P3. O bloco de construção P1 também contém uma cauda de
 P1'. O grupo carbonila marcado com um asterisco no composto (I-c) abaixo
 pode ser parte do bloco de construção P2 ou do bloco de construção P3. Por
 razões de química, o bloco de construção P2 dos compostos da fórmula (I)
 25 em que X é C incorpora o grupo carbonila ligado à posição 1'.

A ligação de blocos de construção P1 com P2, P2 com P3, e P1 com P1' (quando R¹ for -NH-SO₂R¹²) envolve a formação de uma ligação de amida. A ligação de blocos P1 e P3 envolve a formação de ligação dupla. A ligação de blocos de construção P1, P2 e P3 para preparar os compostos (I-i) ou (I-j) pode ser feita em qualquer determinada seqüência. Uma das etapas envolve uma ciclização por meio da qual o macrociclo é formado.

Representados aqui abaixo são compostos (I-i) que são compostos da fórmula (I) em que átomos de carbono C₇ e C₈ são ligados por uma ligação dupla, e compostos (I-j) que são compostos da fórmula (I) em que átomos de carbono C₇ e C₈ são ligados por uma ligação simples.

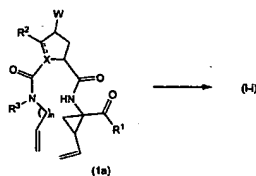
Os compostos da fórmula (I-j) podem ser preparados dos compostos correspondentes da fórmula (I-i) reduzindo-se a ligação dupla no macrociclo.



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

Em uma modalidade, compostos (I-i) são preparados primeiro formando-se as ligações de amida e subsequente formando-se a união de ligação dupla entre P3 e P1 com ciclização concomitante ao macrociclo.

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



A formação do macrociclo pode ser realizada por meio de uma reação de metátese de olefina na presença de um catalisador de metal adequado tal como, por exemplo, o catalisador com base em Ru relatado por
 5 Miller, S.J., Blackwell, H.E.; Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614, Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799 e Huang e outros, J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678, por exemplo um catalisador de Hoveyda-Grubbs.

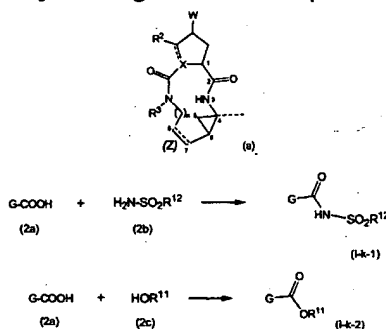
Catalisadores de rutênio estáveis a ar tal como cloreto de rutênio
 10 de bis(tricicloexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno (Neolyst M1®) ou dicloreto de bis(tricicloexilfosfina)[(feniltio)metileno]rutênio (IV) podem ser empregados. Outros catalisadores que podem ser empregados são catalisadores de primeira e segunda gerações de Grubbs, isto é, Benzilideno-bis(tricicloexilfosfina)diclororrutênio e (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)-(tricicloexilfosfina)rutênio, respectivamente. De
 15 interesse particular são os catalisadores de primeira e segunda gerações de Hoveyda-Grubbs, que são dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(tricicloexilfosfina)-rutênio(II) e 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro-(o-isopropoxifenilmetileno)rutênio respectivamente. Da mesma forma outros
 20 catalisadores contendo outros metais de transição tal como Mo podem ser empregados para esta reação.

As reações de metátese podem ser conduzidas em um solvente adequado tal como por exemplo éteres, por exemplo THF, dioxano; hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, CHCl_3 , 1,2-dicloroetano e similares. Estas reações são conduzidas em temperaturas aumentadas sob atmosfera de nitrogênio.
 25

Compostos da fórmula (I) em que a ligação entre C7 e C8 no macrociclo é uma ligação simples, isto é, compostos da fórmula (I-j), podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula (I-i) por uma redução da
 30 ligação dupla de C7-C8 nos compostos da fórmula (I-i). Esta redução pode

ser conduzida por hidrogenação catalítica com hidrogênio na presença de um catalisador de metal nobre tal como, por exemplo, Pt, Pd, Rh, Ru ou níquel de Raney. De interesse é Rh em alumina. A reação de hidrogenação é conduzida preferivelmente em um solvente tal como, por exemplo, um álcool tal como metanol, etanol, ou um éter tal como THF, ou misturas destes. Água pode da mesma forma ser adicionada a aqueles 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 depois da ciclização, ou antes ou depois da ciclização e redução como descrito aqui acima. Os compostos da fórmula (I) em que R^1 representa $-NHSO_2R^{12}$, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-k-1), podem ser preparados ligando-se o grupo R^1 ao P1 formando-se uma ligação de amida entre ambas porções. Similarmente, os compostos da fórmula (I) em que R^1 representa $-OR^{11}$, isto é, compostos (I-k-2), podem ser preparados ligando-se o grupo R^1 ao P1 formando-se uma ligação de éster. Em uma modalidade, os grupos $-OR^{11}$ são introduzidos na última etapa da síntese dos compostos (I) como esboçado nos esquemas de reação seguintes em que G representa um grupo:



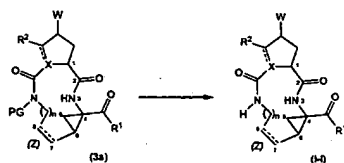
20

O Intermediário (2a) pode ser acoplado com a amina (2b) por uma reação de formação de amida tal como quaisquer dos procedimentos para a formação de uma ligação de amida descrita em seguida. Em particular, (2a) pode ser tratado com um agente de acoplamento, por exemplo, *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-pirrolidinofosfônio (comercialmente disponível como PyBOP®), em um solvente semelhante a THF, seguido por reação com a sulfonamida desejada (2b), na presença de uma base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-

25

eno (DBU) ou diisopropiletilamina. O Intermediário (2a) pode ser acoplado com o álcool (2c) por uma reação de formação de éster. Por exemplo (2a) e (2c) são reagidos juntos com remoção de água fisicamente, por exemplo por remoção de água azeotrópica ou quimicamente empregando-se um agente de desidratação. O intermediário (2a) pode da mesma forma ser convertido em uma forma ativada, por exemplo um cloreto ácido (G-CO-Cl) ou um anidrido ácido misturado (G-CO-O-CO-R, R sendo por exemplo C₁₋₄alquila ou benzila), e subsequente reage com o álcool (2c). As reações de formação de éster preferivelmente são conduzidas na presença de uma base tal como um carbonato de metal alcalino ou carbonato de hidrogênio, por exemplo carbonato de sódio, potássio ou hidrogênio, ou uma amina terciária tal como as aminas mencionadas aqui em relação as reações de formação de amida, em particular uma trialkilamina, por exemplo trietilamina. Solventes que podem ser empregados nas reações de formação de éster compreendem éteres tal como THF; hidrocarbonetos halogenados tal como diclorometano, CH₂Cl₂; hidrocarbonetos tal como tolueno solventes apróticos polares tal como DMF, DMSO, DMA; e solventes similares.

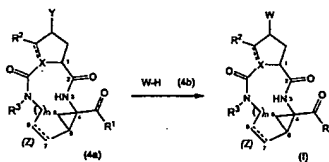
Os compostos da fórmula (I) em que R³ é hidrogênio, os referidos compostos sendo representados por (I-1), podem da mesma forma ser preparados por remoção de um grupo de proteção PG, a partir de um intermediário protegido por nitrogênio correspondente (3a), como no seguinte esquema de reação. O grupo de proteção PG é em particular quaisquer dos grupos de proteção de nitrogênio mencionados em seguida e pode ser removido empregando-se procedimentos da mesma forma mencionados em seguida:



Os materiais de partida (3a) na reação anterior podem ser preparados seguindo os procedimentos para a preparação de compostos da fórmula (I), porém empregando-se intermediários em que o grupo R³ é PG.

Os compostos da fórmula (I) podem da mesma forma ser prepa-

rados reagindo-se um intermediário (4a) com um heterociclo (4b) como esboçado no seguinte esquema de reação em que os vários radicais têm os significados especificados acima:



5 Y em (4a) representa hidróxi ou um grupo de saída tal como haleto, 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) em uma reação de O-arilação e Y representa um grupo de saída. Em particular, esta reação
10 é conduzida na presença de uma base, preferivelmente uma base forte, em um solvente de reação-inerte, por exemplo um dos solventes mencionados para a formação de uma ligação de amida. Em uma modalidade, o material de partida (4a) é reagido com (4b) na presença de uma base que é forte o suficiente para deprecia hidrogênio do grupo hidróxi, por exemplo um álcali
15 hidreto de metal alcalino tal como LiH ou NaH, ou um alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sódio ou potássio ou etóxido, *terc*-butóxido de potássio, em um solvente inerte de reação similar a um solvente aprótico, por exemplo DMA, DMF e similares. O alcoolato resultante é reagido com o agente de arilação (4b), em que Y é um grupo de saída como mencionado
20 acima. A conversão de (4a) para (I) empregando este tipo de reação de O-arilação não muda a configuração estereoquímica no carbono suportando o grupo Y ou W.

Alternativamente, a reação de (4a) com (4b) pode da mesma forma ser conduzida por meio de uma reação de Mitsunobu (Mitsunobu,
25 1981, Synthesis, January, 1-28; Rano e outros Tetrahedron Lett, 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak e outros, Tetrahedron Lett, 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter e outros, Tetrahedron Lett, 1994, 35, 27, 4705-4706). Esta reação compreende tratamento de intermediário (4a) em que Y é hidróxi com (4b), na presença de trifenilfosfina e um agente de ativação tal como um azocarboxilato de dialquila, por exemplo azodicarboxilato de dietila (DEAD), azodi-
30

carboxilato de diisopropila (DIAD) ou similar. A reação de Mitsunobu muda a configuração esteroquímica no carbono suportando o grupo Y ou W.

Os materiais de partida W-II (4b) podem ser preparados a partir de produtos comercialmente disponíveis ou conhecidos. Tetrazóis podem ser preparados reagindo-se compostos de nitrilo comercialmente disponíveis com azida de sódio. Os derivados de triazol podem ser preparados por reação de um composto de alcina e uma azida de trimetilsilila. Compostos de alcina úteis são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por exemplo de acordo com a reação de Sonogashira isto é reação de uma alcina primária, um aleto de arila e trietilamina na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$ e CuI como descrito por exemplo em A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Iio, *Org Lett*, 2003, 5, 1841-1844. O substituinte de W pode da mesma forma ser modificado quando ligado ao bloco de construção P2, antes ou depois do acoplamento do bloco de construção P2 aos outros blocos de construção P1 e P3.

Outras alternativas para o acoplamento do grupo W no bloco de construção P2 na preparação de compostos da fórmula (I) foram extensamente descritas em WO 2004/072243.

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

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

Os blocos de construção P1 e P3 podem ser ligados a uma sequência de P1-P3. Se desejado, a união de ligação dupla P1 e P3 pode ser reduzida. A sequência de P1 e P3 assim formada, reduzida ou não, pode ser acoplada ao bloco de construção P2 e a sequência assim formada P1-P3-P2 subsequentemente ciclizada, formando-se uma ligação de amida.

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

A cauda P1' pode ser ligada ao bloco de construção P1 em qualquer estágio da síntese dos compostos da fórmula (I), por exemplo antes ou depois de acoplar os blocos de construção P2 e P1; antes ou depois de acoplar o bloco de construção P3 ao P1; ou antes ou depois do fecha-
15 mento de anel.

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

20 As funcionalidades em cada um dos blocos de construção podem ser protegidas para evitar reação colateral.

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

Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2ª rev. ed., Springer-Verlag, Berlim, Germany, (1993).

Os exemplos de reações de acoplamento com formação de ligação de amida incluem o método de azida, método de anidrido de ácido carbônico-carboxílico misturados (cloroformato de isobutila), a carbodiimida (dicicloexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida ou carbodiimida solúvel em água tal como método de *N*-etil-*N'*-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), o método de éster ativo (por exemplo, *p*-nitrofenila, *p*-clorofenila, triclorofenila, pentaclorofenila, pentafluorofenila, imido *N*-hidroxissuccínico e os ésteres similares), método K de reagente de Woodward, o método de 1,1-carbonildiimidazol (CDI ou *N,N'*-carbonil-diimidazol), os reagentes de fósforo ou métodos de oxidação-redução. Alguns destes métodos podem ser realizados adicionando-se catalisadores adequados, por exemplo no método de carbodiimida adicionando-se 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), ou 4-DMAP. Outros agentes de acoplamento são hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris-(dimetilamino)fosfônio, ou por si só ou na presença de 1-hidróxi-benzotriazol ou 4-DMAP; ou tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metilurônio, ou hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio. Estas reações de acoplamento podem ser realizadas na solução (fase líquida) ou fase sólida.

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

As reações de acoplamento preferivelmente são conduzidas em um solvente inerte, tais como hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, solventes apróticos dipolares tais como acetoni-

trilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres tais como tetraidrofurano (THF).

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

Os grupos funcionais nos blocos de construção que são ligados juntos podem ser protegidos para evitar a formação de ligações indesejadas. Grupos de proteção apropriados que podem ser empregados são listados, por exemplo, em Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1999) e "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1987).

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

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

1) grupos acila tais como formila, trifluoroacetila, ftalila, e *p*-toluenossulfonila;

2) grupos carbamato aromáticos tais como benziloxycarbonila (Cbz ou Z) e benziloxycarbonilas substituídas e 9-fluorenilmetiloxycarbonila (Fmoc);

3) grupos carbamato alifático tais como *tert*-butiloxycarbonila (Boc), etoxycarbonila, diisopropilmetóxi-carbonila, e aliloxycarbonila;

4) grupos carbamato de alquila cíclica tal como ciclopentiloxycarbonila e adamantiloxycarbonila;

5) grupos alquila tais como trifenilmetila, benzila ou benzila subs-

tituída tal como 4-metoxibenzila;

6) trialquilsilila tal como trimetilsilila ou dimetilsilila de t.Bu; e

7) grupos contendo tiol tais como feniltiocarbonila e ditiassuccinoíla.

5 Grupos protetores de amino interessantes são Boc e Fmoc.

Preferivelmente o grupo protetor de amino é clivado antes da próxima etapa de acoplamento. A remoção de grupos protetores de N pode ser feita seguindo procedimentos conhecidos na técnica. Quando o grupo de Boc for empregado, os métodos de escolha são ácido trifluoroacético, líquido
10 ou em diclorometano, ou HCl em dioxano ou em acetato de etila. O sal de amônio resultante é em seguida neutralizado antes do acoplamento ou *in situ* com soluções básicas tais como tampões aquosos, ou aminas terciárias em diclorometano ou acetonitrilo ou dimetilformamida. Quando o grupo Fmoc for empregado, os reagentes de escolha são piperidina ou piperidina
15 substituída em dimetilformamida, porém qualquer amina secundária pode ser empregada. A desproteção é realizada em uma temperatura entre 0°C e temperatura ambiente, normalmente em torno de 15 - 25°C, ou 20 - 22°C.

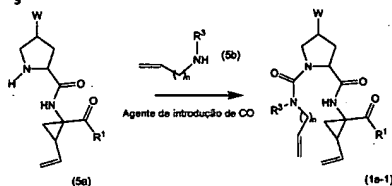
Outros grupos funcionais que podem interferir nas reações de acoplamento dos blocos de construção podem da mesma forma ser protegidos.
20 Por exemplo grupos hidroxila podem ser protegidos como éteres de benzila substituída ou benzila, por exemplo éter de 4-metoxibenzila, ésteres de benzoíla substituída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

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

de ser empregado para outros grupos amino; éteres de *terc*-butila para grupos hidroxila; e ésteres de *terc*-butila para outros grupos carboxila.

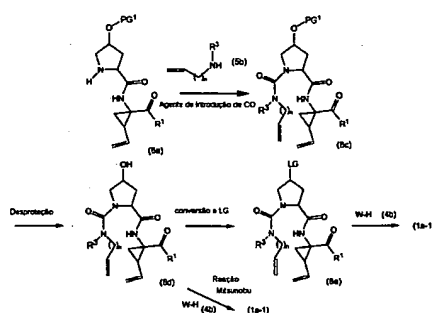
Quaisquer dos grupos protetores podem ser removidos em qualquer estágio do procedimento de síntese porém preferivelmente, os grupos protetores de quaisquer das funcionalidades não envolvidas nas etapas de reação são removidas depois da conclusão da formação do macrociclo. A remoção dos grupos protetores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

Os intermediários da fórmula (1a) em que X é N, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (1a-1), podem ser preparados a partir de intermediários (5a) que são reagidos com uma alcenamina (5b) na presença de um agente de indução de carbonila como esboçado no seguinte esquema de reação.



Agentes de introdução de carbonila (CO) incluem fosgênio, ou derivados de fosgênio tais como carbonil diimidazol (CDI), e similares. Em uma modalidade (5a) é reagido com o agente de introdução de CO na presença de uma base adequada e um solvente, que podem ser as bases e solventes empregados nas reações de formação de amida como descrito acima. Em uma modalidade particular, a base é um bicarbonato, por exemplo NaHCO_3 , ou uma amina terciária tal como trietilamina e similares, e o solvente é um éter ou hidrocarboneto halogenado, por exemplo THF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , e similares. Portanto a amina (5b) é adicionada desse modo obtendo intermediários (1a-1) como no esquema acima. Uma rotina alternativa empregando-se condições de reação similares envolve primeiro reagir o agente de introdução de CO com a amina (5b) e em seguida reagir o intermediário desse modo formado com (5a).

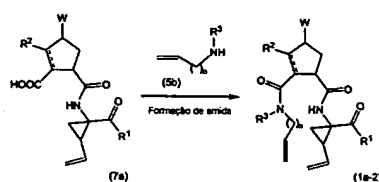
Os intermediários (1a-1) podem alternativamente ser preparado como segue:



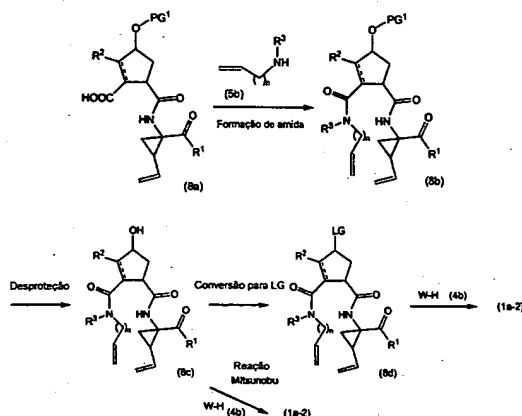
PG¹ é um grupo protetor de O, que pode ser quaisquer dos grupos mencionados aqui e em particular é um grupo benzoíla substituído ou benzoíla tal como 4-nitrobenzoíla. No último exemplo este grupo pode ser removido por reação com um hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), em particular onde PG¹ é 4-nitrobenzoíla, com LiOH, em um meio aquoso compreendendo água e um solvente orgânico solúvel em água tal como um álcool (metanol, etanol) e THF.

Intermediários (6a) são reagidos com (5b) na presença de um agente de introdução de carbonila, similar como descrito acima, e esta reação produz intermediários (6c). Estes são desprotegidos, em particular empregando-se as condições de reação mencionadas acima. Os intermediários desse modo obtidos (6d) podem ser diretamente convertidos aos intermediários-alvo (1a-1) por uma reação de Mitsunobu. O álcool resultante em (6d) pode da mesma forma ser convertido a um grupo de saída LG resultando nos intermediários (6c), que são reagidos com intermediários (4b) como descrito acima para a reação de (4a) e com estes resultados em intermediários (1a-1). A funcionalidade do álcool pode ser convertida a um grupo de saída por meio de procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo reagindo-se o álcool com um reagente de halogenação tal como SOCl₂ ou POCl₃, ou reagindo-se o álcool com um cloreto de sulfonila como toсила, mesila, pp.bromofenil sulfonila, trifluorometilfenil sulfonila e similares.

Os intermediários da fórmula (1a) em que X é C, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (1a-2), podem ser preparados por uma reação de formação de amida a partir de intermediários (7a) que são reagidos com uma amina (5b) como mostrado no seguinte esquema de reação, empregando-se condições de reação para preparar amidas tal como aquelas descritas acima.



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

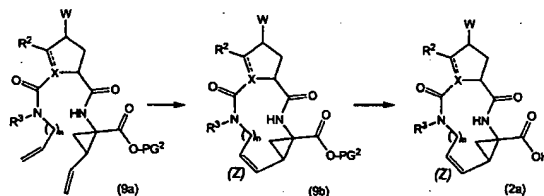


5

PG¹ é um grupo protetor de O como descrito acima. As mesmas condições de reação como descritas acima podem ser empregadas: formação de amida como descrito acima, remoção de PG¹ como na descrição dos grupos protetores, reação de Mitsunobu com (4b) ou conversão da funcionalidade de álcool para um grupo de saída e introdução de W como nas reações de (4a) com reagentes (4b).

10

Os intermediários da fórmula (2a) podem ser preparados primeiro ciclizando-se uma amida aberta (9a) em um éster macrocíclico (9b), que por sua vez é convertido em (2a) como segue:



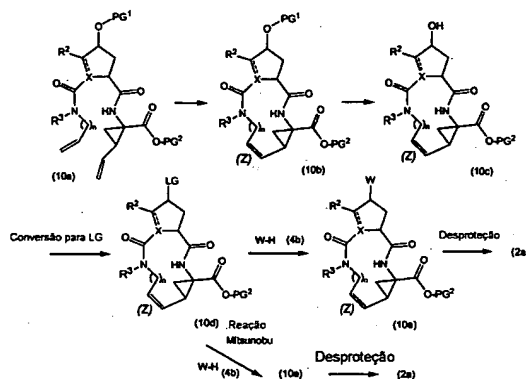
15

PG² é um grupo protetor de carboxila, por exemplo, um dos grupos protetores de carboxila mencionados acima, em particular um éster de benzila ou C₁₋₄alquila, por exemplo um éster de metila, etila ou t.butila. A reação de (9a) para (9b) é uma reação de metátese e é conduzida como descrito acima. O grupo PG² é removido seguindo procedimentos da mesma forma descritos acima. Onde PG¹ é um éster de C₁₋₄alquila, é removido por

20

hidrólise alcalina, por exemplo, com NaOH ou preferivelmente LiOH, em um solvente aquoso, por exemplo uma mistura de C₁₋₄alcanol/água. Um grupo benzila pode ser removido por hidrogenação catalítica.

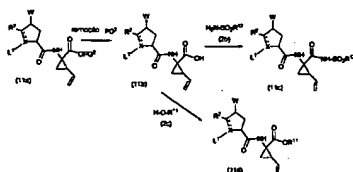
- Em uma síntese alternativa, intermediários (2a) podem ser preparados como segue:



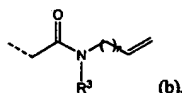
- O grupo PG¹ é selecionado tal que é seletivamente clivável para PG². PG² pode ser por exemplo ésteres de metila ou etila, que podem ser removidos por tratamento com um hidróxido de metal alcalino em um meio aquoso, caso em que PG¹ por exemplo seja t.butila ou benzila. PG² pode ser ésteres de t.butila removíveis sob condições ácidas fracas ou PG¹ pode ser ésteres de benzila removíveis com ácido forte ou por hidrogenação catalítica, nos últimos dois casos PG¹ por exemplo, é um éster benzóico tal como um éster 4-nitrobenzóico.

- Primeiro, os intermediários (10a) são ciclizados aos ésteres macrocíclicos (10b), os últimos são desprotegidos por remoção do grupo PG¹ para (10c), que são reagidos com intermediários (4b) a intermediários (10e), diretamente por meio de uma reação de Mitsunobu, ou introduzindo-se um grupo LG e subsequente substituição com W-H. A remoção do grupo protetor de carboxila PG² em (10e) produz (2a). A ciclização, desproteção de PG¹ e PG², e a conversão a um grupo de saída LG e o acoplamento com (4b) são como descrito acima.

- Alguns dos grupos R¹ podem ser introduzidos em qualquer estágio da síntese, como a última etapa como descrito acima, ou mais recente, antes da formação de macrociclo. No seguinte esquema o grupo R¹ sendo -NH-SO₂R¹² (que é como especificado acima) é introduzido:



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

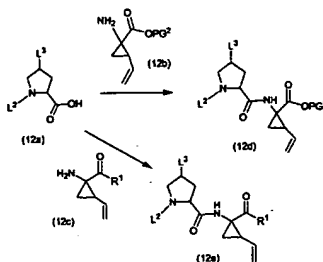


em que n e R^3 são como definido acima e onde X é N, L^1 pode da mesma
 5 forma ser um grupo protetor de nitrogênio (PG , como definido acima) e onde
 X é C, L^1 pode da mesma forma ser um grupo $-COOPG^{2a}$, em que o grupo
 PG^{2a} é um grupo protetor de carboxila similar como PG^2 , porém em que
 PG^{2a} é seletivamente clivável para PG^2 . Em uma modalidade PG^{2a} é t.butila
 e PG^2 é metila ou etila.

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

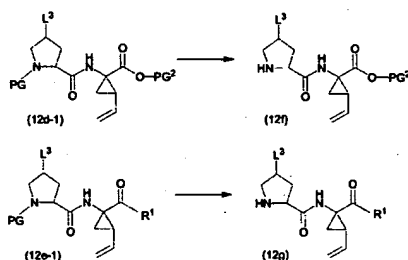
Acoplamento de blocos de construção P1 e P2

Os blocos de construção P1 e P2 são ligados empregando-se
 15 uma reação de formação de amida seguindo os procedimentos descritos
 acima. O bloco de construção P1 pode ter um grupo protetor de carboxila
 PG^2 (como em (12b)) ou pode anteriormente ser ligado ao grupo $P1'$ (como
 em (12c)). L^2 é um grupo protetor de N (PG), ou um grupo (b), como especi-
 ficado acima. L^3 é hidróxi, $-OPG^1$ ou um grupo $-W$ como especificado acima.
 20 Onde em qualquer dos seguintes esquemas de reação L^3 for hidróxi, antes
 de cada etapa de reação, pode ser protegido como um grupo $-OPG^1$ e, se
 desejado, subsequente desprotegido outra vez uma função de hidróxi
 livre. Similarmente como descrito acima, a função de hidróxi pode ser con-
 vertida a um grupo $-W$.



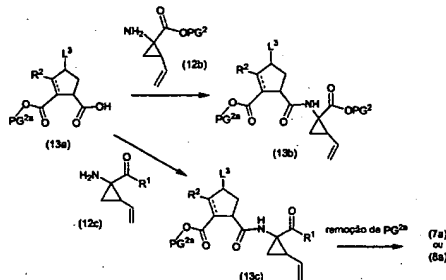
No procedimento do esquema acima, um aminoácido de ciclopropila (12b) ou (12c) é acoplado à função de ácido do bloco de construção P2 (12a) com a formação de uma ligação de amida, seguindo os procedimentos descritos acima. Intermediários (12d) ou (12e) são obtidos. Onde no último L^2 é um grupo (b), os produtos resultantes são seqüências P3-P2-P1 abrangendo alguns dos intermediários (11c) ou (11d) no esquema de reação prévio. A remoção do grupo protetor de ácido em (12d), empregando-se as condições apropriadas para o grupo protetor empregado, seguido por acoplamento com uma amina $H_2N-SO_2R^{12}$ (2b) ou com HOR^{11} (2c) como descrito acima, novamente produz os intermediários (12e), em que $-COR^1$ é amida ou grupos de éster. Onde L^2 é um grupo protetor de N, pode ser removido produzindo intermediários (5a) ou (6a). Em uma modalidade, PG nesta reação é um grupo BOC e PG^2 é metila ou etila. Onde adicionalmente L^3 for hidróxi, o material de partida (12a) é Boc-L-hidroxiprolina. Em uma modalidade particular, PG é BOC, PG^2 é metila ou etila e L^3 é -W.

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

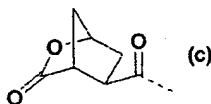


Em uma modalidade, o grupo L^3 nos esquemas acima representa um grupo $-OPG^1$ que pode ser introduzido em um material de partida (12a) em que L^3 é hidróxi. Neste exemplo PG^1 é escolhido tal que é seletivamente clivável para grupo L^2 sendo PG.

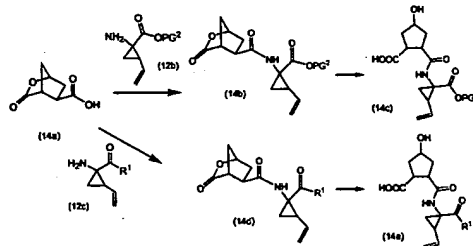
De uma maneira similar, blocos de construção P2 em que X é C, que são derivados de ciclopentano ou ciclopenteno, podem ser ligados a blocos de construção P1 como esboçado no seguinte esquema em que R^1 , R^2 , L^3 , PG^2 e PG^{2a} são grupos protetores de carboxila. PG^{2a} tipicamente é escolhido tal que é seletivamente clivável para grupo PG^2 . A remoção do grupo PG^{2a} em (13c) produz 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 suportando R^2 são ligados por uma ligação simples (P2 sendo uma porção de ciclopentano), PG^{2a} e L^3 tomados juntos formam uma ligação e o bloco de construção P2 é representado pela fórmula:



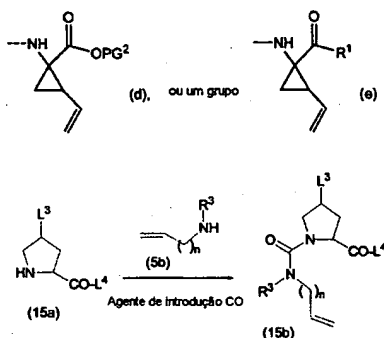
Ácido bicíclico (14a) é reagido com (12b) ou (12c) similar como descrito acima para (14b) e (14c) respectivamente, em que a lactona é aberta para produzir intermediários (14c) e (14e). As lactonas podem ser abertas empregando-se procedimentos de hidrólise de éster, por exemplo, empregando-se as condições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



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

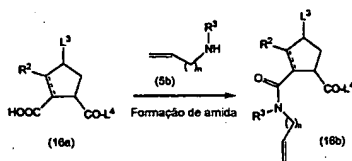
Acoplamento de blocos de construção P3 e P2

- Para blocos de construção P2 que tem uma porção de pirrolidina, os blocos de construção P3 e P2 ou P3 e P2-P1 são ligados empregando uma reação de formação de carbamato seguindo os procedimentos descritos acima para o acoplamento de (5a) ou (6a) com (5b). Um procedimento
- 5 geral para acoplar blocos de P2 tendo uma porção de pirrolidina é representada no seguinte esquema de reação em que L^3 é como especificado acima e L^4 é um grupo $-O-PG^2$, um grupo



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

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



- As reações nos dois esquemas acima são conduzidas empregando os mesmos procedimentos como descrito acima para as reações de
- 20 (5a), (7a) ou (8a) com (5b) e em particular as reações acima em que L^4 é um grupo (d) ou (c) correspondem as reações de (5a), (7a) ou (8a) com (5b), descrito acima.

- Os blocos de construção P1, P1', P2 e P3 empregados na preparação dos compostos da fórmula (I) podem ser preparados a partir de intermediários conhecidos na técnica. Várias de tais síntesis são descritas em
- 25 seguida em mais detalhes.

Os blocos de construção individuais podem ser preparados e subsequentemente acoplados juntos ou alternativamente, precursores dos blocos de construção podem ser acoplados juntos e modificados em um último estágio a composição molecular desejada.

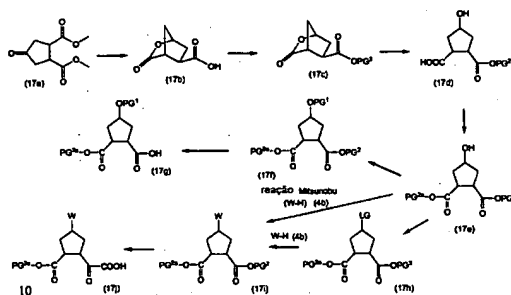
- 5 As funcionalidades em cada dos blocos de construção podem ser protegidos para evitar reações colaterais.

Síntese de blocos de construção P2

Os blocos de construção P2 que contém uma porção de pirrolidina, ciclopentano ou um ciclopenteno substituída com um grupo -W.

- 10 Blocos de ligação de P2 contendo uma porção de pirrolidina podem ser derivados de hidróxi prolina comercialmente disponível.

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



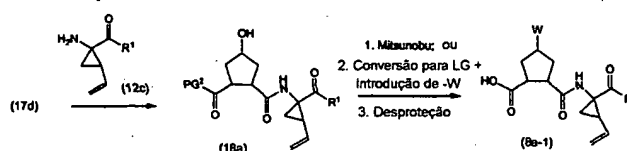
- 15 O ácido bicíclico (17b) pode ser preparado, por exemplo, a partir de 3,4-bis(metoxycarbonil)-ciclopentanona (17a), como descrito por Rosenquist e outros em Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Uma primeira etapa neste procedimento envolve a redução do grupo ceto com um agente de redução semelhante a boroidreto de sódio em um solvente tal como metanol, seguido por hidrólise dos ésteres e finalmente fechamento de anel para a lactona bicíclica (17b) empregando-se procedimentos de formação de lactona, em particular empregando-se anidrido acético na presença de uma base fraca tal como piridina. A funcionalidade de ácido carboxílico em (17b) pode em seguida ser protegida introduzindo-se um grupo protetor de carboxila apropriado, tal como um grupo PG², que é como especificado acima, desse modo fornecendo éster bicíclico (17c). O grupo PG² em particular é ácido lábil tal como um grupo t.butila e é introduzido, por exemplo, por trata-
- 20
- 25

mento com isobuteno na presença de um ácido de Lewis ou com dicarbonato de di-*terc*-butila na presença de uma base tal como uma amina terciária semelhante a dimetilamino-piridina ou trietilamina em um solvente semelhante a diclorometano. Abertura de lactona de (17c) empregando-se condições de reação descritas acima, em particular, com hidróxido de lítio, produz o ácido (17d), que pode também ser empregado acoplado-se reações com blocos de construção P1. O ácido livre em (17d) pode da mesma forma ser protegido, preferivelmente com um grupo protetor de ácido PG^{2a} que é seletivamente clivável para PG², e a função de hidróxi pode ser convertida a um grupo -OPG¹ ou a um grupo -W. Os intermediários (17c) podem ser convertidos a intermediários (17i) introduzindo-se um grupo W empregando-se uma reação de Mitsunobu. Alternativamente, a funcionalidade de álcool em (17e) pode ser convertida a um grupo de saída e os intermediários resultantes (17h) podem ser reagidos com um reagente (4b) em intermediários (17i). Os produtos obtidos em remoção do grupo PG² são intermediários (17g) e (17j) que correspondem a intermediários (13a) ou (16a) especificados acima.

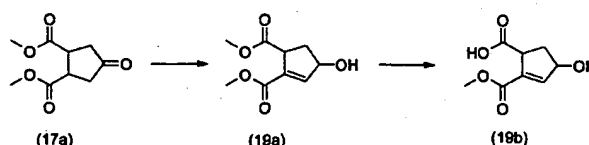
Intermediários com estereoquímica específica podem ser preparados solucionando-se os intermediários na seqüência de reação anterior. Por exemplo, (17b) pode ser solucionado seguindo procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo, por ação de forma de sal com uma base opticamente ativa ou por cromatografia quiral, e os estereoisômeros resultantes podem ser processados também como descrito acima. Os grupos OH e COOH em (17d) estão na posição *cis*. Análogos de *trans* podem ser preparados invertendo-se a estereoquímica no carbono suportando a função de OH empregando-se reagentes específicos nas reações introduzindo OPG¹ ou W que inverte a estereoquímica, tal como, por exemplo, aplicando-se uma reação de Mitsunobu.

Em uma modalidade, os intermediários (17d) são acoplados a blocos de P1 (12b) ou (12c), cujas reações de acoplamento correspondem à acoplamento de (13a) ou (16a) com os mesmos blocos de P1, empregando-se as mesmas condições. A introdução subsequente de um substituinte de W como descrito acima, seguido por remoção do grupo protetor de ácido

PG² produz intermediários (8a-1), que são uma sub-classe dos intermediários (7a), ou parte dos intermediários (16a). Os produtos de reação da remoção de PG² podem ser também acoplados a um bloco de construção P3. Em uma modalidade PG² em (17d) é t.butila que pode ser removida sob condições ácidas, por exemplo, com ácido trifluoroacético.

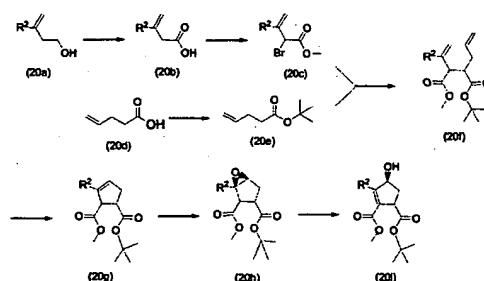


Um bloco de construção P2 insaturado, isto é um anel de ciclopenteno, pode ser preparado como ilustrado no esquema abaixo.



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

Um bloco de construção P2 insaturado em que R² pode da mesma forma ser diferente de hidrogênio, pode ser preparado como mostrado no esquema abaixo.



A oxidação de 3-metil-3-buten -1-ol comercialmente disponível (20a), em particular por um agente de oxidação semelhante a clorocromato de piridínio, produz (20b), que é convertido ao éster de metila correspondente por exemplo por tratamento com cloreto de acetila em metanol, seguido

por uma reação de brominação com brometo produzindo o éster de α -bromo (20c). O último pode em seguida ser condensado com o éster de alquenila (20e), obtido a partir de (20d) por uma reação de formação de éster. O éster em (20e) preferivelmente é um éster de t.butila que pode ser preparado a

5 partir do ácido comercialmente disponível correspondente (20d), por exemplo por tratamento com dicarbonato de di-*terc*-butila na presença de uma base semelhante a dimetilaminopiridina. O intermediário (20e) é tratado com uma base tal como amida de diisopropila de lítio em um solvente semelhante a tetraidrofurano, e reagido com (20c) para produzir o diéster de alquenila

10 (20f). A ciclização de (20f) por uma reação de metátese de olefina, realizada como descrito acima, fornece derivado de ciclopenteno (20g). A epoxidação estereosseletiva de (20g) pode ser realizada empregando-se o método de epoxidação assimétrica de Jacobsen para obter epóxido (20h). Finalmente, uma reação de abertura de epóxido sob condições básicas, por exemplo por

15 adição de uma base, em particular DBN (1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno), produz o álcool (20i). Opcionalmente, a ligação dupla no intermediário (20i) pode ser reduzida, por exemplo por hidrogenação catalítica empregando-se um catalisador semelhante a paládio em carbono, produzindo o composto de ciclo-

20 pentano correspondente. O éster de t.butila pode ser removido ao ácido correspondente, que subsequente é acoplado a um bloco de construção P1.

O grupo W 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 para

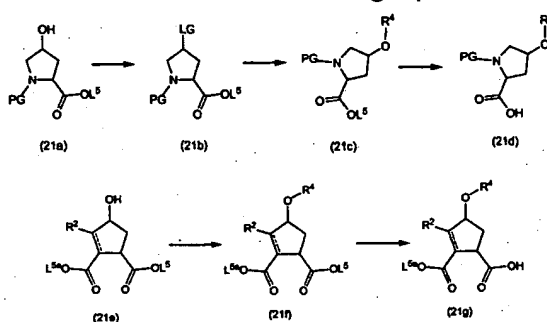
primeiro introduzir o grupo -W aos referidos anéis e subsequente adicionar os outros blocos de construção desejados, isto é P1 (opcionalmente

25 com a cauda P1') e P3, seguido pela formação de macrociclo. Outra abordagem é acoplar os blocos de construção P2, suportando nenhum substituinte de -W, com cada P1 e P3, e adicionar o grupo -W antes ou depois da formação de macrociclo. No último procedimento, as porções de P2 têm um grupo

30 hidróxi, que pode ser protegido por um grupo protetor de hidróxi PG¹.

Grupos W podem ser introduzidos em blocos de construção P2 convertendo-se intermediários substituídos por hidróxi (21a) ou (21b) e rea-

gindo-se o último com intermediários (4b) como descrito acima para a síntese de (I) a partir de (4a). Estas reações são representadas nos esquemas abaixo, em que PG é um grupo protetor de N e L⁵ e L^{5a} independentemente um do outro, representam hidrogênio ou um grupo protetor de carboxila, -PG² ou -PG^{2a}. Os grupos PG, PG² e PG^{2a} são como especificado acima. Onde os grupos L⁵ e L^{5a} são PG² ou PG^{2a}, eles são escolhidos tal que cada grupo é seletivamente clivável ao outro. Por exemplo, um dentre L⁵ e L^{5a} pode ser um grupo metila ou etila e o outro um grupo benzila ou t.butila.



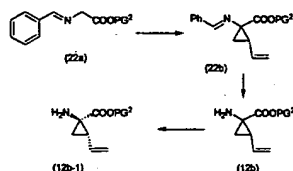
10

Em uma modalidade o grupo PG é BOC, L⁵ é hidrogênio e o material de partida (21a) é BOC-hidroxiprolina comercialmente disponível, ou qualquer outra forma estereoisomérica destes por exemplo BOC-L-hidroxiprolina, em particular o isômero trans do último. Onde L⁵ em (21c) é um grupo protetor de carboxila, pode ser removido seguindo procedimentos descritos acima a (21d). Em uma modalidade PG em (21c) é Boc e L⁵ é um éster de alquila inferior, em particular um éster de metila ou etila. A hidrólise do último éster ao ácido pode ser feita por procedimentos padrões, por exemplo hidrólise de ácido com ácido clorídrico em metanol ou com um hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, em particular com LiOH. Em outra modalidade, análogos de ciclopentano ou ciclopenteno substituído por hidróxi (21e) são convertidos a (21f), onde L⁵ e L^{5a} são PG² ou PG^{2a}, podem ser convertidos aos ácidos correspondentes (21g) por remoção do grupo PG². A remoção de PG^{2a} em (21f) leva a intermediários similares.

25 Síntese de blocos de construção P1

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

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



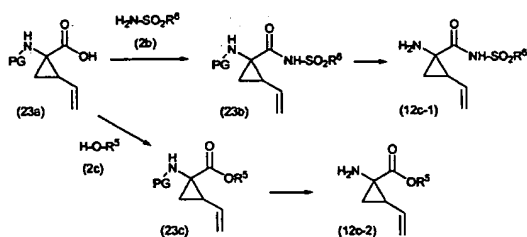
5

Tratamento de imina comercialmente disponível ou facilmente obtenível (22a) com 1,4-dialo-buteno na presença de uma base produz (22b), o qual depois da hidrólise produz aminoácido de ciclopropila (12b), tendo o substituinte de alila *syn* para o grupo carboxila. Resolução da mistura enantiomérica (12b) resulta em (12b-1). A resolução é realizada empregando-se os procedimentos conhecidos na técnica tal como separação enzimática; cristalização com um ácido quiral; ou derivatização química; ou por cromatografia de coluna quiral. Intermediários (12b) ou (12b-1) podem ser acoplados aos derivados de prolina apropriados como descrito acima.

15

Blocos de construção P1 para a preparação de compostos de acordo com a fórmula geral (I) em que R¹ é -OR¹¹ ou -NH-SO₂R¹² pode ser preparado reagindo-se aminoácidos (23a) com o álcool ou amina apropriado respectivamente sob condições padrões para a formação de amida ou éster. Aminoácidos de ciclopropila (23a) são preparados introduzindo-se um grupo protetor de N PG, e remoção de PG² e os aminoácidos (23a) são convertidos em amidas (12c-1) ou ésteres (12c-2), que são subgrupos dos intermediários (12c), como esboçado no esquema de reação seguinte, em que PG é como especificado acima.

20



25

A reação de (23a) com amina (2b) é um procedimento de formação de amida. A reação similar com (2c) é uma reação de formação de éster.

ter. Ambas podem ser realizadas seguindo os procedimentos descritos acima. Esta reação produz intermediários (23b) ou (23c) dos quais o grupo de proteção de amino é removido por métodos padrões tais como aqueles descritos acima. Isto, por sua vez, resulta no intermediário desejado (12c-1).

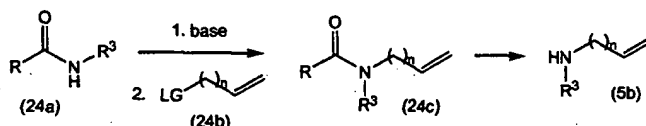
- 5 Materiais de partida (23a) podem ser preparados a partir dos intermediários mencionados acima (12b) introduzindo-se primeiro um grupo de proteção de N PG e remoção subsequente do grupo PG².

- Em uma modalidade, a reação (23a) com (2b) é feita por tratamento do aminoácido com um agente de acoplamento, por exemplo, N,N'-carbonildiimidazol (CDI) ou similares, em um solvente semelhante a THF
10 seguido por reação com (2b) na presença de uma base tal como 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU). Alternativamente, o aminoácido pode ser tratado com (2b) na presença de uma base semelhante a diisopropiletilamina seguida por tratamento com um agente de acoplamento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio (comercialmente
15 disponível como PyBOP®) para realizar a introdução do grupo sulfonamida.

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

20 Síntese dos blocos de construção P3

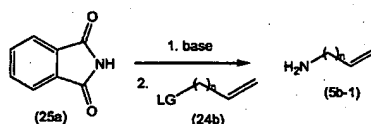
- Os blocos de construção P3 estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com metodologias conhecidas por alguém versado na técnica. Uma destas metodologias é mostrada no esquema abaixo e usa aminas monoaciladas, tal como trifluoroacetamida ou uma
25 amina Boc-protetida.



- No esquema acima, R juntamente com o grupo CO forma um grupo N-protetor, 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.
30

5

15



No esquema acima, n é como definido acima.

20

25

30

5 plo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilidroperóxidos, por exemplo, hidro-peróxido de *terc*-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano e misturas de tais solventes.

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

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

Em um outro aspecto, a presente invenção relaciona uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente

eficaz de um composto da fórmula (I) como especificado aqui, ou um composto de quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) como especificado aqui, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Uma quantidade terapeuticamente eficaz neste contexto é uma quantidade suficiente para

5 profilaticamente agir contra, para estabilizar ou reduzir a infecção virótica, e em particular infecção virótica por HCV, em indivíduos infectados ou indivíduos estando em risco de ser infectados. Em ainda um outro aspecto, esta invenção refere-se a um processo de preparar uma composição farmacêutica como especificado aqui, que compreende misturar intimamente um veículo

10 lo farmaceuticamente aceitável com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), como especificado aqui, ou de um composto de quaisquer dos subgrupos de compostos da fórmula (I) como especificado aqui.

Portanto, os compostos da presente invenção ou qualquer sub-

15 grupo destes podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas, pode ser citadas todas as composições normalmente empregadas para fármacos sistemicamente administrados. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcional-

20 mente em forma de sal de adição ou complexo de metal, como o ingrediente ativo é combinada em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas que dependem da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, particularmente, para administração oralmente, retalmente, percuta-

25 neamente ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem oral, quaisquer dos meios farmacêuticos habituais podem ser empregados tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais tais como

30 suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por

causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de unidade de dosagem oral mais vantajosas, caso em que os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo compreenderá normalmente água estéril, pelo menos em grande parte, entretanto outros ingredientes, por exemplo, para ajudar a solubilidade, podem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e de glicose. Suspensões injetáveis podem da mesma forma ser preparadas caso em que veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Da mesma forma incluídos são preparações de forma sólida que são pretendidas ser convertidas, logo antes do uso, para preparações de forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de realce de penetração e/ou um agente de umectação adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, cujos aditivos não introduzem um efeito danoso significativo na pele.

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

Desse modo, a presente invenção da mesma forma fornece uma composição farmacêutica adaptada para administração por inalação ou insuflação através da boca que compreende um composto da fórmula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável. Preferivelmente, os compostos da presente invenção são administrados por inalação de uma solução em doses nebulizadas ou aerossolizadas.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuti-

cas acima mencionadas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária quando aqui empregada refere-se às unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade
5 predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, supositórios, pacotes de pó, pastilhas, soluções injetáveis ou suspensões e similares, e múltiplos se-
10 gregados destes.

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

A atividade antivirótica *in vitro* contra HCV dos compostos da fórmula (I) foi testada em um sistema de réplicon de HCV celular com base em Lohmann e outros (1999) *Science* 285:110-113, com as outras modifica-
30 ções descritas por Krieger e outros (2001) *Journal of Virology* 75: 4614-4624, que é também exemplificada na seção de exemplos. Este modelo, enquanto não um modelo de infecção completo para HCV, é aceitado amplamente

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

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

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

A presente invenção da mesma forma refere-se ao uso dos presentes compostos ou qualquer subgrupo destes na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecções viróticas, particularmente infecção por HCV.

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

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

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

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

Inibidores de HCV protease (inibidores de NS2-NS3 e inibidores de NS3-NS4A) incluem, porém não são limitados aos compostos de WO02/18369 (veja, por exemplo, pág 273, linhas 9-22 e pág. 274, linha 4 na pág. 276, linha 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034,
30 e SCH-6. Outros agentes que podem ser empregados são aqueles descritos em WO98/17679, WO00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO 2005073195 (Me-

divir) e agentes estruturalmente similares.

Inibidores de outros alvos no ciclo de vida de HCV, incluindo NS3 helicase; inibidores de metaloprotease; inibidores de oligonucleotídeo anti-sentido, tal como ISIS-14803, AVI-4065 e similares; siRNA's tal como SIRPLEX-140-N e similares; RNA em grampo de cabelo curto codificado por vetor (shRNA); DNazimas; ribozimas específicas de HCV tal como heptazima, RPI.13919 e similares; inibidores de entrada tal como HepeX-C, HuMax-HepC e similares; inibidores de alfa glicosidase tais como celgosivir, UT-231B e similares; KPE-02003002; e BIVN 401.

10 Agentes imunomoduladores incluem, porém não são limitados a; compostos de isoforma de interferon recombinante e natural, incluindo α -interferon, β -interferon, γ -interferon, ω -Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® e similares; compostos de interferon derivatizado (peguilado) por polietileno glicol, tais como PEG interferon- α -2a (Pegasys®), PEG interferon- α -2b (PEG-Intron®), IFN- α -con1 pe-
15 guilado e similares; formulações de longa ação e derivatizações de compostos de interferon tais como a interferon fundido por albumina albuferon α e similares; compostos que estimulam a síntese de interferon em células, tais como resiquimod e similares; interleucinas; compostos que realçam o desenvolvimento de resposta de célula T auxiliares tipo 1, tais como SCV-07 e
20 similares; agonistas de receptor tipo TOLL tal como CpG-10101 (actilon), isatoribina e similares; timosina α -1; ANA-245; a ANA-246; dicloridrato de histamina; propagermânio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticorpos, tais como civacir, XTL-6865 e similares; e vacinas profiláticas e terapêuticas tais como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 e similares.
25

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

VX-944); ou combinações de quaisquer dos acima.

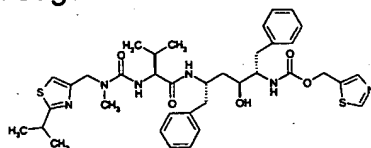
Desse modo, para combater ou tratar infecções por HCV, os compostos da fórmula (I) podem ser co-administrados em combinação com por exemplo, interferon- α (IFN- α), interferon- α peguilado e/ou ribavirina, bem como terapêuticas baseados em anticorpos alvejados contra epítomos de HCV, RNA interferente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

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

Em ainda outro aspecto são fornecidas combinações de um composto da fórmula (I) como especificado aqui e um composto anti-HIV. O último preferivelmente é aqueles inibidores de HIV que têm um efeito positivo no metabolismo de fármaco e/ou farmacocinéticas que melhoram a biodisponibilidade. Um exemplo de um tal inibidor de HIV é ritonavir.

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

O composto ritonavir, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e métodos para sua preparação são descritos em WO 94/14436. Para formas de dosagem preferidas de ritonavir, veja US 6.037.157, e os documentos citados nisso: US 5.484.801, US 08/402,690, e WO 95/07696 e WO 95/09614. Ritonavir tem a seguinte fórmula:



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

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

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

Em uma modalidade da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em particular, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende (a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de NS3/4a protease de HCV da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, (b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e (c) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Opcionalmente, a composição farmacêutica também compreende um agente adicional selecionado a partir de um inibidor HCV polimerase, um inibidor de HCV protease, um inibidor de

outro alvo no ciclo de vida de HCV, e agente imunomodulador, um agente antivirótico, e combinações destes.

As composições podem ser formuladas em formas de dosagem farmacêutica adequadas tais como as formas de dosagem descritas acima.

- 5 Cada um dos ingredientes ativos pode ser formulado separadamente e as formulações podem ser co-administradas ou uma formulação que contém ambos e se desejado outros ingredientes ativos podem ser fornecidos.

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

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

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

- Em uma modalidade, a combinação da presente invenção con-
30 têm uma quantidade de ritonavir, ou um sal farmacêuticamente deste, que é suficiente para melhorar clinicamente a biodisponibilidade do inibidor de NS3/4a protease de HCV fórmula (I) relativo à biodisponibilidade quando o

referido inibidor de NS3/4a protease de HCV da fórmula (I) é administrado sozinho.

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

10 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 de tal melhoria uma combinação como definida aqui, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de cada componente da referida combinação.

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

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

A biodisponibilidade é definida como a fração de circulação sistêmica de alcance de dose administrada, $t_{1/2}$ representa a meia vida ou tempo levado para a concentração de plasma cair para a metade de seu valor original. C_{ss} é a concentração em estado fixo, isto é, a concentração em que a taxa de consumo de fármaco se iguala a taxa de eliminação. $C_{\min}$ é definida como a concentração mais baixa (mínima) medida durante o intervalo da dosagem. $C_{\max}$, representa a concentração mais alta (máxima) medida durante o intervalo de dosagem. AUC é definida como a área sob curva de concentração-tempo de plasma durante um período definido de tempo.

25
30

As combinações desta invenção podem ser administradas a humanos em faixas de dosagem específicas para cada componente compreendido nas referidas combinações. Os componentes compreendidos nas referidas combinações podem ser administrados juntos ou separadamente.

- 5 Os inibidores de NS3/4a protease da fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste, e ritonavir ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster deste, podem ter níveis de dosagem da ordem de 0,02 a 5,0 gramas por dia.

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

- O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" quando empregado aqui significa que a quantidade do composto ativo ou componente ou agente farmacêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal em um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo buscado, na luz da presente invenção, por um investigador, veterinário, doutor médico ou outro clínico,

que inclui alívio dos sintomas da doença a ser tratada. Visto que a presente invenção refere-se às combinações que compreendem dois ou mais agentes, a "quantidade terapeuticamente eficaz" é aquela quantidade dos agentes tomadas juntas de forma que o efeito combinado elicie a resposta biológica ou medicinal desejada. Por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição que compreende (a) o composto da fórmula (I) e (b) ritonavir, seria a quantidade do composto da fórmula (I) e a quantidade de ritonavir que quando tomada junta tem um efeito combinado que é terapeuticamente eficaz.

10 Em geral, é considerado que uma quantidade diária eficaz antivirótica seria de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, mais preferivelmente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose requerida como uma, duas, três, quatro ou mais subdoses em intervalos apropriados ao longo do dia. As referidas subdoses podem ser formuladas como formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo 1 a 15 1000 mg, e em particular 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

 A dosagem exata e frequência de administração dependem do composto particular da fórmula (I) empregado, da condição particular a ser tratada, da gravidade da condição a ser tratada, da idade, peso, sexo, extensão do distúrbio e condição física geral do paciente particular bem como outro medicamento que o indivíduo possa estar tomando, como é bem conhecido por aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que a referida quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. As faixas de 20 quantidade diária eficazes mencionadas aqui anteriormente são, portanto, apenas normas.

 De acordo com uma modalidade, o inibidor de NS3/4a protease de HCV da fórmula (I) e ritonavir podem ser co-administrados uma ou duas 30 vezes por dia, preferivelmente oralmente, em que a quantidade dos compostos da fórmula (I) por dose é de cerca de 1 a cerca de 2500 mg, e a quanti-

- dade de ritonavir por dose é de 1 a cerca de 2500 mg. Em outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 50 a cerca de 1500 mg do composto da fórmula (I) e de cerca de 50 a cerca de 1500 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade,
- 5 as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 100 a cerca de 1000 mg do composto da fórmula (I) e de cerca de 100 a cerca de 800 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 150 a cerca de 800 mg do composto da fórmula
- 10 (I) e de cerca de 100 a cerca de 600 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 200 a cerca de 600 mg do composto da fórmula (I) e de cerca de 100 a cerca de 400 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou
- 15 duas vezes diárias são de cerca de 200 a cerca de 600 mg do composto da fórmula (I) e de cerca de 20 a cerca de 300 mg de ritonavir. Em ainda outra modalidade, as quantidades por dose para co-administração de uma vez ou duas vezes diárias são de cerca de 100 a cerca de 400 mg do composto da fórmula (I) e de cerca de 40 a cerca de 100 mg de ritonavir.
- 20 Combinações exemplares do composto da fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosagem de uma vez ou duas vezes diárias incluem 50/100, 100/100, 150/100, 200/100, 250/100, 300/100, 350/100, 400/100, 450/100, 50/133, 100/133, 150/133, 200/133, 250/133, 300/133, 50/150, 100/150, 150/150, 200/150, 250/150, 50/200, 100/200, 150/200, 200/200, 250/200,
- 25 300/200, 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 da fórmula (I)
- 30 (mg)/ritonavir (mg) para dosagem de uma vez ou duas vezes diárias incluem 1200/400, 800/400, 600/400, 400/200, 600/200, 600/100, 500/100, 400/50, 300/50, e 200/50.

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

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

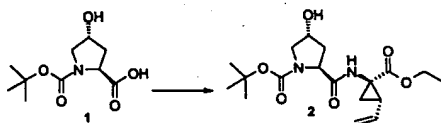
Os compostos e combinações da presente invenção podem ser empregados em ensaios de alvo-analisado de alto rendimento tais como aqueles para medir a eficácia da referida combinação no tratamento do HCV.

Exemplos

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

Exemplo 1: Preparação de ácido 17-(5-feniltetrazol-2-il)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-triazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (9).

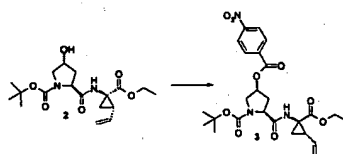
Etapas A



Hidroxiprolina Boc-protégida 1 (4,0 g, 17,3 mmols), HATU (6,9 g, 18,2 mmols) e o éster de etila de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico (3,5 g, 18,3 mmols) foram dissolvidos em DMF (60 mL) e resfriados a 0°C em banho de

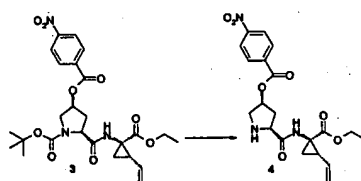
gelo. Em seguida, DIPEA (6,0 mL) foi adicionado. O banho de gelo foi removido e a mistura foi deixada em temperatura ambiente durante 12 horas. Diclorometano foi em seguida adicionado e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso, ácido cítrico, água, salmoura e secada (Na_2SO_4). A purificação por cromatografia *instantânea* (éter de gradiente para éter/metanol, 93:7) produziu 6,13 g (96%) do produto 2 alvo como um óleo.

Etapa B



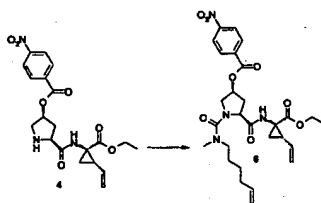
Composto 2 (6,13 g, 16,6 mmols), ácido 4-nitrobenzóico (4,17 g, 25 mmols) e PPh_3 (6,55 g, 25 mmols) foi dissolvido em THF (130 mL). A solução foi resfriada a 0°C e DIAD (5,1 g, 25 mmols) foi adicionado lentamente. O resfriamento foi em seguida removido e a mistura foi deixada em condição ambiente durante 12 horas. Carbonato de hidrogênio de sódio aquoso (60 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com diclorometano, secada (Na_2SO_4) e evaporada. A purificação por cromatografia *instantânea* (gradiente pentano/éter, 2:1 para pentano/éter/metanol, 30:68:2) forneceu 6,2 g (72%) do produto 3 desejado: $m/z = 518 (\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa C



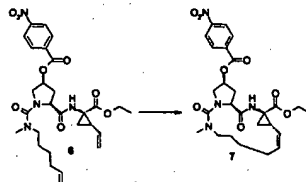
O Composto 3 (6,2 g, 12 mmols) foi dissolvido em uma mistura gelada de ácido trifluoroacético 33% em diclorometano. O banho de gelo foi em seguida removido e a mistura foi deixada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. O solvente foi evaporado, e em seguida o resíduo foi dividido entre 0,25 M de carbonato de sódio e diclorometano, secado (Na_2SO_4) e evaporado para produzir 4,8 g (95%) do produto 4 designado como um pó amarelado: $m/z = 418 (\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa D



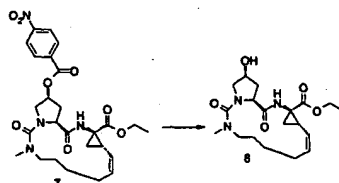
Uma colher de sopa de bicarbonato de sódio foi adicionada a uma solução de 4 (4,5 g, 10,8 mmols) em THF (160 mL). Em seguida, fosgênio (11,3 mL, 20% em tolueno) foi adicionado. A mistura foi agitada vigorosamente durante 1 hora, em seguida filtrada e redissolvida em diclorometano (160 mL). Carbonato de hidrogênio de sódio (uma colher de sopa) foi adicionado seguido pelo cloridrato de *N*-metil-*N*-hexen-5-ila (2,9 g, 21,6 mmols). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Preparação e purificação por cromatografia *instantânea* (gradiente éter para éter/metanol 97:3) produziu 5,48g (91%) do produto 6 alvo: $m/z = 557$ ($M+H$)⁺.

Etapa E



O Composto 6 (850 mg, 1,53 mmol) foi dissolvido em 1,5 L de 1,2-dicloroetano desgaseificado e secado e refluxado sob atmosfera de argônio durante 12 horas. Recuperador (MP-TMT, P/N 800470 de tecnologias de Argonauta, ½ colher de chá) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas, filtrada e concentrada por pressão reduzida. O produto bruto foi cristalizado a partir de diclorometano/*n*-hexano para produzir 600 mg (74%) do produto 7 alvo: $m/z = 529$ ($M+H$)⁺.

Etapa F

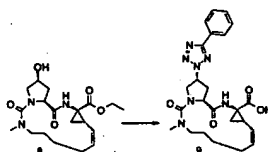


O Composto 7 (200 mg, 0,38 mmol) foi dissolvido em uma mistura de metanol/THF/água, 1:2:1, (20 mL) e resfriado em banho de gelo. Em

seguida, hidróxido de lítio (1,9 mL, 1 M em água) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada durante 4 horas a 0°C, em seguida neutralizada com ácido acético aquoso (20 mL) e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio, água, salmoura e secada (MgSO₄). A

5 purificação por cromatografia de coluna (metanol/diclorometano, 96:4) produziu 120 mg do composto **8** alvo como um pó cinzento: $m/z = 380$ (M+H)⁺.

Etapa G

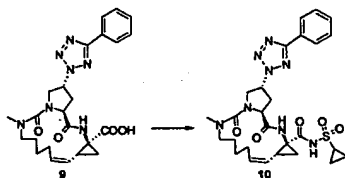


DIAD (218 µL, 1,11 mmol) é adicionado a 0°C sob atmosfera de

10 nitrogênio a uma solução de **8** (280 mg, 0,738 mmol), 5-fenil-1*H*-tetrazol (150 mg, 1,03 mmol) e trifenilfosfina (271 mg, 1,03 mmol) em THF seco (15 mL). Em seguida, a reação é aquecida até temperatura ambiente. Depois de 1,5 hora, o solvente é evaporado e o produto bruto é purificado por cromatografia de coluna *instantânea* (AcOEt/Heptano, 3:7). Este produto é redissolvido

15 em THF (15 mL) e MeOH (10 mL). Em seguida, uma solução de LiOH (200 mg) em água (3 mL) é adicionado. Depois de 48 horas, o solvente é evaporado e o resíduo dividido entre água e éter. Camada aquosa é acidificada (pH = 3) e extraída com AcOEt, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo é cristalizado a partir de éter para produzir o composto **9** alvo:

20 Exemplo 2: Preparação de *N*-[17-(5-feniltetrazol-2-il)-13-metil-2,14-dioxo-3,13,15-tetraciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**10**).



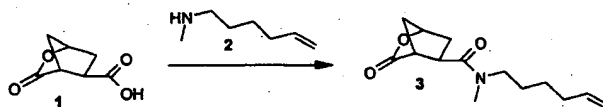
Uma mistura de **9** (50 mg, 0,104 mmol) e CDI (68 mg, 0,418

25 mmol) em THF seco (5 mL) é aquecida até o refluxo durante 2 horas sob nitrogênio. A mistura de reação é resfriada em temperatura ambiente e ciclopropilsulfonamida (101 mg, 0,836 mmol) é adicionada. Em seguida, DBU (73 mg, 0,481 mmol) é adicionado e a mistura de reação é agitada em tem-

peratura ambiente durante 1 horas, e em seguida aquecida a 55°C durante 24 horas. 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 produzir o composto alvo contaminado com a ciclopropilsulfonamida. Este material é triturado em 1,5 mL de água, filtrado, lavado com água e seco durante a noite na bomba de alto vácuo para produzir o composto alvo.

Exemplo 3: Preparação de ácido 17-(5-feniltetrazol-2-il)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**9**).

10 Etapa A



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

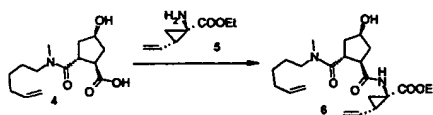
Etapa B



Uma solução de LiOH (105 mg em 4 mL de água) foi adicionada a 0°C à amida de lactona 3. Depois de 1 hora, a conversão foi concluída (H-PLC). A mistura foi acidificada em pH 2 - 3 com 1N de HCl, extraída com AcOEt, secada (MgSO₄), evaporada, co-evaporada com tolueno várias vezes, e secada durante a noite sob alto vácuo para produzir 520 mg (88%) do

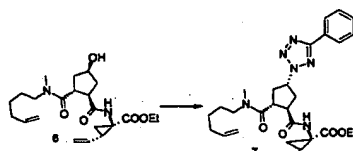
produto-alvo: $m/z = 270$ ($M+H$)⁺.

Etapa C



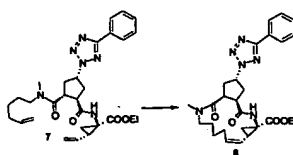
O cloridrato de éster de etila de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico (4,92 g, 31,7 mmols) e HATU (12,6 g, 33,2 mmols) foi adicionado a **4** (8,14 g, 30,2 mmols). A mistura foi resfriada em um banho de gelo sob argônio, e em seguida DMF (100 mL) e DIPEA (12,5 mL, 11,5 mmols) foram sucessivamente adicionados. Depois de 30 minutos a 0°C, a solução foi agitada em temperatura ambiente durante um adicional de 3 horas. Em seguida, a mistura de reação foi dividida entre EtOAc e água, lavada sucessivamente com 0,5 N de HCl (20 mL) e NaCl saturado (2 x 20 mL), e secada (Na₂SO₄). A purificação por cromatografia *instantânea* (AcO-Et/CH₂Cl₂/éter de Petróleo, 1 : 1 : 1) proporcionou 7,41 g (60%) do produto **6** alvo como um óleo incolor: $m/z = 407$ ($M+H$)⁺.

Etapa D



DIAD (218 µL, 1,11 mmol) foi adicionado a 0°C sob atmosfera de nitrogênio a uma solução de **6** (300 mg, 0,738 mmol), 5-fenil-1*H*-tetrazol (150 mg, 1,03 mmol) e trifenilfosfina (271 mg, 1,03 mmol) em THF seco (15 mL). Em seguida, a reação foi aquecida até temperatura ambiente. Depois de 1,5 hora, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna *instantânea* (AcOEt/Heptano, 3:7) para produzir 142 mg (43%) do produto **7** alvo: $m/z = 535$ ($M+H$)⁺.

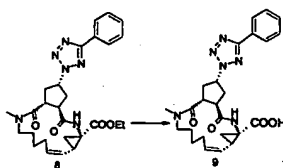
Etapa E



Uma solução de **7** (175 mg, 0,33 mmol) e catalisador de Hovey-

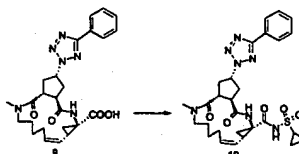
da-Grubbs 1^a. geração (39 mg, 0,066 mmol) em 1,2-dicloroetano secado e degaseificado (200 mL) foi aquecida a 70°C sob nitrogênio durante 12 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em sílica-gel (éter de Petróleo/CH₂Cl₂/Et₂O; 3:1:1) para produzir 83 mg (50%) do produto-alvo: $m/z = 507 (M+H)^+$.

Etapa F



Uma solução de LiOH (200 mg) em água (3 mL) foi adicionada a uma solução agitada de **8** em THF (15 mL) e MeOH (10 mL). Depois de 48 horas, o solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre água e éter. A camada aquosa foi acidificada (pH = 3) e extraída com AcOEt, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi cristalizado a partir de éter para produzir 68 mg (87%) do composto **9** alvo: $m/z = 479 (M+H)^+$.

Exemplo 4: Preparação de *N*-[17-(5-feniltetrazol-2-il)-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**10**).

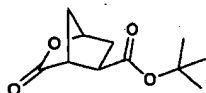


Uma mistura de **9** (50 mg, 0,104 mmol) e CDI (68 mg, 0,418 mmol) em THF seco (5 mL) foi aquecida em refluxo durante 2 horas sob nitrogênio. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e ciclopropilsulfonamida (101 mg, 0,836 mmol) foi adicionada. Em seguida, DBU (73 mg, 0,481 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 horas, e em seguida aquecida a 55°C durante 24 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo dividido entre AcOEt e água ácida (pH = 3). O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (AcOEt/CH₂Cl₂/éter de Petróleo, 1:1:1). O resíduo foi cristalizado em Et₂O, filtrado para produzir o composto alvo contaminado com a ciclopropilsulfonamida. Este material foi triturado em 1,5 mL de água, filtrado, lavado

com água e secado durante a noite na bomba de alto vácuo para produzir 28 mg (46%) do composto alvo como um pó branco: $m/z = 582 (M+H)^+$.

Exemplo 5

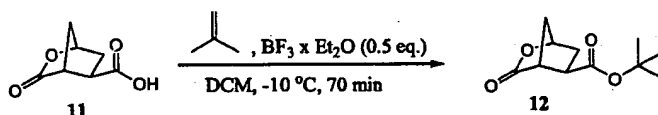
Síntese de éster de *terc*-butila de ácido 3-Oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico



DMAP (14 mg, 0,115 mmol) e BoC_2O (252 mg, 1,44 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de **11** (180 mg, 1,15 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 sob atmosfera de argônio inerte a 0°C . A reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna *instantânea* (gradiente tolueno/acetato de etila 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1), o que produziu o composto título (124 mg, 51%) como cristais brancos.

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

Método alternativo para a preparação do composto **12**



O Composto **11** (13,9 g, 89 mmols) foi dissolvido em diclorometano (200 ml) e em seguida resfriado a aproximadamente -10°C sob nitrogênio. Isobutileno foi em seguida borbulhado na solução até que o volume total tivesse aumentado para aproximadamente 250 ml o que produziu uma "solução turva". $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (5,6 ml, 44,5 mmols, 0,5 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi mantida em aproximadamente -10°C sob nitrogênio. Depois de 10 minutos, uma solução clara foi obtida. A reação foi monitorada por TLC (EtOAc-tolueno 3:2 acidificada com algumas gotas de ácido acético e hexano-EtOAc 4:1, manchando com solução de permanganato básica). Em 70 minutos apenas traços do composto **11** permaneceram e NaHCO_3 aquoso saturado (200 ml) foi adicionado à mistura de reação que foi em se-

guida agitada vigorosamente durante 10 minutos. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (3 x 200 ml) e salmoura (1 x 150 ml), em seguida secada com sulfito de sódio, filtrada e concentrada em um óleo que contém gotas pequenas. Em adição de hexano ao resíduo o produto colidiu. Adição de mais hexano e aquecendo em refluxo produziu uma solução clara da qual o produto cristalizou. Os cristais foram coletados por filtração e foram lavados com hexano (rt), em seguida secados a ar durante 72 horas produzindo agulhas incolores (12,45 g, 58,7 mmols, 66% de primeira colheita).

Exemplo 6: Atividade de compostos da fórmula (I)

10 Ensaio de Réplicon

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

20 O ensaio utilizou a linhagem celular estavelmente transfectada Huh-7 luc/neo (em seguida referido como Huh-Luc). Estas linhagens celulares abrigam um RNA que codifica uma construção de expressão bicistrônica compreendendo o regiões de NS3-NS5B tipo silvestre de HCV tipo 1b traduzido a partir de um Sítio de Entrada de Ribossoma Interno (IRES) de vírus de encefalomiocardite (EMCV), precedido por uma porção repórter (FfL-luciferase), e uma porção de marcador selecionável (neo^R , fosfotransferase de neomicina). A construção é limitada por NTRs 5' e 3' (regiões não-traduzidas) de HCV tipo 1b. Cultura continuada das células de réplicon na presença de G418 (neo^R) é dependente na replicação do RNA de HCV. As
25 células de réplicon estavelmente transfectadas que expressam RNA de HCV, que reproduz autonomamente em níveis altos, codificando luciferase
30 *inter alia*, são empregados para avaliar os compostos antiviróticos.

As células de réplicon foram revestidas em placas de 384 cavidades na presença do teste e compostos de controle que foram adicionados em várias concentrações. Seguindo uma incubação de três dias, replicação de HCV foi medida ensaiando-se a atividade de luciferase (empregando reagentes e substratos de ensaio de luciferase padrões e um imageador de microplaca de ultraHTS Perkin Elmer ViewLux™). Células de réplicon nas culturas de controle têm expressão de luciferase alta na ausência de qualquer inibidor. A atividade inibitória do composto em atividade de luciferase foi monitorada nas células de Huh-Luc, habilitando uma curva de resposta de dose para cada composto teste. Valores de EC50 foram em seguida calculados, cujo valor representa a quantidade do composto requerido para diminuir por 50% o nível de atividade de luciferase detectada, ou mais especificamente, a capacidade do RNA de réplicon de HCV geneticamente ligado reproduzir.

Ensaio de inibição

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

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

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

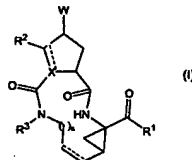
da a 3,3%. A taxa de hidrólise foi corrigida para efeitos de filtro internos de acordo com procedimentos publicados. [Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267 331-335]. Valores de K_i foram calculados por análise de regressão não lineares (GraFit, Software de Eritacus, Staines, MX, UK), empregando-se um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

Os seguintes compostos da tabela 1 listam que foram preparados de acordo com qualquer um dos exemplos acima. As atividades dos compostos testados são da mesma forma descritas na Tabela 1.

Nº. do Composto	Nº. do Exemplo	EC_{50} (μM) Ensaio de réplicon	K_i (nM) Ensaio Enzimático
9	Exemplo 3	> 10	> 1000
10	Exemplo 4	3,427	30

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula



um *N*-óxido, sal, ou estereoisômero dos mesmos, em que cada linha tracejada (representada por -----) representa uma ligação dupla opcional;

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

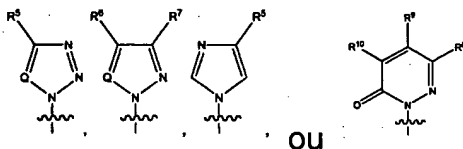
R¹ é -OR¹¹, -NH-SO₂R¹²;

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

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

n é 3, 4, 5, ou 6;

W é um heterociclo da fórmula



Q é N ou CR⁴;

R⁴ é hidrogênio; fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila;

R⁵ é fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila;

um dentre R⁶, R⁷ é fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila; enquanto o outro dentre R⁶, R⁷ é hidrogênio; fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila;

um dentre R⁸, R⁹, R¹⁰ é fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila; enquanto os outros dois dentre R⁸, R⁹, R¹⁰ independentemente

são hidrogênio; fenila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila ou com C₁₋₆alcóxi; tiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou piridila;

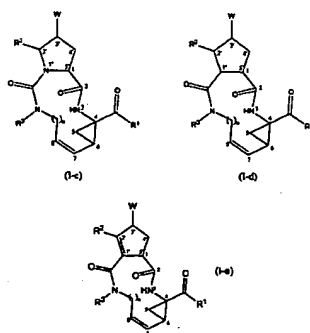
R¹¹ é hidrogênio; arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het;

R¹² é arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het;

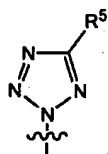
cada arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polialoC₁₋₆alquila, polialoC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquil-piperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila; e

cada Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e sendo opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polialoC₁₋₆alquila, polialoC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquil-piperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; em que a morfolinila e grupos piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila.

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

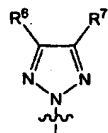


3. Composto de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 - 2, em que W é



5 e R⁵ é fenila, 3-metoxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 4-etoxifenila, 4-propoxifenila, 4-butoxifenila, 2-piridila, 3-piridila, ou 4-piridila.

4. Composto de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 - 2, em que W é



10 em que R⁶ é fenila, m-metoxifenila, 2-piridila, 3-piridila, ou 2-tiazolila; e R⁷ é fenila, p-metoxifenila, ou 4-etoxifenila.

5. Composto de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 - 4, em que

15 (a) R¹ é -OR¹¹, em que R¹¹ é C₁₋₆alquila ou hidrogênio; ou
(b) R¹ é -NHS(=O)₂R¹², em que R¹² é metila, ciclopropila, ou fenila.

6. Composto de acordo com quaisquer dentre as reivindicações 1 - 5 diferente de um N-óxido, ou sal.

7. Combinação compreendendo

20 (a) um composto como definido em qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 6 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; e
(b) ritonavir, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

8. Composição farmacêutica compreendendo um veículo, e como ingrediente ativo uma quantidade anti-viralmente eficaz de um composto

como definido em qualquer uma dentre as reivindicações 1 - 6 ou uma combinação como definida na reivindicação 7.

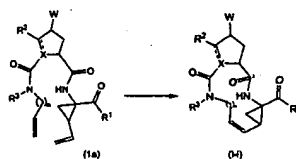
9. Composto de acordo com quaisquer dentre as reivindicações 1 - 6 ou uma combinação de acordo com a reivindicação 7, para uso como um medicamento.

10. Uso de um composto como definido em quaisquer dentre as reivindicações 1 - 6 ou uma combinação como definida na reivindicação 7, para a fabricação de um medicamento para inibir a replicação de HCV.

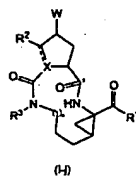
11. Método de inibir a replicação de HCV em um animal homeotérmico o referido método compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em quaisquer dentre as reivindicações 1-6 ou uma quantidade eficaz de cada componente da combinação como definida na reivindicação 7.

12. Processo para preparar um composto como definido em quaisquer dentre as reivindicações 1-6, em que o referido processo compreende:

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



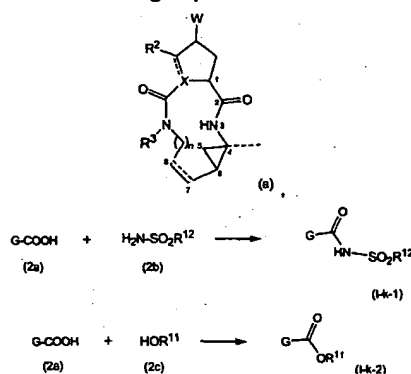
(b) converter um composto da fórmula (I-i) a um composto da fórmula (I) em que a ligação entre C₇ e C₈ no macrociclo é uma ligação simples, isto é um composto da fórmula (I-j):



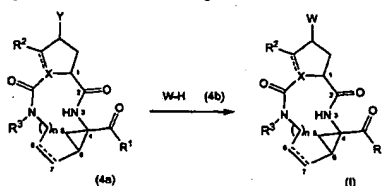
por uma redução da ligação dupla de C₇-C₈ nos compostos da fórmula (I-i);

(c) preparar um composto da fórmula (I) em que R¹ representa -NHSO₂R¹², os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-k-

1), formando-se uma ligação de amida entre um intermediário (2a) e uma sulfonilamina (2b), ou preparar um composto da fórmula (I) em que R^1 representa $-OR^{11}$, isto é um composto (I-k-2), formando-se uma ligação de éster entre um intermediário (2a) e um álcool (2c) como esboçado no seguinte esquema em que G representa um grupo:

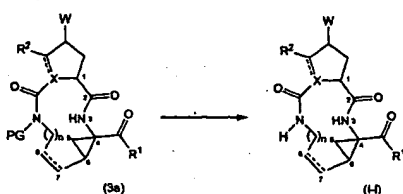


(d) reagir um intermediário (4a) com um intermediário (4b) como esboçado no seguinte esquema de reação:



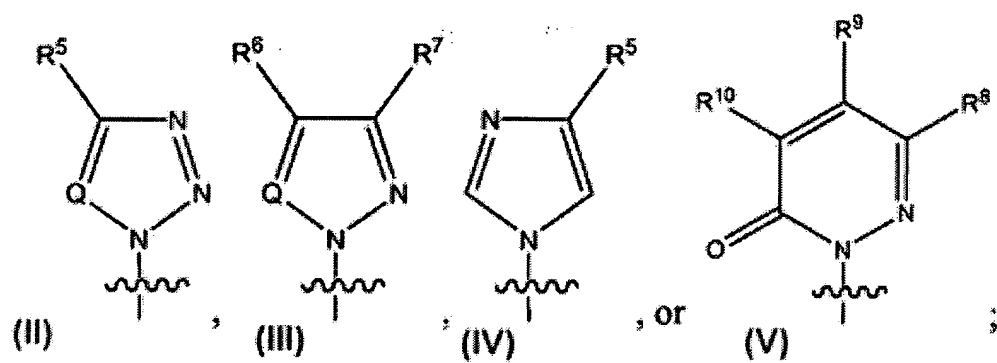
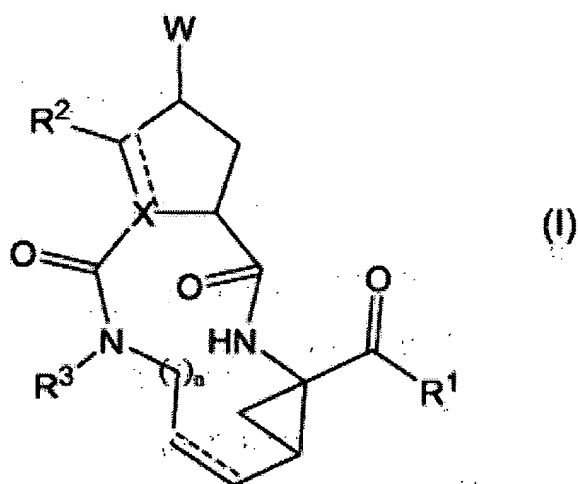
10 em que Y em (4a) representa hidróxi ou um grupo de saída; cuja reação em particular é uma reação de O-arilação em que Y representa um grupo de saída, ou uma reação de Mitsunobu, em que Y representa hidróxi;

(e) preparar um composto da fórmula (I) em que R^3 é hidrogênio, o referido composto sendo representado por (I-1), a partir de um intermediário protegido por nitrogênio correspondendo (3a), em que PG representa um grupo de proteção de nitrogênio:



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

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



RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES MACROCÍCLICOS DE VÍRUS DA HEPATITE C".

A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de HCV da fórmula (I), em que W é um heterociclo da fórmula (II), (II), (IV), ou (V); e as variáveis restantes são como definido no relatório descritivo.