



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

(11) PI 0918724-3 B1



(22) Data do Depósito: 10/09/2009

(45) Data de Concessão: 03/12/2019

(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE PROTEASE DE SERINA PARA HEPATITE C MACROCÍCLICA

(51) Int.Cl.: A61K 38/00; A61K 38/12.

(30) Prioridade Unionista: 10/03/2009 US 61/209.689; 11/09/2008 US 61/191.725.

(73) Titular(es): ABBVIE IRELAND UNLIMITED COMPANY; ENANTA PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): YIYIN KU; KEITH F. MCDANIEL; HUI-JU CHEN; JASON P. SHANLEY; DALE J. KEMPF; DAVID J. GRAMPOVNIK; YING SUN; DONG LIU; YONGHUA GAI; YAT SUN OR; SABLE H. WAGAN; KEN ENGSTROM; TIM GRIEME; AHMAD SHEIKH; JIANZHANG MEI.

(86) Pedido PCT: PCT US2009005082 de 10/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/030359 de 18/03/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/03/2011

(57) Resumo: INIBIDORES DE PROTEASE DE SERINA PARA HEPATITE C MACROCÍCLICA. A presente invenção refere-se a novos compostos macrocíclicos e métodos de utilização dos mesmos. A presente invenção se refere ainda a composições farmacêuticas compreendendo os compostos da presente invenção, ou sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres ou pró-fármacos dos mesmos, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável ou excipiente.

“COMPOSTO INIBIDOR DE PROTEASE DE SERINA PARA HEPATITE C MACROCÍCLICA”

PEDIDOS RELACIONADOS

[001]Este pedido reivindica o benefício do pedido de patente norte-americano provisório N ° de série 61/191,725, depositado em 1 de setembro de 2008, e pedido de patente norte-americano provisório N ° de série 61/209,689, depositado em 10 de março de 2009. As divulgações dos pedidos de patente acima mencionados estão incorporadas em sua totalidade para esta referência.

TÉCNICO DE CAMPO

[002]A presente invenção refere-se a novos macrociclos tendo atividade contra o vírus da hepatite C(HCV) e úteis no tratamento de infecções pelo VHC. Mais particularmente, a invenção refere-se a compostos macrocíclicos, composições contendo tais compostos e métodos para usar os mesmos, bem como processos para fazer tais compostos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003]O HCV é a principal causa de hepatite não A, não-B e é um problema de saúde pública cada vez mais severo, tanto no mundo desenvolvido quanto no em desenvolvimento. Estima-se que o vírus infecta mais de 200 milhões de pessoas no mundo, superando o número de pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em cerca de cinco vezes. Pacientes infectados pelo HCV, devido ao alto percentual de indivíduos infligidos com infecções crônicas, estão em um risco elevado de desenvolver cirrose hepática, carcinoma hepatocelular subsequente e doença hepática terminal. O HCV é a causa mais comum de câncer hepatocelular e a causa de pacientes que necessitam de transplantes de fígado no mundo ocidental.

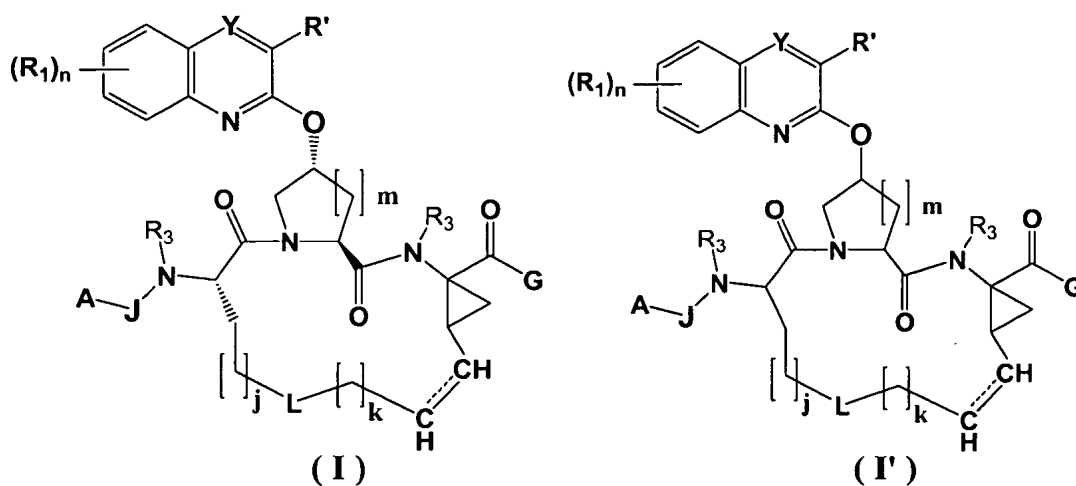
[004]Existem obstáculos consideráveis para o desenvolvimento de terapêuticos anti-HCV, que incluem, mas não estão limitados a, a persistência do vírus, a diversidade genética do vírus durante a replicação no hospedeiro, a taxa de incidência

elevada do vírus que desenvolve mutantes resistentes a fármacos, e a falta de sistemas de cultura reprodutíveis infecciosos e modelos de pequenos animais para a replicação do HCV e patogênese. Na maioria dos casos, dado o curso brando da infecção e da complexa biologia do fígado, a consideração cuidadosa deve ser dada aos medicamentos antivirais, que são suscetíveis de ter efeitos colaterais significativos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005]A presente invenção refere-se a novos compostos macrocíclicos e métodos de tratamento de uma infecção por hepatite C em um sujeito que necessita de terapia com tais compostos macrocíclicos. Os compostos da presente invenção interferem no ciclo de vida do vírus da hepatite C e são úteis como agentes antivirais. A presente invenção se refere ainda a composições farmacêuticas compreendendo os compostos da presente invenção, ou sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres ou pró-fármacos dos mesmos, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável ou excipiente.

[006]Em um aspecto, a invenção provê um composto de fórmula I ou fórmula I':



ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em que:

J é ausente, alquilenos opcionalmente substituído, alquenileno opcionalmente

substituído, alquinileno opcionalmente substituído, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-N(R_3)-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$, ou $-N(R_3)-$;

A é alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, ou carbocíclico opcionalmente substituído;

Cada R_1 é independentemente selecionado de

(i) halogênio, hidróxi, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4-$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-N(R_3)S(O_2)-R_4$, $-N(R_3)S(O_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, ou $-N(R_3)C(O)R_4$;

(ii) arila opcionalmente substituída;

(iii) heteroarila opcionalmente substituída,

(iv) heterocíclico opcionalmente substituído;

(v) carbocíclico opcionalmente substituído, ou

(vi) alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N;

G é $-E-R_5$,

em que E é ausente; alquileno opcionalmente substituído, alquenileno opcionalmente substituído, alquinileno opcionalmente substituído, cada um contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, ou $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $-C(O)S(O_p)-$ ou $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$,

p é 0, 1 ou 2;

R_5 é H, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituí-

da ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

R_3 e R_4 são cada um independentemente selecionado a cada ocorrência das seguintes opções: alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; arila opcionalmente substituída; heteroarila opcionalmente substituída; heterocíclico opcionalmente substituído; carbocíclico opcionalmente substituído, ou hidrogênio;

L é ausente ou é selecionado a partir de alquilenos opcionalmente substituído, alquilenos opcionalmente substituído ou alquilenos opcionalmente substituído, cada um contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N;

Y é N ou $-C(R'')$,

em que A, R_1 , R' e/ou R'' podem ser tomados em conjunto para formar um anel;

$j = 0, 1, 2, 3$ ou 4 ;

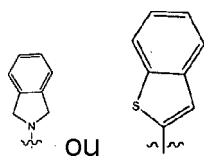
$k = 0, 1, 2$ ou 3 ;

$m = 0, 1$, ou 2 ,

n é $0, 1, 2, 3$ ou 4 ; e

=== denota uma ligação simples ou dupla carbono-carbono,

em que se Y for N, R' é heterocíclico opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou carbocíclico opcionalmente substituído, e compreende dois ou mais anéis fundidos, e em que R' não é



em que se Y for $-C(R)$ -, então R' e R'' tomados em conjunto com os átomos

de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel arila ou heteroarila, cada anel é opcionalmente substituído,

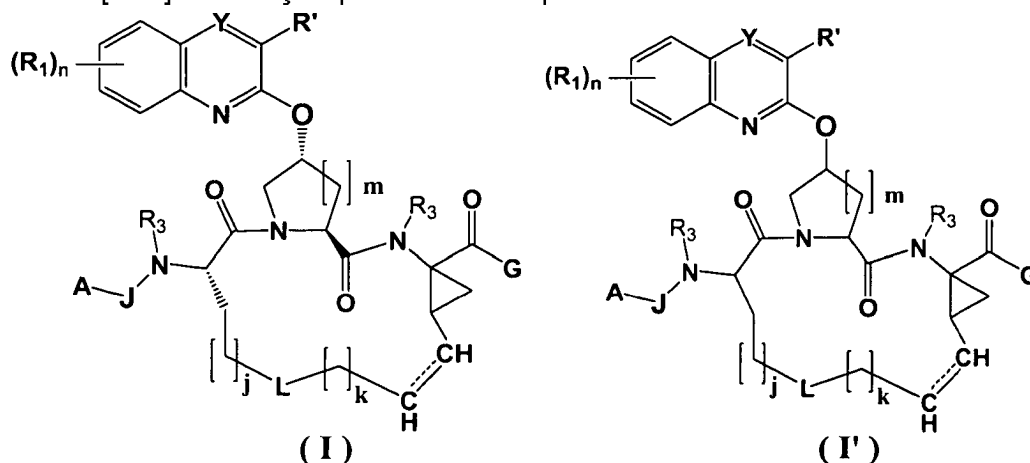
desde que o composto não seja (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila.

[007]Em outro aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou I', ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, ou pró-fármaco do mesmo, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável ou excipiente.

[008]Em um aspecto, a invenção provê um método de tratar uma infecção viral em um indivíduo, compreendendo administrar a um sujeito a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou I', ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[009]A invenção provê um composto de fórmula I ou I':



ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em que:

J é ausente, alquileno opcionalmente substituído, alquenileno opcionalmente

substituído, alquinileno opcionalmente substituído, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-N(R_3)-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$, ou $-N(R_3)-$;

A é alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, ou carbocíclico opcionalmente substituído;

cada R_1 é independentemente selecionado de

(i) halogênio, hidróxi, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, NO_2 , $-OR_4$, $-SR_4-$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-N(R_3)S(O_2)-R_4$, $-N(R_3)S(O_2)NR_3R_4$, NR_3R_4- , $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, ou $-N(R_3)C(O)R_4$, (ii) arila opcionalmente substituída;

(iii) heteroarila opcionalmente substituída,

(iv) heterocíclico opcionalmente substituído;

(v) carbocíclico opcionalmente substituído, ou

(vi) alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N;

G é $-E-R_5$,

em que E é ausente; alquileno opcionalmente substituído, alquenileno opcionalmente substituído, alquinileno opcionalmente substituído, cada um contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, ou $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $-C(O)S(O_p)-$ ou $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$,

p é 0, 1, ou 2;

R_5 é H, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroá-

tomos selecionados de O, S ou N; carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

R₃ e R₄ são cada um independentemente selecionado a cada ocorrência das seguintes opções: alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; arila opcionalmente substituída; heteroarila opcionalmente substituída; heterocíclico opcionalmente substituído; carbocíclico opcionalmente substituído, ou hidrogênio;

L é ausente ou é selecionado a partir de alquilenos opcionalmente substituído, alquilenos opcionalmente substituído ou alquilenos opcionalmente substituído, cada um contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N;

Y é N ou -C(R'')-,

em que A, R₁, R' e/ou R'' podem ser tomados em conjunto para formar um anel;

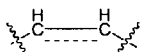
J = 0, 1, 2, 3 ou 4,

k = 0, 1, 2 ou 3,

m = 0, 1 ou 2,

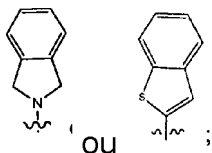
n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

=== denota uma ligação simples ou dupla carbono-carbono (isto é,



significa ou),

em que se Y for N, R' é heterocíclico opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou carbocíclico opcionalmente substituído, e compreende dois ou mais anéis fundidos, e em que R' não é



em que se Y for -C(R)-, então R' e R'' tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel arila ou heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído,

desde que o composto não seja (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila.

[0010] Deve ser entendido que as modalidades da invenção discutidas abaixo em relação à seleção de variáveis preferidas podem ser tomadas isoladamente ou em combinação com um ou mais das outras modalidades, ou seleções de variáveis preferidas da invenção, como se cada associação fosse explicitamente listada neste documento.

[0011] Em um aspecto, a invenção provê um composto de fórmula I ou I', ou um sal farmacologicamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em que Y é CR'', e R' e R'' tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados para formar um anel arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída. Em outro aspecto, a invenção provê um composto de fórmula I ou I', ou um sal farmacologicamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em que Y é CR'', e R' e R'' tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formar um anel arila opcionalmente substituída, preferivelmente fenila.

[0012] Alternativa ou adicionalmente, k = 3, j = 1 e L é ausente.

[0013] Alternativa ou adicionalmente, R' e R'', e os átomos aos quais cada um está ligado, formam uma arila que é substituída por (R₂)_x, em que cada R₂ é independentemente selecionado de halogênio, hidróxi, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄-, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, N(R₃)S(O₂)NR₃R₄, NR₃R₄-, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, ou -N(R₃)C(O)R₄; arila opcionalmente substituída, heteroarila

opcionalmente substituída; heterocíclico opcionalmente substituído; carbocíclico opcionalmente substituído, ou alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N e X é 0, 1, 2, 3 ou 4.

[0014]Alternativa ou adicionalmente, R_1 é ausente (isto é, $n=0$) ou é halogênio, hidróxi, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, NO_2 , $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-N(R_3)S(O_2)R_4$, $N-S(R_3)(O_2)NR_3R_4$, NR_3R_4 , $-C(O)OR_4$, $C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, ou $-N(R_3)C(O)R_4$.

[0015]Alternativa ou adicionalmente, R' e R'' , e os átomos aos quais cada um está ligado, formam uma arila que é substituída por $(R_2)_x$, em que cada R_2 é independentemente ausente (isto é, $x = 0$) ou halogênio. Alternativa ou adicionalmente, R_1 é ausente (isto é, $n=0$) ou halogênio.

[0016]Alternativa ou adicionalmente, E é $-NH-$, $-NHS(O_p)-$, ou $-NH(CO)S(O_p)-$, e p é 2.

[0017]Alternativa ou adicionalmente, E é $-NHS(O_p)-$, e p é 2.

[0018]Alternativa ou adicionalmente, R_5 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, piridinila, pirimidinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, pirrolidinila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, ou imidazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída. em uma modalidade adicional, R_5 é tienila opcionalmente substituída ou ciclopropila opcionalmente substituída, preferivelmente ciclopropila ou tienila.

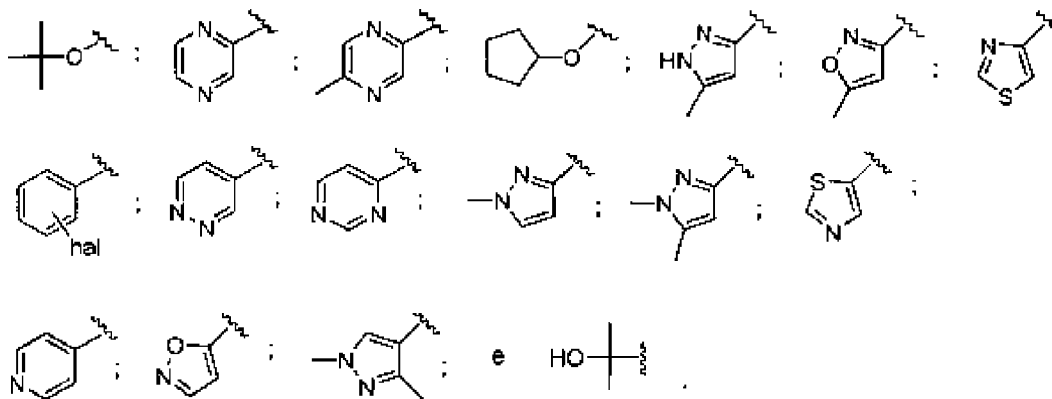
[0019]Alternativa ou adicionalmente, J é $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$ ou $-S(O_2)-$. Preferivelmente, J é $-C(O)-$.

[0020]Alternativa ou adicionalmente, m é 1.

[0021]Alternativa ou adicionalmente, cada R_3 é H.

[0022]Alternativa ou adicionalmente, A é $-C_1-C_8$ alquila opcionalmente substituída, contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; arila opcionalmente substituída, $-C_1-C_8$ alcóxi opcionalmente substituído, heteroarila opcio-

nalmente substituída, C3-C12 cicloalquila opcionalmente substituída, ou C3-C12 heterocicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade adicional, A é selecionado de



[0023] Preferivelmente, A é uma 5-metil-pirazin-2-ila.

[0024] Em ainda outro aspecto, a invenção provê um composto de fórmula I ou I', ou um sal farmacologicamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em que Y é CR", e R' e R" tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel heteroarila opcionalmente substituída. As demais variáveis são como definidas anteriormente, incluindo modalidades alternativas ou preferidas, como se repetiu aqui.

[0025] A invenção também apresenta um composto de fórmula I ou I' (preferivelmente fórmula I), ou um sal farmacologicamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em que Y é CR", e R' e R" tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel arila ou heteroarila, preferivelmente fenila, que é opcionalmente substituído com um ou mais R₂;

k = 0, j = 0, m = 1, n = 0, 1, 2, 3 ou 4 e L é C3-C6 alquilenos, C3-C6 alqueni- leno ou C3-C6 alquinileno e é opcionalmente substituído com um ou mais R₇ (preferivelmente butileno);

J é -C(O)- ou -O-C(O)- (preferivelmente -C(O)-);

A é C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila, C3-C10 carboxíclico, arila, heteroarila ou heterocíclico compreendendo 5 a 10 átomos no anel, e A é opci-

onalmente substituído com um ou mais R₆;

G é -E-R₅, E é -NHS(O₂)-, R₅ é C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila, C3-C10 carboxíclico (preferivelmente ciclopropila), heteroarila (preferivelmente tienila) ou heterocíclico compreendendo 5 a 10 átomos no anel, e R₅ é opcionalmente substituído com um ou mais R₇,

cada R₁ e R₂ é independentemente selecionado de halogênio, hidróxi, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila, C1-C6 haloalquila, C2-C6 haloalquenila, C2-C6 haloalquinila, C3-C10 carboxíclico opcionalmente substituído com um ou mais R₇, ou heterocíclico compreendendo 5 a 10 átomos no anel e opcionalmente substituído com um ou mais R₇,

em que cada R₆ e R₇ é selecionado independentemente em cada ocorrência de halogênio, hidróxi, amino, -CF₃, -CN, -N₃, NO₂-, -C1-C6 alquila (preferivelmente metila), C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila, C1-C6 haloalquila, C2-C6 haloalquenila ou C2-C6 haloalquinila (e, preferivelmente, R₁ e R₂ estão ausentes em cada caso) e

R₃ e R₄ são cada um independentemente selecionado a cada ocorrência de hidrogênio, C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila ou C2-C6 alquinila e R₃ é preferivelmente hidrogênio.

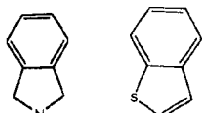
[0026]A invenção adicionalmente apresenta um composto de fórmula I ou I' (preferivelmente fórmula I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em que Y é CR'', R' e R'' tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam uma fenila opcionalmente substituído com um ou mais R₂;

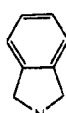
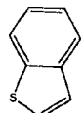
k = 3, j = 1, m = 1, n = 0, 1, 2, 3 ou 4, e L é ausente;

J é -C(O)- ou -O-C(O)-;

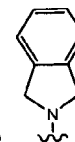
A é C1-C6 alquila, arila, heteroarila, C5-C6 carboxíclico ou heterocíclico compreendendo 5 a 6 átomos no anel, e é opcionalmente substituído com um ou

ou I', ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em que R' é heterocíclico opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou carbocíclico opcionalmente substituído, e compreende dois ou mais anéis fundidos, e

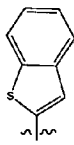


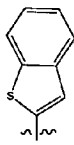
em que R' não é  ou  ; e Y é N.

[0028]Em ainda outro aspecto, a invenção provê um composto de fórmula I ou I', ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, onde R' é uma heteroarila opcionalmente substituída, ou heterocíclico opcionalmente



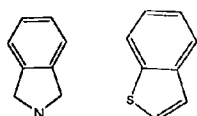
substituído, compreende dois ou mais anéis fundidos, e em que R' não é  ou



 ; e Y é N. Preferivelmente, R' é um heteroarila heterocíclica bicíclico opcionalmente substituída ou bicíclica fundida. Alternativa ou adicionalmente, R' é um opcionalmente substituído com um ou mais R₂, e preferivelmente com uma alquila ou arila.

[0029]As demais variáveis são como definido anteriormente, inclusive nas modalidades preferidas e alternativas.

[0030]Em outro aspecto, a invenção provê um composto de fórmula I ou I' ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, onde R' é heterocíclico opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou carbocíclico opcionalmente substituído, e compreende dois ou mais anéis fundidos, e



em que R' não é  ou  ; e Y é N; em que k = 3, j = 1 e L está ausente.

te.

[0031] Preferivelmente, o composto tem fórmula I.

[0032] Alternativa ou adicionalmente, m é 1.

[0033] Alternativa ou adicionalmente, cada R₃ é H.

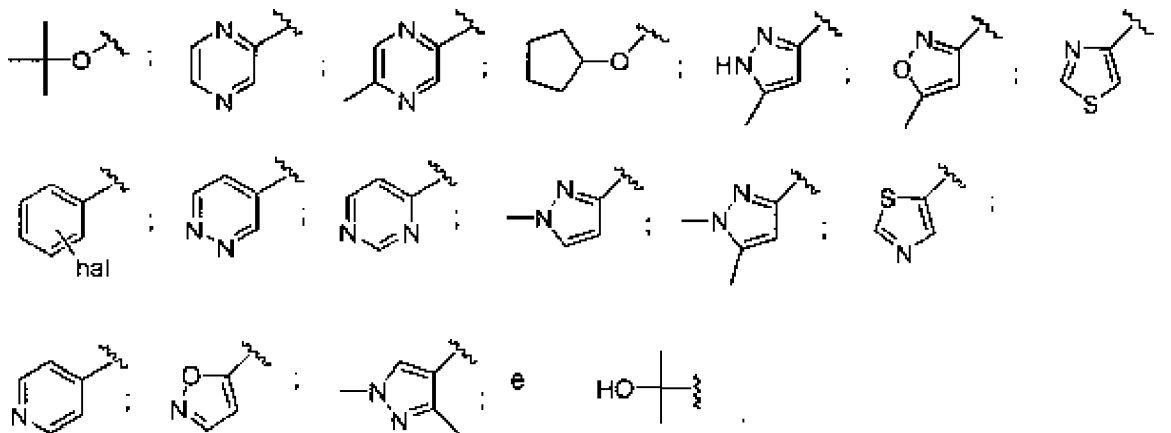
[0034] Alternativa ou adicionalmente, R₁ e R₂ são independentemente hidrogênio ou halogênio.

[0035] Alternativa ou adicionalmente, E é -NHS(O_p)-, e p é 2.

[0036] Alternativa ou adicionalmente, R₅ é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, piridinila, pirimidinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, pirrolidinila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, ou imidazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em uma modalidade adicional, R₅ é ciclopropila opcionalmente substituída ou tienila opcionalmente substituída e, preferivelmente ciclopropila ou tienila.

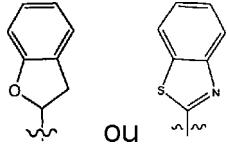
[0037] Alternativa ou adicionalmente, J é -C(O)-.



[0038] Alternativa ou adicionalmente, A é -C1-C8 alquila opcionalmente substituída, contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; arila opcionalmente substituída, C1-C8 alcóxi opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituída, C3-C12 cicloalquila opcionalmente substituída ou, C3-C12 heterocicloalquila opcionalmente substituída. Em uma modalidade adicional, A é selecionado de



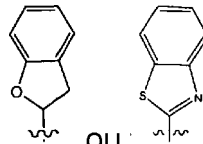
[0039] Em outro aspecto, a invenção provê um composto de fórmula I ou I' ou



um sal farmacologicamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em que Y é N,



e R' é  ou , e é opcionalmente substituído, desde que o composto não seja (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila.

[0040]A invenção também apresenta um composto de fórmula I ou fórmula I' (preferivelmente fórmula I), ou um sal farmacologicamente aceitável, éster ou pró-



fármaco do mesmo, em que Y é N e R' é  ou , e opcionalmente substituído com um ou mais R₂;

k = 0, j = 0, m = 1, n = 0, 1, 2, 3 ou 4, e L é C₃-C₆ alquilenos, C₃-C₆ alqueni- leno ou C₃-C₆ alquinileno e é opcionalmente substituído com um ou mais R₇; J é -C(O)- ou -OC(O)-;

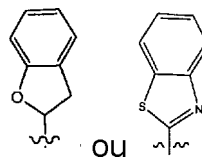
A é C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₁₀ carbocíclico, arila, heteroarila, ou heterocíclico compreendendo 5 a 10 átomos no anel, e A é opcionalmente substituído com um ou mais R₆;



G é -E-R₅, E é -NHS(O₂)-, R₅ é C₁-C₆alquila, C₂-C₅ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₁₀ carbocíclico, arila, heteroarila, heterocíclico ou formado por 5 a 10 átomos no anel, e R₅ é opcionalmente substituído com um ou mais R₇,

cada R₁ e R₂ é independentemente selecionado de halogênio, hidróxi, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₁-C₆ haloalquila, C₂-C₆ haloalquenila, C₂-C₆ haloalquinila, C₃-C₁₀ carbocíclico opcionalmente substituído com um ou mais R₇, ou heterocíclico compreendendo 5 a 10 átomos no anel e opcionalmente substituído com um ou mais R₇,

em que cada R_6 , e R_7 é independentemente selecionado de halogênio, hidróxi, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, NO_2 -, $-C_1-C_6$ alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 haloalquila, C_2-C_6 haloalquenila ou C_2-C_6 haloalquinila e R_3 ou R_4 são cada um independentemente selecionado em cada ocorrência a partir do hidrogênio, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquinila, desde que o composto não seja (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila.

[0041]A invenção adicionalmente apresenta um composto de fórmula I ou fórmula I' (preferivelmente fórmula I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster



ou pró-fármaco do mesmo, em que Y é N, e R' é  ou , e é opcionalmente substituído com um ou mais R_2 ;

$k = 0$, $j = 0$, $m = 1$, $n = 0, 1, 2, 3$ ou 4 , e L é C_3-C_6 alquilenos, C_3-C_6 alquenylene ou C_3-C_6 alquinileno e é opcionalmente substituído com um ou mais halo;

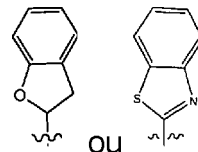
J é $-C(O)-$ ou $-OC(O)-$, A é C_1-C_6 alquila, arila, heteroarila, C_3-C_{10} carbocíclico ou heterocíclico compreendendo 5 a 10 átomos do anel, e é opcionalmente substituído com um ou mais R_6 ;



G é $-E-R_5$, E é $-NHS(O_2)-$, R_5 é C_3-C_{10} carbocíclico ou heteroarila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R_7 , cada R_1 e R_2 são independentemente selecionados dentre halogênio, hidróxi, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$ -, $-S(O)R_4$, $-S(O_2)R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, $N(R_3)C(O)R_4$, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 haloalquila, C_2-C_6 haloalquenila, C_2-C_6 haloalquinila, C_3-C_{10} carbocíclico opcionalmente substituído com um ou mais R_7 , ou heterocíclico compreendendo 5 a 10 átomos no anel e opcionalmente

substituído com um ou mais R₇,

em que cada R₆ e R₇ são independentemente selecionados dentre halogênio, hidróxi, amino, CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila, C1-C6 haloalquila, C2-C6 haloalquenila ou C2-C6 haloalquinila; R₃ é hidrogênio, e cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila ou C2-C6 alquinila, desde que o composto não seja (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila.

[0042]Além disso, a invenção apresenta um composto de fórmula I ou fórmula I' (preferivelmente fórmula I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-



fármaco do mesmo, em que Y é N, e R' é  ou , e é opcionalmente substituído com mais um R₂;

k = 3, j = 1, m = 1, n = 0; 1, 2, 3 ou 4, e L é ausente; J é -C(O)- ou -OC(O)-, A é C5-C6 carboxílico ou um heterocíclico compreendendo 5 a 6 átomos no anel, e é opcionalmente substituído com um R₆ ou mais;

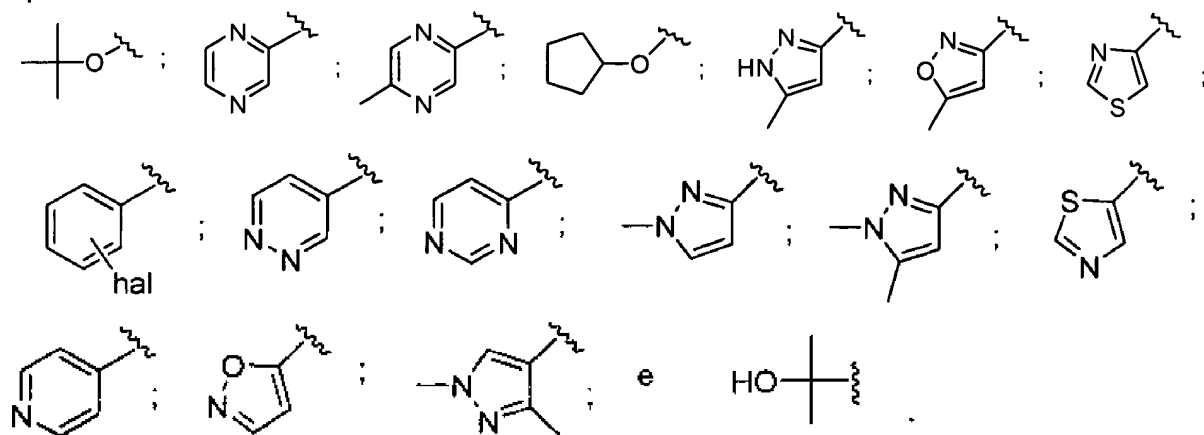
G é -E-R₅, E é NHS(O₂)-, R₅ é C3-C6 carboxílico ou heteroarila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R₇,

cada R₁ e R₂ são independentemente selecionados dentre halogênio, hidróxi, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄-, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, N(R₃)C(O)R₄, C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila, C2-C6 alquinila, C1-C6 haloalquila, C2-C6 haloalquenila ou C2-C6 haloalquinila;

R₃ é hidrogênio, e cada R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, C1-C6 alquila, C2-C6 alquenila ou C2-C6 alquinila e R₆ e R₇ são como definidos acima, desde que o composto não seja (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-

(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo,[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato.

[0043]Em uma modalidade, R₅ é selecionado a partir de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, piridinila, cicloheptila, pirimidinila, furanila, tienila, pirrolila, pirrolidinila, pirazolila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, ou imidazolila, cada uma dos quais é opcionalmente substituída com um ou mais R₇. Preferivelmente, R₅ é ciclopropila. A pode ser, por exemplo, selecionado a partir dos grupos a seguir e, opcionalmente substituído com um ou mais R₆:



[0044]Compostos representativos incluem, mas não estão limitados a, os seguintes compostos:

(1) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo,[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato;

(2) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo,[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(3) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-

ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(4) N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida,

(5) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-
N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(6) N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-carboxamida;

(7) N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida;

(8) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(9) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidina-4-carboxamido)-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(10) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(11) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(12) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofiran-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila;

(13) N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofliran-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida,

(14) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(15) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofurano-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(16) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofiran-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[2-

a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(17) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofliran-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15, 16,16a--hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(18) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo- 1, 2,3, 5,6,7,8,9, 10,11,13 A, 14, 14, 15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila;

(19) N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida,

(20) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-carboxamido-2-metilpirazina)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15, 16,16a--hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(21) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a--hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(22) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a--hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(23) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidina-4-

carboxamido)1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(24) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecaidrociclopropa-[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila;

(25) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-6-(pirazina-2-carboxamido)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(26) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de cicopentila;

(27) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(28) N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;

(29) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-carboxamido-2-metilpirazina)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(30) N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-

5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida;

(31) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(32) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-6-(piridazina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(33) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-6-(pirimidina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(34) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(35) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-hidróxi-2 metilpropanamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(36) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(37) (2R, 6S, 13,, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentila;

(38) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila;

(39) (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-octadecaidrociclopropa(fenantridin-6-ilóxi)[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila;

(40) (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-octadecaidrociclopropa(fenantridin-6-ilóxi)[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentila;

(41) (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-14a-(tiofen-2-ilsulfonilcarbamoil)octadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila;

(42) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-fenantridin(6-ilóxi)1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida;

(43) (1aR, 3aS, 5R, 9S, 16aS, Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2-fluorofenantridin-6-ilóxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de ciclopentila;

(44) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aS, Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(9-fluorofenantridin-6-ilóxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-

hexadeca hidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato
terc-butila;

(45) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aS, Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(8-fluorofenantridin-6-ilóxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidro ciclopropa e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de
terc-butila;

(46) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16AR, Z)-5-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-sulfonil(ciclopropila)-9-(isonicotinamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-1a-carboxamida;

(47) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16AR, Z)-5-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(Ciclopropil sulfonil)-9-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-1a-carboxamida;

(48) (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)octadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentila;

(49) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aS, Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2,9-difluoro fenantridin-6-ilóxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidro-ciclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de
terc-butila;

(50) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aS, Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2,10-difluoro fenantridin-6-ilóxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidro ciclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de
terc-butila;

(51) (1aR, 3aS, 5R, 9S, 16aR, Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(3-(naftalen-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16^a-

hexadecaidro ciclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butila;

(52) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aR, Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(3-(naftalen-1-il)quinoxalin-2-ilóxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidro ciclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin]-9-ilcarbamato de terc-butila;

(53) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aR, Z)-5-(3-(1H-indol-5-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-1a-(ciclo propilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca [hidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butila;

(54) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aR, Z)-5-(3-(1H-indol-6-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca hidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butila;

(55) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aR, Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-5-(3-(hidróxi-3-il)quinoxalin-2-ilóxi)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca hidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butila;

(56) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aR, Z)-5-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)quinoxalin-2-ilóxi)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de terc-butila;

(57) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aR, Z)-5-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-1a-carboxamida; e

(58) (1aR, 3as, 5R, 9S, 16aS, Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-

5-(tiazolo[4,5-c]quinolin-4-ilóxi)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidro ciclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9- ilcarbamato de terc-butila; e

(59) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(3,9-difluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila.

[0045]Em outro aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou I' descrito aqui, ou as modalidades acima descritas, ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável ou excipiente.

[0046]De acordo com outra modalidade, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ainda conter um ou mais outros agentes anti-HCV. Exemplos de agentes anti-HCV incluem, mas não estão limitados a, interferon- α , interferon- β , interferon- α peguilado, interferon lâmbda peguilado; ribavirina; viramidina; R-5158; nitazoxanida, amantadina, DEBIO-025, NIM- 811, inibidores da polimerase de HCV, tais como R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 ou GL60667; BMS-790052, BMS-791325, BMS-650032; entrada HCV, helicase, ou inibidores internos de sítio de entrada de ribossomo, ou outros inibidores de replicação de HCV, tais como GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. Para mais detalhes ver S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Ver. Drug Discov., 1, 867-881 (2002); WO 00/59929. (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999), e US2002/0037998 (2002).

[0047]De acordo com uma modalidade adicional, as composições farmacêuticas da presente invenção podem incluir ainda um outro inibidor de protease HCV, tal como telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136 ou IDX316.

[0048]Em outras modalidades, a invenção provê uma composição farmacêutica que compreende ainda o interferon peguilado, outro anti-viral, anti-bacteriano, anti-fúngico ou agente anti-câncer, ou um modulador imune, e/ou compreende ainda um inibidor de de monooxigenase de citocromo P450 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o inibidor de monooxigenase de citocromo P450 é ritonavir.

[0049]Em outro aspecto, a invenção provê a utilização de um composto da invenção para a fabricação de um agente para prevenir ou tratar a infecção viral. Em outro aspecto, a invenção provê a utilização de um composto da invenção para a fabricação de um agente para a prevenção ou tratamento de infecção por hepatite C. A presente invenção também contempla o uso de um solvato (por exemplo, hidrato) de um composto da invenção para a fabricação de composições farmacêuticas para a prevenção ou tratamento de infecção por hepatite C. Conforme utilizado aqui "solvato" refere-se a associação física de um composto da invenção com uma ou mais molécula de solvente, orgânicas ou inorgânicas. Essa associação física frequentemente inclui ligações de hidrogênio. Em certos casos, a solvato é capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvato são incorporadas na rede cristalina do sólido cristalino.

[0050]Em outra modalidade, os compostos ou composições farmacêuticas da invenção são administrados com ritonavir, simultânea ou sequencialmente. Em certas modalidades, um composto ou uma composição farmacêutica da invenção é administrada na mesma composição que o ritonavir. Em outra modalidade, um composto ou uma composição farmacêutica do mesmo da invenção é administrado em

uma composição diferente de ritonavir.

[0051]De acordo com ainda outra modalidade, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ainda compreender inibidores de outros alvos no ciclo de vida do HCV, incluindo mas não limitado a, helicase, polimerase, metaloproteases, CD81, NS5A, ciclofilina, e sítio interno de entrada de ribossoma (IRES).

[0052]Em um aspecto, a invenção provê um método de tratar uma infecção viral em um indivíduo, compreendendo administrar a um sujeito a quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou I' aqui descrito, ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo, ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo.

[0053]De acordo com uma modalidade adicional, a presente invenção inclui métodos de tratamento de infecções por hepatite C em um sujeito em necessidade de tal tratamento através da administração ao sujeito de uma quantidade viralmente eficaz de anti-HCV ou uma quantidade inibitória dos compostos ou composições farmacêuticas da presente invenção.

[0054]De acordo com outra modalidade, a presente invenção inclui métodos de tratar infecções por hepatite C em um sujeito em necessidade de tal tratamento através da administração ao sujeito de um composto ou uma composição farmacêutica da presente invenção. Os métodos podem incluir ainda a administração de um agente terapêutico adicional, incluindo um outro agente antiviral ou um agente anti-HCV como descrito acima. O agente adicional pode ser co-administrado (tal como administrado concomitantemente ou administrado sequencialmente) com um composto (um sal farmacêuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo) ou uma composição farmacêutica da presente invenção. O agente adicional e um composto (ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo) da presente invenção podem ser formulados na mesma composição, ou em composições diferentes, mas co-administrados concomitantemente ou sequencialmente. Os mé-

todos aqui podem incluir ainda a etapa de identificação daquele sujeito que está em necessidade de tratamento de infecção de hepatite C. A identificação pode ser feita por meios subjetivos (por exemplo, a determinação de prestar cuidados à saúde), ou objetivos (por exemplo, teste diagnóstico).

[0055]Em um aspecto, a invenção provê um método de inibir a replicação do vírus da hepatite C, o método compreendendo contatar um vírus da hepatite C, com uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica da invenção.

[0056]Em outra modalidade, a invenção provê um método, como descrito acima, adicionalmente compreendendo a administração de um agente anti-vírus da hepatite C adicional. Exemplos de agentes anti-vírus da hepatite C incluem, mas não estão limitados a, interferon- α , interferon- β , interferon- α peguilado, interferon lâmbda peguilado; ribavirina; viraclidina; R-5158; amantadina;; nitazoxanida, DEBIO-025, NIM-811; inibidores da polimerase de HCV, tais como R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX 84, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916 , MK-3.281, BCX-4.678, MK3281, VBY708, ANA598, GL59728, ou GL60667; BMS-790052, BMS-791325, BMS-650032; entrada VHC, helicase ou sítios internos de inibidores de entrada de ribossomo, ou outros inibidores da replicação VHC tais como o GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. Para mais detalhes ver S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov., 1, 867-881 (2002); WO 00/59929. (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999), e US2002/0037998 (2002). Preferivelmente, um composto ou uma composição farmacêutica da presente invenção é co-administrado com ou usado em combinação com o interferon peguilado (por exemplo, o interferon alfa peguilado 2a ou 2b) e ribavirina. Ritonavir ou outro inibidor monooxigenases do citocromo P450 também pode ser usado para melhorar a farmacocinética dos compostos da presente invenção. O paciente em tratamento é preferi-

velmente infectado com o genótipo 1 de VHC (por exemplo, o genótipo 1a ou 1b). Pacientes infectados com outros genótipos, como os genótipos 2, 3, 4, 5 ou 6, também podem ser tratados com um composto ou uma composição farmacêutica da presente invenção.

[0057]Em outra modalidade, a invenção provê um método, como descrito acima, adicionalmente compreendendo a administração de outro inibidor da protease HCV, um inibidor da polimerase do HCV, um inibidor de helicase HCV, ou um sítio interno de entrada de ribossoma (IRES), tal como telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, interferon peguilado, outro agente antiviral, antibacteriano, antifúngico ou anticâncer ou um modulador imune, e/ou compreende ainda um inibidor de monooxigenase de citocromo P450 ou um sal farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, o inibidor de monooxigenase do citocromo P450 é ritonavir.

[0058]Uma modalidade adicional da presente invenção inclui métodos de tratamento de amostras biológicas em contato com as amostras biológicas com os compostos da presente invenção.

[0059]Um outro aspecto da presente invenção é um processo de preparar qualquer um dos compostos delineados aqui empregando qualquer um dos meios sintéticos delineados neste documento.

Definições

[0060]Listadas abaixo estão as definições de vários termos usados para descrever essa invenção. Estas definições se aplicam aos termos em que são utilizados em toda esta especificação e reivindicações, a menos que de outra maneira limitada em casos específicos, seja individualmente ou como parte de um grupo maior. O número de átomos de carbono em um substituinte hidrocarbila pode ser indicado pelo prefixo "C_x-C_y", onde x é o mínimo e y é o número máximo de átomos de carbono no substituinte.

[0061]O prefixo "halo" indica que os substituintes aos quais o prefixo é anexo são substituídos com um ou mais radicais de halogênio independentemente selecionados. Por exemplo, "haloalquila" significa um substituinte de alquila em que pelo menos um radical de hidrogênio é substituído por um radical de halogênio.

[0062]Se um elemento de ligação em uma estrutura representada está "ausente", então o elemento à esquerda na estrutura descrita é diretamente ligado ao elemento à direita na estrutura descrita. Por exemplo, se uma estrutura química é mostrada como X-L-Y em que L está ausente, então a estrutura química é X-Y.

[0063]O termo "alquila" como usado neste documento, refere-se um radical hidrocarboneto de cadeia saturada, reta ou ramificada tipicamente contendo 1 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, "C1-C6 alquila" ou "C1-C8 alquila" contém de um a seis, ou de um a oito átomos de carbono, respectivamente. Exemplos de radicais alquila incluem, mas não limitados a, radicais metila, etila, isopropila, propila, H-butila, terc-butil, neopentila, n-hexila, heptila, octila e afins.

[0064]O termo "alquenila" como usado neste documento, denota um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas e geralmente 2 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, "C2-C6 alquenila" ou "C2-C8 alquenila" contém de dois a seis, ou de dois a oito átomos de carbono, respectivamente. Grupos alquenila incluem, mas não limitados a, por exemplo, etenila, propenila, butenila, 1-metil-2-buten-1-ila, octenila, heptenila e afins.

[0065]O termo "alquinila" como usado neste documento, denota um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas e tipicamente 2 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, "C2-C6 alquinila" ou "C2-C8 alquinila" contém de dois a seis, ou de dois a oito átomos de carbono, respectivamente. Grupos alquinila representantes incluem, mas não estão limitados a, por exemplo, etinila, 1-propinila, 1-butinila, octinila, heptinila e afins.

[0066]O termo "alquilenos" refere-se a um grupo divalente derivado de uma

cadeia de hidrocarbila saturada, reta ou ramificada tipicamente contendo 1 a 20 átomos de carbono, mais tipicamente 1 a 8 átomos de carbono, e até mesmo mais tipicamente 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquilenos incluem, mas não limitado a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$.

[0067]O termo "alquenileno" refere-se a um grupo hidrocarbila divalente insaturado, que pode ser linear ou ramificado e que tem pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Um grupo alquenileno tipicamente contém 2 a 20 átomos de carbono, mais tipicamente 2 a 8 átomos de carbono, e até mesmo mais tipicamente 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos não limitantes de grupos alquenileno incluem $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}-\text{CH}_2(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ e $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

[0068]O termo "alquinileno" refere-se a um grupo hidrocarboneto divalente insaturado, que pode ser linear ou ramificado e que possui pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Grupos alquinileno representantes incluem, a título de exemplo, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ e $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

[0069]O termo "cicloalquila" denota um grupo monovalente derivado de um composto de anel carbocíclico monocíclico ou policíclico saturado. Exemplos de cicloalquila incluem, mas não limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, bicíclico [2.2.1] heptila e biciclo [2.2.2] octila e afins.

[0070]Os termos "carbociclo" ou "carbocíclico" ou "carbociclila" referem-se a um sistema de anel saturado (por exemplo, "cicloalquila"), parcialmente saturado (por exemplo, "cicloalquenila" ou "cicloalquinila") ou completamente insaturado (por exemplo, "arila") contendo zero átomo no anel de heteroátomo e tipicamente de 3 a 18 átomos de carbono no anel. A carbociclila pode ser, sem limitação, um único anel, ou dois ou mais anéis fundidos, ou anéis em ponte ou espiro. Uma carbociclila

pode conter, por exemplo, 3 a 14 membros no anel (isto é, C3-C14 carbocíclica, tal como C3-C14 cicloalquila), 3 a 10 membros no anel (isto é, C3-C10 carbocíclica, tal como C3 -C10 cicloalquila), 3 a 8 membros no anel (isto é, C3-C8 carbocíclica, tal como C3-C8 cicloalquila), ou 3 a 6 membros no anel (isto é, C3-C6 carbocíclica, tal como C3-C6cicloalquila). Uma carbocíclica substituída pode ter geometria ou cis ou trans. Exemplos representativos dos grupos carbocíclica incluem, mas não limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, ciclooctila, ciclopenteni-la, ciclopentadienila, ciclohexadienila, adamantila, decaidro-naftalenila, octa-indenila, ciclohexenila, fenila, naftila, fluorenila, indanila, 1,2,3,4-tetrahidro-naftila, indenila, isoindenila, biciclodecanila, antracenila, fenantreno, benzonaftenila (também conhecida como "fenalenila"), decalinila, e norpinanila e afins. Um grupo carbocíclica pode ser anexado à porção molecular principal através de qualquer átomo de carbono substituível do grupo.

[0071]O termo "aril" refere-se a uma carbocíclica aromática contendo 6 a 14 átomos de carbono no anel. Exemplos não limitantes de arilas incluem fenila, naftalenila, antracenila e indenila e afins. Um grupo arila pode ser ligado a uma porção molecular principal através de qualquer átomo de carbono substituível do grupo.

[0072]O termo "aralquila" ou "arilalquila" refere-se a um resíduo de alquila ligado a um anel aromático. Exemplos de aralquila incluem, mas não limitados a, fenetila, benzila e afins.

[0073]O "heteroarila" designa uma heterocíclica aromática tipicamente contendo 5 a 18 átomos no anel. A heteroarila pode ser um único anel, ou dois ou mais anéis fundidos. Exemplos não limitantes de heteroarilas de cinco membros incluem imidazolila; furanila, tiofenila (ou tienila ou tiofuranila); pirazolila; oxazolila; isoxazolila; tiazolila; 1,2,3 -, 1,2,4 -, 1, 2,5 - e 1,3,4- oxadiazolila e isotiazolila. Exemplos não limitantes de heteroarilas de seis membros incluem piridinila; pirazinila; pirimidinila; piridazinila e 1,3,5 -, 1,2,4 - e 1,2,3 -triazinila. Exemplos não limitantes de heteroarila-

las de anel fundido de 5 a 6 membros incluem benzotiofuranila, isobenzotiofuranila, benzisoxazolila, benzoxazolila, purinila e antranilila. Exemplos não limitantes de heteroarilas de anel fundido de 6 membros incluem quinolinila; isoquinolinila e benzoxazinila (incluindo cinolinila e quinazolinila).

[0074]O termo "heteroaralquila" ou "heteroarilalquil" refere-se a um resíduo de alquila ligado a um anel heteroarila. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, piridinilmetila, pirimidiniletila e afins.

[0075]O termo "heterocicloalquila" refere-se a um anel não aromático de 3 -, 4 -, 5 -, 6 - ou 7 - membros no anel ou um sistema fundido de grupo bi- ou tri- cíclico, em que (i) cada anel contém entre um e três heteroátomos selecionados independentemente a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, (ii) cada anel de 5 membros tem 0 a 1 ligações duplas e cada anel de 6 membros tem 0 a 2 ligações duplas, (iii) o nitrogênio e heteroátomos de enxofre podem ser opcionalmente oxidados, (iv) o heteroátomo de nitrogênio opcionalmente pode ser quaternizado, e (v) qualquer um dos anéis acima podem ser fundidos a um anel de benzeno. Grupos heterocicloalquila representativos incluem, mas não são limitados a, [1,3]dioxolano, pirrolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila e tetrahydrofurila e afins.

[0076]Os termos "heterocíclicos" ou "heterociclo" ou "heterociclila" referem-se a um sistema de anel saturado (por exemplo, "heterocicloalquila"), parcialmente insaturados (por exemplo, "heterocicloalquenila" ou "heterocicloalquinila") ou completamente insaturado (por exemplo, "heteroarila") tipicamente contendo 3 a 18 átomos no anel, onde pelo menos um dos átomos no anel é um heteroátomo (por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre), com os átomos no anel restante sendo independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Um grupo heterociclila pode ser ligado a uma porção molecular

principal via qualquer carbono substituível ou átomo de nitrogênio no grupo, uma vez que uma molécula estável resulta. A heterociclila pode ser, sem limitação, um único anel, que normalmente contém 3 a 14 átomos no anel, 3 a 8 átomos no anel, 3 a 6 átomos no anel ou 5 a 6 átomos no anel. Exemplos não limitantes de heterociclilas de único anel incluem furanila, diidrofuranila, pirrolila, isopirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, isoimidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, pirazolila, pirazolinila, pirazolidinila, triazolila, tetrazolila, ditiolila, oxatiolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, tiazolinila, isotiazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tiodiazolila, oxatiazolila, oxadiazolila, piranila, diidropiranila, piridinila, piperidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piperazinila, triazinila, isoxazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, oxatiazinila, oxadiazinila, morfolinila, azepinila oxepinila, tiepinila ou diazepinila. A heterociclila também pode incluir, sem limitação, dois ou mais anéis fundidos, tais como, por exemplo, naftiridinila, tiazolpirimidinila, tienopirimidinila, pirimidopirimidinila ou pirdopirimidinila. A heterociclila pode incluir um ou mais átomos de enxofre como membros de anel e, em alguns casos, o átomo de enxofre é oxidado para SO ou SO₂. O heteroátomo de nitrogênio em uma heterociclila podem ou não ser quaternizado, e pode ou não ser oxidado para N-óxido. Além disso, o heteroátomo de nitrogênio pode ou não ser N-protegido.

[0077]Os termos "opcionalmente substituído", "alquila opcionalmente substituída", "alquenila opcionalmente substituída", "alquinila opcionalmente substituída", "carbocíclico opcionalmente substituído", "arila opcionalmente substituída", "heteroarila opcionalmente substituída", "heterocíclico opcionalmente substituído", e qualquer outro grupo opcionalmente substituído como aqui utilizado, se referem a grupos que são substituídos ou não substituídos por substituição independente de um, dois, três ou mais dos átomos de hidrogênio dos mesmos com substituintes incluindo, mas não limitados a:

-F, -Cl, Br, -I,

-OH, hidróxi protegido, alcóxi, oxo, tiooxo,

-NO₂, CN, CF₃, N₃,

-NH₂, amino protegido, -NH alquila, -NH alquenila, -NH alquinila, -NH cicloalquila, --NH arila, -NH heteroarila, -NH heterocíclicos, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,

-O- alquila, -O- alquenila, -O- alquinila, -O- cicloalquila, -O- arila, -O- heteroarila, -O-heterocíclico,

-C(O)- alquila, -C(O)- alquenila, -C(O)- alquinila, -C(O)- cicloalquila, -C(O)- arila, -C(O)- heteroarila, C-(O)- heterocicloalquila,

CONH₂, -CONH- alquila, -CONH- alquenila, -CONH- alquinila, -CONH- cicloalquila, -CONH- arila, -CONH- heteroarila, -CONH- heterocicloalquila,

-OCO₂- alquila, -OCO₂- alquenila, -OCO₂- alquinila, -OCO₂- cicloalquila, -OCO₂- arila, -OCO₂- heteroarila, -OCO₂- heterocicloalquila, OCONH₂, -OCONH- alquila, -OCONH- alquenila, -OCONH- alquinila, -OCONH- cicloalquila, -OCONH- arila, -OCONH- heteroarila, -OCONH- heterocicloalquila,

-NHC(O)- alquila, -NHC(O)- alquenila, -NHC(O)- alquinila, -NHC(O)- cicloalquila, -NHC(O)- arila, -NHC(O)- heteroarila, -NHC(O)- heterocicloalquila, -NHCO₂- alquila, -NHCO₂- alquenila, -NHCO₂- alquinila, -NHCO₂- cicloalquila, -NHCO₂- arila, -NHCO₂- heteroarila, -NHCO₂- heterocicloalquila, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH- alquila, -NHC(O)NH- alquenila, -NHC(O)NH- alquinila, -NHC(O)NH- cicloalquila, -NHC(O)NH- arila, -NHC(O)NH- heteroarila, -NHC(O)NH- heterocicloalquila, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH- alquila, -NHC(S)NH- alquenila, -NHC(S)NH- alquinila, -NHC(S)NH- cicloalquila, -NHC(S)NH- arila, -NHC(S)NH- heteroarila, -NHC(S)NH- heterocicloalquila, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- alquila, -NHC(NH)NH- alquenila, -NHC(NH)NH- alquinila, -NHC(NH)NH- cicloalquila, -NHC(NH)NH- arila, -NHC(NH)NH- heteroarila, -NHC(NH)NH- heterocicloalquila, -NHC(NH)- alquila, -NHC(NH)- alquenila, -NHC(NH)- alquinila, -NHC(NH)- cicloalquila, -NHC(NH)- arila,

-NHC(NH)- heteroarila, -NHC(NH)- heterocicloalquila,

-C(NH)NH- alquila, -C(NH)NH- alquenila, -C(NH)NH- alquinila, -C(NH)NH- cicloalquila, -C(NH)NH- arila, -C(NH)NH- heteroarila, -C(NH)NH- heterocicloalquila,

-S(O)- alquila, -S(O)- alquenila, -S(O)- alquinila, -S(O)- cicloalquila, -S(O)- arila, -S(O)- heteroarila, -S(O)- heterocicloalquil -SO₂NH₂, -SO₂NH- alquila, -SO₂NH- alquenila, -SO₂NH- alquinila, -SO₂NH- cicloalquila, -SO₂NH- arila, -SO₂NH- heteroarila, -SO₂NH- heterocicloalquila,

-NHSO₂- alquila, -NHSO₂- alquenila, -NHSO₂- alquinila, -NHSO₂- cicloalquila, -NHSO₂- arila, -NHSO₂- heteroarila, -NHSO₂- heterocicloalquila,

-CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃-, -alquila, alquenila, alquinila-, -arila, -arilalquila, -heteroarila, -heteroarilalquila, -heterocicloalquila, -cicloalquila, -carbocíclico, -heterocíclico, poloalcoxialquila, polialcóxi, metoximetóxi, Metoxietóxi, -SH, -S- alquila, -S- alquenila, -S- alquinila, -S- cicloalquila, -S- arila, -S- heteroarila, -S- heterocicloalquila, ou metiltiometila.

[0078]Entende-se que as arilas, heteroarilas, carbocíclicos, heterociclos, alquilas, e semelhantes podem ser ainda substituídas. Os termos "Halo" e "halogênio", como usado neste documento, referem-se a um átomo selecionado a partir de flúor, cloro, bromo e iodo.

[0079]O termo "sujeito" como aqui utilizado refere-se a um mamífero. Um sujeito, portanto, refere-se, por exemplo, a cães, gatos, cavalos, vacas, porcos, porquinhos da Índia, e assim por diante. Preferivelmente, o sujeito é um ser humano. Quando o sujeito é um ser humano, o sujeito pode ser um paciente ou um ser humano saudável.

[0080]O "grupo de ativação hidróxi", tal como utilizado aqui, refere-se a uma molécula química lábil, que é conhecida na técnica para ativar um grupo hidroxila, de modo que partirá em procedimentos sintéticos, tal como em uma reação de substituição ou de eliminação. Exemplos de grupo de ativação hidróxi incluem, mas não

limitados a, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato e afins.

[0081]O term "grupo de saída", ou "LG", como utilizado aqui, refere-se a qualquer grupo que sai no decurso de uma reação química envolvendo o grupo e inclui, mas não está limitado a grupos halogênio, brosilato, mesilato, tosilato, triflato, p -nitrobenzoato, fosfonato, por exemplo.

[0082]O "hidróxi protegido," como usado neste documento, refere-se a um grupo hidroxila protegido com um grupo hidróxi protetor, tal como acima definido, inclusive de grupos benzoíla, acetila, trimetilsilila, trietilsilila, metoximetila, por exemplo.

[0083]O termo "grupo de proteção hidróxi," como usado neste documento, refere-se a uma molécula química lábil, que é conhecida na técnica por proteger um grupo hidroxila contra reações indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Depois do procedimento sintético, o grupo de proteção hidroxila, conforme descrito neste documento pode ser removido seletivamente. Grupos de proteção hidróxi conhecidos na técnica são descritos geralmente em T.H. Greene e P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque (1999). Exemplos de grupos de proteção hidróxi incluem benziloxicarbonila, 4-nitrobenziloxicarbonila, 4-bromobenziloxicarbonila, 4-metoxibenziloxicarbonila, metoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, isopropoxicarbonila, difenilmetoxicarbonila, 2,2,2-tricloroetoxicarbonila, 2-etoxicarbonil(trimetilsilila), 2-furfuriloxicarbonila, aliloxicarbonila, acetila, formila, cloroacetila, trifluoracetila, metoxiacetila, phenoxiacetila, metila, benzoíla, t-butila, 2,2,2-tricloroetila, 2-trimetilsilil etila, 1,1-dimetil-2-propenila, 3-metil-3- butenila, alila, benzila, para-metoxibenzildifenilmetila, trifenilmetil(tritila), tetrahydrofurila, metoximetila, metiltiometila, benziloximetila, 2,2,2-tricloroetoximetila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, metanossulfonila, para-toluenossulfonila, trimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila, e assim por diante. Grupos de proteção hidróxi preferidos para a presente invenção são acetil (Ac ou $-C(O)CH_3$), benzoil (Bz ou $-C(O)C_6H_5$) e trimetil-

silil (TMS ou $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

[0084]O termo "grupo de proteção amino", como utilizado aqui, refere-se a uma porção química lábil, que é conhecida na técnica por proteger um grupo amino contra reações indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Após o procedimento sintético, o grupo de proteção amino como aqui descrito pode ser removido. o grupo de proteção amino conhecido na técnica são descritos geralmente em T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in organic Synthesis*, 3a edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque (1999). Exemplos grupos de proteção amino incluem, mas não estão limitados a, t-butoxicarbonila, 9-fluorenilmetoxicarbonila, benziloxi-carbonila, e assim por diante.

[0085]O termo "amino protegido", como utilizado aqui, refere-se a um grupo amino protegido com um grupo de proteção amino acima definido.

[0086]O termo "alquilamino" refere-se a um grupo tendo a estrutura $-\text{N}(\text{R}_a\text{R}_b)$, em que R_a e R_b são independentes H ou alquila.

[0087]O termo "acila" inclui os resíduos derivados de ácidos, incluindo mas não limitados a ácidos carboxílicos, carbamatos, ácidos carbônico, ácidos sulfônicos, e ácidos fosfóricos. Exemplos incluem carbonilas alifáticas, carbonilas aromáticas, sulfonilas alifáticas, sulfinilas aromáticas, sulfinilas alifáticas, fosfatos aromáticos e fosfatos alifáticos. Exemplos de carbonilas alifáticas incluem, mas não estão limitadas a, acetila, propionila, 2-fluoroacetila, acetila, butirila, 2-hidróxi, etc.

[0088]Como usado aqui, o termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se aos sais dos compostos formados pelo processo da presente invenção, que são, no escopo do julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos dos seres humanos e animais inferiores sem toxicidade excessiva, irritação, reações alérgicas e similares, e são compatíveis com um risco / benefício razoável. Sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge, et al. descreve sais farmacologicamente aceitáveis em detalhes em J. Phar-

maceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Os sais podem ser preparados in situ durante o isolamento e purificação final dos compostos da invenção, ou separadamente, reagindo a função de base livre com um ácido orgânico adequado. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, os sais de adição de ácido não tóxicos, ou sais de um grupo amino formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos utilizados na técnica, tais como troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não limitados a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanepropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, tenofovir, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato hidriodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, sais de valerato, e assim por diante. Sais de metais alcalinos ou alcalino terrosos incluem sais de sódio, lítio, potássio, cálcio ou magnésio, e assim por diante. Além disso, sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, quando adequado, amônio atóxico, amônio quaternário, cátions de amina formados utilizando contraíons tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato e aril sulfonato.

[0089] Como usado aqui, o termo "éster farmaceuticamente aceitável" refere-se a ésteres de compostos formados pelo processo da presente invenção que hidrolisam in vivo e incluem aqueles que se hidrolizam facilmente no corpo humano para deixar o composto de origem ou um sal do mesmo. Grupos éster apropriados inclu-

em, por exemplo, os derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacologicamente aceitáveis, particularmente ácidos alcanóicos, alquenóicos, cicloalcanóicos e alcanedióicos, em que cada porção alquila ou alquenila vantajosamente não tem mais de 6 átomos de carbono. Exemplos de ésteres incluem, mas não estão limitados a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos e etil succinatos.

[0090]O termo "pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis" como aqui utilizado refere-se a pró-fármacos dos compostos formados pelo processo da presente invenção, que são, no escopo do julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos dos seres humanos e animais inferiores com toxicidade excessiva, irritação, reações alérgicas, e similares, compatíveis com um risco / benefício razoável, e eficaz para a sua utilização, bem como as formas zwitteriônicas, sempre que possível, dos compostos da presente invenção. "Pró-fármaco", como aqui utilizado significa um composto que pode ser convertido in vivo por meios metabólicos (por exemplo, através da hidrólise) para fornecer qualquer composto delineado pelas fórmulas da presente invenção. Várias formas de pró-fármacos são conhecidas na técnica, por exemplo, como discutido em Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (Ed.), Methods in Enzymology, vol. 4 Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al, (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al, Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 e et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); e Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology", John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

[0091]Esta invenção também abrange composições farmacêuticas que contêm, e métodos de tratamento de infecções virais através da administração de, pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis de compostos da invenção. Por exemplo, os

compostos da invenção tendo grupos amino livres, amido, hidróxi ou carboxílicos podem ser convertidos em pró-fármacos. Pró-fármacos incluem compostos em que um resíduo de aminoácido, ou uma cadeia polipeptídica de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácidos é covalentemente unido através de uma ligação de amida ou éster a um grupo de aminoácidos livres, hidróxi ou carboxílico de compostos da invenção. Os resíduos de aminoácidos incluem mas não estão limitados a 20 aminoácidos de ocorrência natural vulgarmente designados por um símbolo de três letras e também inclui 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, homocisteína, ornitina, homoserina e metionina sulfona. Outros tipos de pró-fármacos também são considerados. Por exemplo, grupos carboxila livres podem ser derivatizados como amidas ou alquil ésteres. Grupos hidroxila livres podem ser derivatizados usando grupos, incluindo mas não limitados a hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos e fosforiloximetilóxi carbonilas, conforme descrito em *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 1-15. Pró-fármacos de carbamato de grupos hidróxi e aminoácidos também estão incluídos, assim como pró-fármacos de carbonato, ésteres de sulfonato e ésteres de sulfato de grupos hidróxi. Derivatização de grupos hidróxi, como (acilóxi)metila e (acilóxi) etil éteres em que o grupo acila pode ser um alquil éster, opcionalmente substituído com grupos, incluindo mas não limitados a éter, amina e funcionalidades de ácido carboxílico, ou onde o grupo acila é um éster de aminoácido, como descrito acima, também são considerados. Pró-fármacos deste tipo são descritos em *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Aminas livres também podem ser derivatizadas como amidas, sulfonamidas ou fosfonamidas. Todas essas porções de pró-fármaco podem incorporar grupos, incluindo mas não limitados a éter, amina e funcionalidades de ácido carboxílico.

[0092] Combinações de substituintes e variáveis contempladas por esta invenção são apenas aquelas que resultam na formação de compostos estáveis. O

termo "estável", como aqui utilizado, refere-se aos compostos que possuem estabilidade suficiente para permitir fabricação e que mantêm a integridade dos compostos por um período de tempo suficiente para ser útil para os propósitos aqui detalhados (por exemplo, administração terapêutica ou profilática a um sujeito).

Composições Farmacêuticas

[0093]As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção formulado em conjunto com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Como usado aqui, o "veículo farmacêuticamente aceitável", um material de encapsulamento não-tóxico, inerte sólido, semi-sólido ou líquido, diluente, ou auxiliar de formulação de qualquer tipo. As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas aos seres humanos e a outros animais por via oral, retal, parenteral intracisternalmente, por via intravaginal, por via intraperitoneal, topicamente (como por pós, pomadas, ou gotas), ou como um spray bucal ou nasal.

[0094]Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões farmacêuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tal como, por exemplo, água, álcool ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes, tais como o álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butileno glicol, polissorbato, dimetilformamida, óleos (em especial, óleos de amendoim, algodão, milho, germe, mamona, azeite e gergelim), mono-ou di-glicerídeos, álcool, glicerol tetrahidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitol, e suas misturas. Além de diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes, tais como agentes umectantes, emulsificantes e agentes de suspensão, antioxidantes, edulcorantes, aromatizantes, e agentes perfumandos. A forma de dosagem líquida também pode

ser encapsulada em uma cápsula gelatinosa, na qual um composto da presente invenção pode ser dissolvido em um veículo farmacologicamente aceitável compreendendo, por exemplo, um ou mais agentes de solubilização (por exemplo, polissorbito 80 e mono e diglicerídeos), e outros excipientes adequados (por exemplo, um antioxidante, tal como palmitato de ascorbilo, ou um edulcorante ou aromatizante).

[0095]Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes umectantes ou dispersantes e agentes de suspensão adequados. A preparação estéril injetável também pode ser uma solução estéril injetável, suspensão ou emulsão em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos aceitáveis e solventes que podem ser empregados são a água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos, estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este efeito, qualquer óleo fixo pode ser empregado, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos tais como o ácido oléico são usados na preparação de injetáveis.

[0096]A fim de prolongar o efeito de um fármaco, geralmente é desejável diminuir a absorção do fármaco a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser conseguido através da utilização de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo, com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco, então depende da sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e forma cristalina. Alternativamente, absorção tardia de uma forma de fármaco administrado por via parenteral é realizada pela dissolução ou suspensão do fármaco em um veículo de petróleo. Formas de liberação imediata são também contempladas pela presente invenção.

[0097]Composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente

supositórios que podem ser preparados através da mistura de compostos dessa invenção com excipientes não irritantes ou veículos adequados, tais como a manteiga de cacau, polietilenoglicol ou um supositório de cera que é sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura do corpo e, portanto, derrete no reto ou da cavidade vaginal e libera o composto ativo.

[0098]Composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser utilizadas como preenchedores em cápsulas gelatinosas moles e duras, usando excipientes como a lactose ou açúcar de leite, bem como polietilenoglicóis de alto peso molecular e afins.

[0099]Os compostos ativos também podem ser na forma microencapsulada com um ou mais excipientes como indicado acima.

[00100]As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com os revestimentos e coberturas, tal como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais dosagens farmacêuticas sólidas o princípio ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte, tal como lactose, sacarose ou amido. Tais formas de dosagem, podem ainda incluir, como é prática normal, as substâncias adicionais que não sejam diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de comprimidos e outros auxiliares de comprimidos tal como um estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também incluir agentes tamponantes.

[00101]Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto da presente invenção incluem pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, solventes ou adesivos. O componente ativo é misturado em condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários que possam ser necessários. Formulação oftá-

milcas, gotas para os ouvidos, pomadas oculares, pós e soluções também são contemplados como sendo do escopo da presente invenção.

[00102]As pomadas, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo da presente invenção, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonitas, talco, ácido silícico e óxido de zinco, ou misturas dos mesmos. Pós e sprays podem conter, além dos compostos da presente invenção, excipientes, tais como lactose, talco, ácido silício, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias. Sprays podem adicionalmente conter propelentes habituais, tais como clorofluorcarbonos.

[00103]Sistemas transdérmicos têm a vantagem adicional de fornecer liberação controlada de um composto para o corpo. Formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo ou dispensando o composto no meio adequado. Promotores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada provendo uma taxa de controle da membrana ou dispersando o composto em uma matriz de polímero ou gel.

[00104]De acordo com os métodos de tratamento da presente invenção, as infecções virais são tratadas ou prevenidas em um sujeito, tal como um humano ou outro animal, através da administração a um sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção (ou um sal farmacologicamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo), em tais quantidades e durante o tempo que for necessário para alcançar o resultado desejado. O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" de um composto da invenção, como aqui utilizado, significa uma quantidade suficiente da substância, de modo a diminuir a carga viral em um indivíduo e/ou diminuir os sintomas de HCV no sujeito. Como é bem conhecido na área médica, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto desta invenção irá estar em um risco / benefício razoável aplicável a qualquer tratamento médico.

Atividade Antiviral

[00105]Uma quantidade ou dose inibitória dos compostos da presente invenção pode variar de cerca de 0,1 mg / kg a cerca de 500 mg / Kg, em alternativa, a partir de cerca de 1 a 50 mg / kg. Quantidades ou doses inibitórias também irão variar dependendo da via de administração, bem como a possibilidade de co-uso com outros agentes.

[00106]De acordo com os métodos de tratamento da presente invenção, as infecções virais são tratadas ou prevenidas em um sujeito, tal como um humano ou mamífero inferior pela administração ao sujeito de uma quantidade viralmente eficaz de anti-hepatite C ou uma quantidade inibidora de um composto da presente invenção, em tais quantidades e durante o tempo que for necessário para alcançar o resultado desejado. Um método adicional da presente invenção é o tratamento de amostras biológicas com uma quantidade inibidora de um composto da composição da presente invenção em tais quantidades e durante o tempo que for necessário para alcançar o resultado desejado.

[00107]O termo "quantidade viralmente eficaz de anti-hepatite C" de um composto da invenção, como aqui utilizado, significa uma quantidade suficiente da substância, de modo a diminuir a carga viral em uma amostra biológica ou em um sujeito. Como bem entendido na área médica, uma quantidade viralmente eficaz de anti-hepatite C de um composto desta invenção irá estar em uma relação risco / benefício razoável aplicável a qualquer tratamento médico.

[00108]A termo "quantidade inibitória" de um composto da presente invenção significa uma quantidade suficiente para diminuir a carga viral da hepatite C em uma amostra biológica ou em um sujeito. Entende-se que, quando essa quantidade inibitória de um composto da presente invenção é administrada a um sujeito que está em uma relação custo / benefício razoável aplicável a qualquer tratamento médico, conforme determinado por um médico. o termo "amostra biológica", como usado

neste documento significa uma substância de origem biológica destinada à administração a um sujeito. Exemplos de amostras biológicas incluem, mas não estão limitadas a, sangue e seus componentes, como plasma, plaquetas, subpopulações de células do sangue e similares; órgãos como rins, fígado, coração, pulmão, e similares; espermatozóides e óvulos; medula óssea e os seus componentes, ou células-tronco. Assim, uma outra modalidade da presente invenção é um método de tratar uma amostra biológica, contactando a amostra biológica com uma quantidade inibidora de um composto ou composição farmacêutica da presente invenção.

[00109]Após a melhoria da condição de uma pessoa, uma dose de manutenção de um composto, composição ou combinação desta invenção pode ser administrada, se necessário. Posteriormente, a dose ou frequência de administração, ou ambos, podem ser reduzidos, em função dos sintomas, a um nível em que a condição de melhora é mantida quando os sintomas foram aliviados com o nível desejado, o tratamento deve cessar. O sujeito pode, no entanto, necessitar de tratamento intermitente a longo prazo sobre a ocorrência de sintomas da doença.

[00110]Será entendido, porém, que o uso diário total dos compostos e composições da presente invenção será decidido pelo médico assistente no escopo do julgamento médico. A dose inibitória específica para um determinado doente vai depender de vários fatores, incluindo o distúrbio que está sendo tratado e a gravidade da doença, a atividade específica do composto empregado, a composição específica empregada, a idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo e dieta do paciente, o tempo de administração, via de administração e taxa de excreção do composto específico utilizado, a duração do tratamento, medicamentos utilizados em combinação ou coincidência com os compostos específicos empregados, e fatores semelhantes bem conhecidos nas áreas médicas.

[00111]A dose diária total inibitória dos compostos desta invenção administrada a um sujeito em doses únicas ou divididas pode ser em quantidades, por

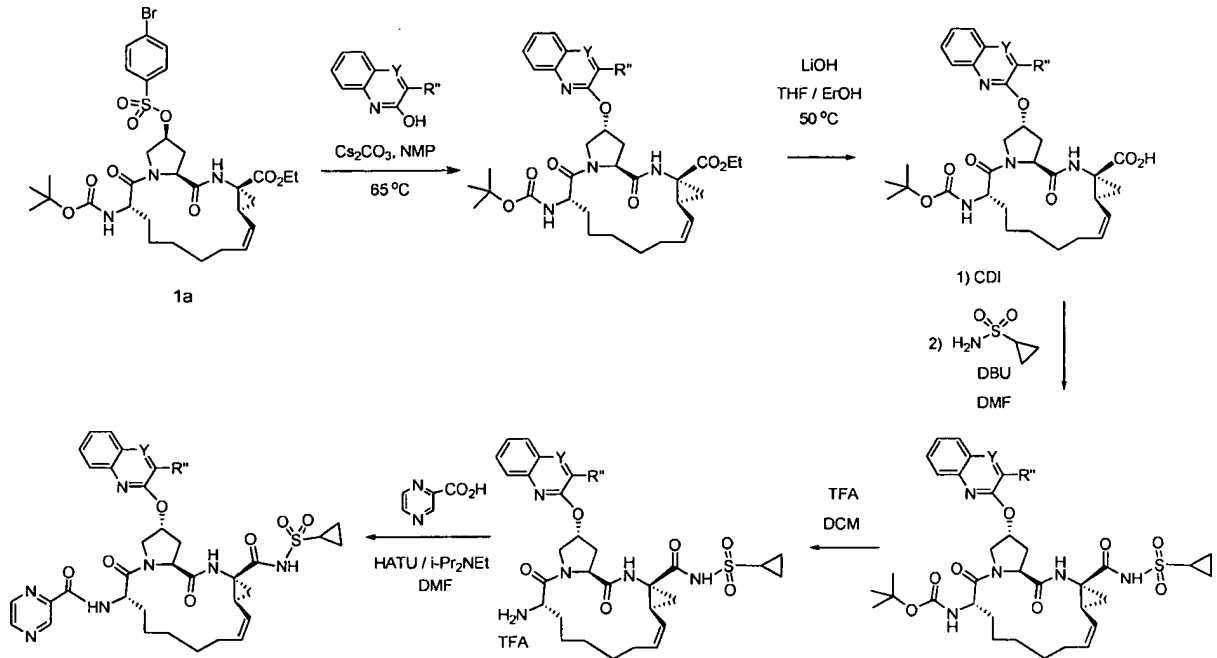
exemplo, de 0,01 a 50 mg / kg de peso corporal ou mais normalmente de 0,1 a 25 mg / kg de peso corporal. Composições de dose única podem conter quantidades ou submúltiplos das mesmas para compensar a dose diária. Em uma modalidade, os regimes de tratamento de acordo com a presente invenção compreendem a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg do composto da presente invenção por dia em dose única ou múltipla. Em outra modalidade, o regime de tratamento inclui a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de cerca de 25 mg a cerca de 6000 mg de um composto da presente invenção por dia em doses únicas ou múltiplas, com ou sem inibidores de monooxigenases de citocromo P450 tal como o ritonavir. A dose diária adequada para o inibidor de monooxigenase de citocromo P450 co-administrado (por exemplo, ritonavir) pode variar, sem limitação, de 10 a 200 mg. Preferivelmente, um composto da presente invenção, ou uma combinação de um composto da invenção e ritonavir, é administrado uma vez por dia ou duas vezes por dia para alcançar a quantidade de dose diária desejada. Por exemplo, quando usado sem ritonavir, um composto da presente invenção pode ser administrado a um paciente duas vezes ao dia com uma dose diária total de 4000, 4200, 4400, 4600, 4800 ou 5000 mg. Para outro exemplo, quando usado em combinação com ritonavir, um composto da presente invenção pode ser administrado a um paciente, uma vez ou duas vezes por dia com uma dose diária total de 200, 400, 600 ou 800 mg, em que a quantidade de ritonavir pode ser 25, 50 ou 100 mg por administração.

Métodos Sintéticos

[00112]Os compostos sintéticos e processos da presente invenção será melhor compreendido em conexão com os seguintes esquemas sintéticos que ilustram os métodos pelos quais os compostos da invenção podem ser preparados.

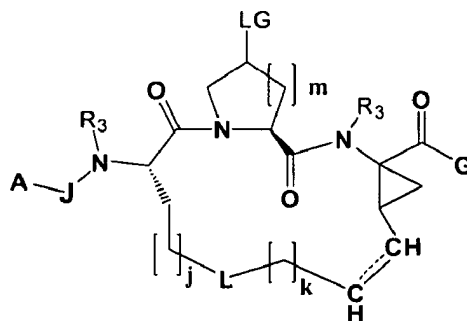
[00113]Definições de variáveis nas estruturas nos esquemas aqui são compatíveis com as posições correspondentes nas fórmulas aqui delineadas.

Esquema 1



[00114]O esquema 1 descreve a síntese de vários compostos da invenção. O material de partida foi deslocado para os grupos de saída por reação com um nucleófilo para fornecer um macrociclo substituído por nucleófilo. Hidrólise de base do éster do ácido foi seguida pelo acoplamento de um derivado da sulfonamida. O nitrogênio protegido foi então desprotegido e substituído por um outro grupo.

[00115]Em um aspecto, a invenção provê um método de produzir um composto de fórmula I, compreendendo a etapa de reagir um composto de fórmula II:



(II);

em que,

J é ausente, alquilenos opcionalmente substituídos, alquenileno opcionalmente

substituído, alquinileno opcionalmente substituído, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-N(R_3)-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$, ou $-N(R_3)-$,

A é alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituída, heterocíclico opcionalmente substituído, ou carbocíclico opcionalmente substituído;

E é $-E-R_5$;

em que E é ausente; alquileno opcionalmente substituído, alquenileno opcionalmente substituído, alquinileno opcionalmente substituído, cada um contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, ou $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $C(O)S(O_p)-$ ou $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$,

p é 0, 1 ou 2;

R_5 é H, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; carbocíclico opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

Cada R_3 e R_4 são independentemente selecionados a cada ocorrência das seguintes opções: alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; arila opcionalmente substituída; heteroarila opcionalmente substituída; heterocíclico opcionalmente substituído; carbocíclico opcionalmente substituído, ou hidrogênio;

L é ausente ou é selecionado a partir de alquileno opcionalmente substituído;

do, alquênileno opcionalmente substituído ou alquinileno opcionalmente substituído, cada um contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N;

$j = 0, 1, 2, 3$ ou 4;

$k = 0, 1, 2$ ou 3

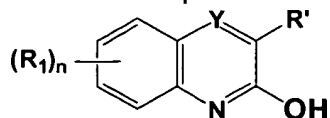
$m = 0, 1$ ou 2

n é 0, 1, 2, 3 ou 4 e

==== denota uma ligação simples ou dupla carbono-carbono, e

LG é um grupo de saída;

com um composto de fórmula III:



(III);

em que:

cada R_1 é independentemente selecionado de

(i) de halogênio, hidróxi, amino, -CN, -CF₃, -N₃, NO₂, -OR₄, -SR₄⁻, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃), S(O)₂-R₄, -N(R₃)(SO₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, ou -N(R₃)C(O)R₄,

(ii) arila opcionalmente substituída,

(iii) heteroarila opcionalmente substituída,

(iv) heterocíclico opcionalmente substituído;

(v) carbocíclico opcionalmente substituído, ou

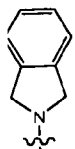
(vi) alquila opcionalmente substituída, alquênila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N;

R_3 e R_4 são cada um independentemente selecionado a cada ocorrência das seguintes opções: alquila opcionalmente substituída, alquênila opcionalmente substituída ou alquinila opcionalmente substituída, cada uma contendo 0, 1, 2 ou 3 hetero-

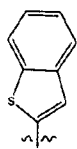
átomos selecionados de O, S ou N; arila opcionalmente substituída; heteroarila opcionalmente substituída; heterocíclico opcionalmente substituído; carbocíclico opcionalmente substituído, ou hidrogênio;

Y é N ou C (R'');

em que se Y for N, R' é heterocíclico opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou carbocíclico opcionalmente substituído, e compreende dois ou mais anéis fundidos, e em que R' não é



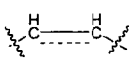
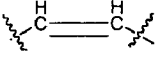
ou

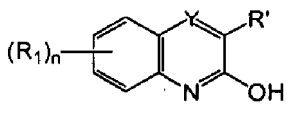


; desde que o composto não seja (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila;

em que se Y for -C(R)-, então R' e R'' tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel arila ou heteroarila, cada anel é opcionalmente substituído;

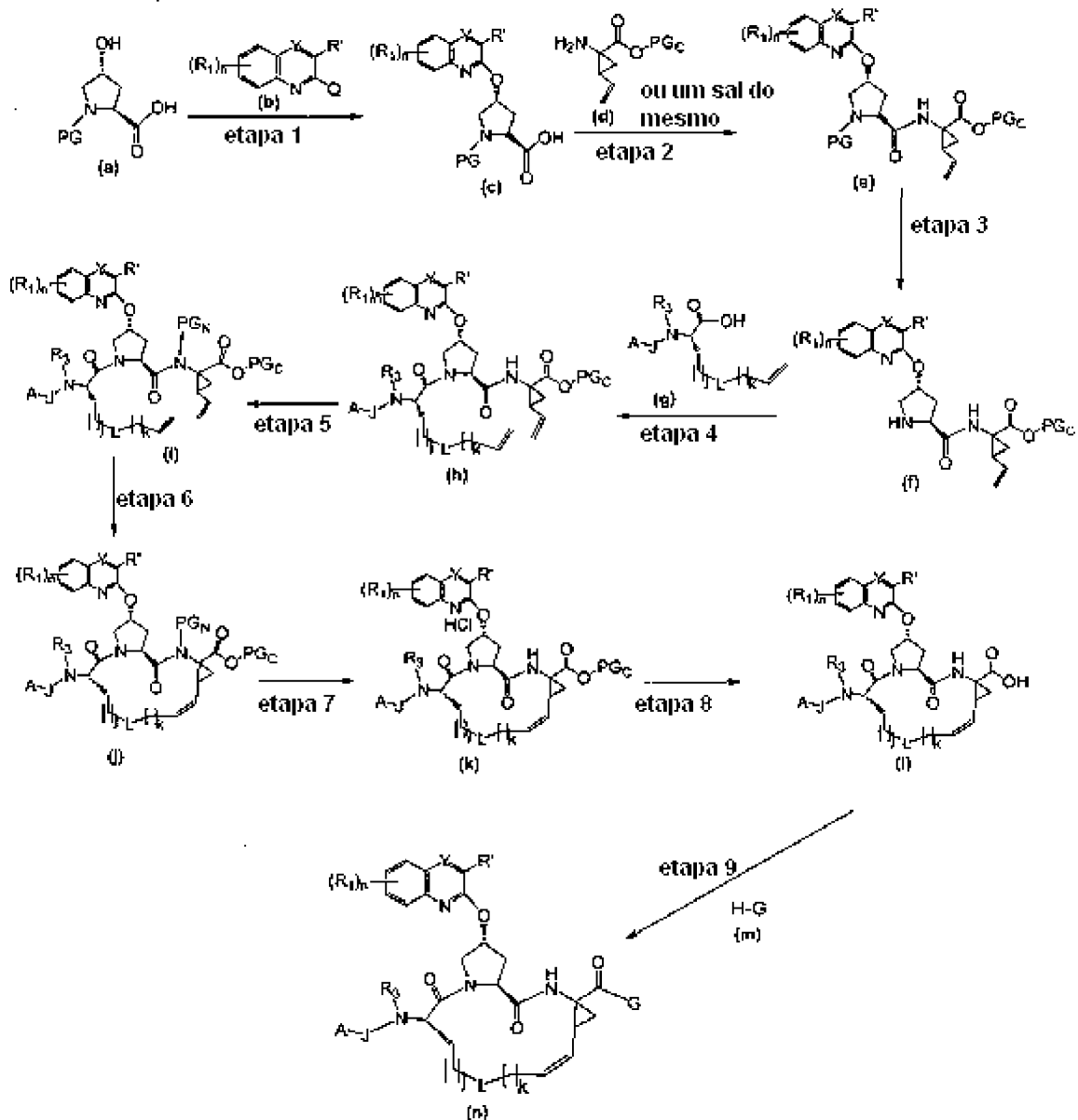
em que A, E1, R' e/ou R'' podem ser tomados em conjunto para formar um anel, para assim, produzir um composto de fórmula I ou I'.

[00116] Um composto de fórmula I também pode ser preparado de acordo com o processo descrito no esquema 2, em que A, J, L, G, Y, R', R₁, R₃, n, m, j, e k são definidos acima, e  é , e em que Q é halogênio ou um grupo de saída, PG e PG_N são cada um independentemente um grupo de proteção amino e PG_C é um grupo de proteção de ácido carboxílico. O composto (b) pode ser

preparado pela reação de  com um agente de halogenação tal como POCl₃. Exemplos não limitantes de grupo de proteção de amino incluem C1-C6 alcóxicarbonila (por exemplo, terc-butoxicarbonila ou Boc), carboxibenzila, p-metoxibenzil carbonila, 9-fluorenilmetiloxicarbonila, benzila, p-metoxibenzila, 3,4-

dimetoxibenzila, p-metoxifenil, benzoíla ou tosila ou outras sulfonamidas adequadas. Exemplos não limitantes de grupo de proteção de ácido carboxílico incluem C1-C6 alquil (por exemplo, terc-butila, metila ou etila), benzila, ou silila, que todos os quais protegem porções de ácidos carboxílicos na forma de ésteres.

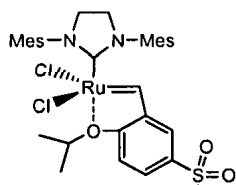
Esquema 2



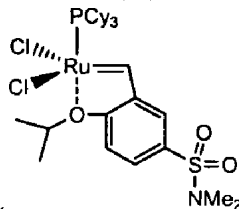
[00117] Na etapa 1, o composto (a) reage com o composto (b) para formar o composto (c), em que a reação pode ser conduzida, como um exemplo não limitante, na presença de terc-butóxido de sódio ou terc-butóxido de potássio. Preferivelmente, a reação é conduzida na ausência de cloreto de lantânio. Também, preferi-

velmente, o rendimento dessa reação é, no mínimo, 50%. Mais preferivelmente, o rendimento da reação é de pelo menos 60%, 70% ou 80%. Altamente preferível, o rendimento da reação é de pelo menos 90% ou 95%. PG preferido é C1-C6 alcoxi-carbonila, tal como terc-butoxicarbonila ou Boc.

[00118]O composto (c) pode ser reagido com o composto (d), ou um seu sal, como sal TsOH, para formar compostos (e) (etapa 2), seguido pela desproteção do grupo amino para criar compostos (f) ou um sal do mesmo (por exemplo, o sal HCl) (etapa 3). PGC preferido inclui, mas não limitado a, C1-C6 alquil como tal etila. Composto (f) pode ser reagido com o composto (g) para formar compostos (h) (etapa 4), que é posteriormente amino-protegido para formar compostos (i) (etapa 5) e, em seguida, submetidos a metátese de anel fechado para formar o composto (j) (etapa 6). PGN preferido inclui, mas não limitado a, C1-C6 alcoxicarbonila, como terc-butoxicarbonila ou Boc. Processos gerais para metátese de anela fechado (RCM) são bem conhecidos na técnica. Processos preferidos envolvem o uso de catalisadores de metal de transição, como os descritos na Patente norte-americana No. 6.921,753 e Publicação de Pedido de Patente norte-americana nº 20070043180. Exemplos não limitantes de catalisadores adequados incluem Zhan Catalisador-1B



(onde Mes é 2,4,6 trimetilfenila; também conhecido como Zhan-B)



e Zhan Catalisador-1C (onde Cy é ciclohexila), ambos os quais estão comercialmente disponíveis de Zannan Pharma, Ltd. (Xangai, China). Desproteção da porção amino no composto (j) leva ao composto (k) (ou a sua base livre) (etapa 7). Em certos casos, composto (h) pode diretamente submeter a reação de

metátese de fechamento de anel para fazer composto (k) (ou a sua base livre), sem as etapas de proteção e desproteção de amino.

[00119]A porção de ácidos carboxílicos no composto (k) pode então ser desprotegida para formar composto (1) (etapa 8), que reage com o composto (m) para formar composto (n) (etapa 9). G no composto (m) é definido como -E-R₅, em que E e R₅ são definidos acima.

[00120]Um composto de fórmula I', como descrito aqui, pode ser igualmente preparado de acordo com o Esquema 2.

[00121]Os compostos aqui descritos contêm um ou mais centros assimétricos e, portanto, dão origem a enantiômeros, diastereoisômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)-, ou como (D)- ou (L)- para aminoácidos. A presente invenção se destina a incluir todos os isômeros quanto possíveis, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras. Isômeros óticos podem ser preparados a partir de seus respectivos precursores opticamente ativos com os procedimentos descritos acima, ou por resolução da mistura racêmica. A resolução pode ser efetuada na presença de um agente de resolução, por cromatografia ou cristalização repetida ou por alguma combinação dessas técnicas que são conhecidas por aqueles versados na técnica. Maiores detalhes sobre as resoluções podem ser encontrados em Jacques et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e, salvo indicação em contrário, pretende-se que os compostos incluam isômeros de geometria E e Z. Da mesma forma, todas as formas tautoméricas também se destinam a ser incluídas. A configuração de qualquer ligação dupla carbono-carbono que aparecer aqui é selecionada apenas por conveniência e não se destina a designar uma determinada configuração a menos que o texto assim declare, sendo assim uma ligação dupla carbono-carbono arbitrariamente mostrada

aqui como trans pode ser cis ou trans, ou uma mistura das duas em qualquer proporção.

[00122]Os compostos sintetizados podem ser separados de uma mistura de reação e adicionalmente purificados através de um método, tal como cromatografia em coluna, cromatografia líquida de alta pressão, ou recristalização. Como pode ser apreciado pelo versado na técnica, outros métodos de síntese dos compostos das fórmulas aqui serão evidentes para aqueles que possuem habilidades comuns na técnica. Além disso, as várias etapas sintéticas podem ser realizadas em uma sequência alternada ou para dar os compostos desejados. Além disso, os solventes, as temperaturas, a duração da reação, etc. mostrados aqui são para fins de ilustração e um dos versados na técnica irão reconhecer que a variação das condições de reação podem produzir os produtos macrocíclicos em ponte desejados da presente invenção. Transformações químicas sintéticas e metodologias grupo de proteção (proteção e desproteção) úteis na síntese dos compostos aqui descritos são conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, aquelas que, como descrito na R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); e L. Paquette, ed, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), e edições posteriores.

[00123]Os compostos desta invenção podem ser modificados acrescentando diversas funcionalidades através de qualquer meio sintético delineado aqui para aumentar as propriedades biológicas seletivas. Essas alterações são conhecidas na técnica e incluem aquelas que aumentam a penetração biológica em um determinado sistema biológico (por exemplo, sangue, sistema linfático, sistema nervoso central), aumentam a disponibilidade oral, aumentam a solubilidade para permitir a administração por injeção, alteram o metabolismo e alteram a taxa de excreção.

[00124]A recitação de uma listagem de grupos químicos em qualquer definição de uma variável aqui inclui definições dessa variável como um grupo único ou a combinação dos grupos listados. A recitação de uma modalidade para uma variável inclui aqui aquela modalidade como qualquer modalidade única ou em combinação com qualquer outras modalidades ou partes delas.

Exemplos

[00125]Os compostos e processos da presente invenção serão melhor compreendidos em conexão com os seguintes exemplos, que servem como uma ilustração somente e não para limitar o escopo da invenção. Os exemplos a seguir podem ser preparados de acordo com o Esquema 1 ou o Esquema 2 como descrito acima. Várias mudanças e modificações às modalidades divulgadas serão aparentes para aqueles versados na técnica e tais mudanças e modificações, incluindo, sem limitação, aquelas relacionadas com as estruturas químicas, substituintes, derivados, formulações e/ou métodos da invenção podem ser feitas sem se afastar do espírito da invenção e do escopo das reivindicações anexas.

[00126]Exemplo 1. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo,1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00127]Exemplo 1a. 2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato de (2S, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etil

[00128]Uma solução de 6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidróxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxilato de (2S, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etila

e DABCO em tolueno foi agitada à temperatura ambiente (ta). A esta solução foi adicionada uma solução de cloreto de 4-bromobenzeno-1-sulfonila em tolueno. Após a adição ser completa a mistura de reação foi resfriada bruscamente com 10% de carbonato de sódio aquoso e a mistura agitada por 15 min. Tetrahidrofurano foi adicionado e a mistura foi lavada com 0,5 M de HCl, água, e então cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e seca para fornecer o composto.

[00129]Exemplo 1b.

[00130]6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3-cloroquinoxalin-2-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato de (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS, Z) etila (1b)

[00131]A uma solução do composto 1a (15,0 g, 21,0 mmoles) em NMP (55 ml) foi adicionado 3-cloroquinoxalin-2-ol (4,56 g, 25,3 mmoles), seguido por Cs₂CO₃ (17,1 g, 52,6 mmoles). A mistura resultante foi aquecida a 70 °C por 18 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e, em seguida dividida entre acetato de etila (300 ml) e 1 N de HCl (100 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (100 ml), seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto como um sólido. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (gradiente de EtOAc-hexano) para obter o composto do título como um sólido (6,2 g, rendimento de 45%), MS(ESI): m / z = 656,3 [M + H]

[00132]Exemplo 1c.

[00133]6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(3-fenilquinoxalin-2-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxilato (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS, Z)-etila (1c)

[00134]À um frasco de micro-ondas foi adicionado o produto a partir do 1b (700 mg 1,07 mmol), 2-(tributilestanil)benzo[d]tiazol (905 mg, 2,13 mmoles), paládio-tetraquis(trifenilfosfina) (113 mg, 0,11 mmol) e dioxano (5 ml). O frasco foi esvaziado e nitrogênio introduzido, que foi repetido duas vezes. A mistura foi reagida em um reator de micro-ondas a 110 °C por 1 hora. A reação foi diluída com MeCN e lavada três vezes com hexano. A camada de MeCN foi evaporada e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (gradiente CHCl₃-EtOAc) para obter o composto do título (692 mg, 86% de rendimento). MS(ESI): m / z = 755,2 [M + H].

[00135]Exemplo 1d.

[00136]Ácido (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxílico (1d)

[00137]A uma solução do produto do Exemplo 1c (692 mg, 0,95 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) e etanol (2,5 ml) / água (2,5 ml) foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (154 mg., 3,7 mmoles). A mistura resultante foi aquecida a 50 °C por uma hora e resfriada à temperatura ambiente. Os solventes orgânicos foram removidos na maior parte sob pressão reduzida, EtOAc (100 ml.) foi adicionado e, em seguida lavado com 1 N de HCl (30 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (20 ml), seca sobre MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para prover 666 mg do produto 1d.

[00138]Exemplo 1f.

[00139]A uma solução do produto de Exemplo 1d (666 mg, 0.92mmol) em 1,2-dicloroetano (9 ml) foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (246 mg, 1,52 mmol). A mistura foi agitada a 40 °C por 2 horas. À solução acima foi então adicionado ciclopropanosulfonamida (184 mg, 1,52 mmol), seguida por DBU (0.23ml, 1,52 mmol). A mistura resultante foi agitada a 40 °C por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc

(100 ml) e lavada com 1N de HCl (20 ml) em seguida, cloreto de sódio saturado (20 ml). A camada orgânica foi separada, seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (gradiente CHCl₃ / EtOAc) para obter o composto (322 mg, 38% de rendimento). MS(ESI): m / z = 830,0 [M + H].

[00140]Exemplo 2. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00141]Exemplo 2a.

[00142](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)—5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16^a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00143]A uma suspensão do produto do Exemplo 1 (320 mg, 0,39 mmol) em EtOAc (3 mL) foi adicionada uma solução de 4 M de HCl em dioxano (1,9 mL, 7,7 mmoles). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido resultante seco sob vácuo para fornecer (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS, Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida, ácido clorídrico (295 mg, rendimento quant.).

[00144]Exemplo 2b.

[00145]À solução do exemplo 2a (28 mg, 0,037 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi adicionado ácido isonicotínico (5,0 mg, 0,040 mmol), HATU (16,7 mg, 0,044 mmol) e diisopropiletilamina (0,021 mL, 0,12 mmol). A mistura foi agitada a 25 °C por 2 horas. e evaporada. A purificação do material bruto através de cromatogra-

fia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA dando o composto do título.

MS(ESI): $m/z = 835,0$ [M + H].

[00146]Exemplo 3. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00147]Exemplo 3 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 2, em substituição do ácido isonicotínico com ácido 2-fluorobenzóico. A purificação do material bruto através de cromatografia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00148]MS(ESI): $m/z = 851,9$ [M + H].

[00149]Exemplo 4. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa-[e]pirrolo [1,2-a] | 1,4) diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

[00150]Exemplo 4 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 2, em substituição do ácido isonicotínico com ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI): $m/z = 838,9$ [M + H].

[00151]Exemplo 5. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00152]Exemplo 5 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 2, em substituição do ácido isonicotínico com ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia

de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00153]MS(ESI): m / z = 849,9 [M + H].

[00154]Exemplo 6. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-carboxamida

[00155]Exemplo 6 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 2, em substituição do ácido isonicotínico com ácido isoxazol-5-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00156]MS(ESI): m / z = 824,9 [M + H].

[00157]Exemplo 7. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida

[00158]Exemplo 7 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 2, em substituição do ácido isonicotínico com ácido tiazol-4-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00159]MS(ESI): m / z = 840,9 [M + H].

[00160]Exemplo 8. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00161]Exemplo 8 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 2, em substituição do ácido isonicotínico com ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatogra-

fia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00162]MS(ESI): $m/z = 838,0$ [M + H].

[00163]Exemplo 9. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00164]Exemplo 9 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 2, substituindo o ácido isonicotínico com ácido pirimidina-4-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00165]MS(ESI): $m/z = 835,9$ [M + H].

[00166]Exemplo 10. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00167]Exemplo 10 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 2, em substituição do ácido isonicotínico com ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00168]MS(ESI): $m/z = 852,0$ [MH-H].

[00169]Exemplo 11. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00170]Exemplo 11 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 2, em substituição do ácido isonicotínico com cloreto

de 3-fluorobenzoila. A purificação do material bruto através de cromatografia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00171]MS(ESI): $m/z = 838,0$ [M + H].

[00172]Exemplo 12. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofurano-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16ahexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00173]Exemplo 12a. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-hidróxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila.

[00174]A uma solução de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(9H-fluoren-9-ilideneaminoxí)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila (20,0 g, 26,8 mmol) em ácido acético (80 ml), agitando a 40 °C era pó de zinco (10,52 g, 166 mmoles). Após a adição ter sido concluída a mistura de reação foi agitada a 40 °C por 1 hora. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente, diluída com tolueno, e filtrada através de Celite. O licor mãe foi lavado com água, 1 N de HCl, e cloreto de sódio aquoso saturado, seco sobre sulfato de magnésio anidro e filtrado. O filtrado foi então evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título 12a (14,8 g, 97% de rendimento).

[00175]Exemplo 12b. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-cloroquinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila.

[00176]Uma solução do composto 12a (10,0 g, 17,6 mmoles), carbonato de

césio (17,2, 52,8 mmoles) e 2,3-dicloroquinoxalina (3,50 g, 17,6 mmoles) em dimetilformamida (175 ml) foi aquecida a 70 °C por 18 horas. Uma porção adicional de 2,3-dicloroquinoxalina (0,70 g, 3,5 mmoles) foi adicionada e a mistura foi agitada a 70 °C por 18 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e, em seguida dividida entre acetato de etila (300 ml) e 1 N de HCl (100 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (100 ml), seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto como um sólido. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (gradiente de EtOAc-hexano) para obter o composto do título como um sólido (4,7 g, rendimento de 37%), MS(ESI): $m/z = 731,1$ [M + H].

[00177]Exemplo 12c.

[00178]À um frasco de micro-ondas foi adicionado o produto de 12b (0,40 g 0,547 mmol), benzofurano-2-iltributilstanano (0,245 g, 0,602 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (50 mg, 0,055 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fenil-6-fosfa-adamantano (32 mg, 0,11 mmol), bicarbonato de sódio (46 mg, 0,547 mmol) e dioxano (3 mL). O frasco foi esvaziado e nitrogênio introduzido. A mistura foi reagida em um reator de micro-ondas a 110 °C por 1 hora. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com 1N de HCl seguido de cloreto de sódio aquoso saturado e seca sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi filtrada em Celite e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila e lavado com hexano (cinco vezes) e, em seguida, evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (gradiente de CHCl₃-EtOAc), para obter o composto do título (386 mg., Rendimento de 87%). MS(ESI): $m/z = 813,0$ [M + H].

[00179]Exemplo 13. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofurano-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilsoxazol-3-carboxamida.

[00180]Exemplo 13a. cloridrato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-amino-2-(3-(benzofurano-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00181]O produto do Exemplo 12 (0,386 g, 0,475 mmol) foi dissolvido em uma mistura de acetato de etila (2,4 mL) e 4 N de HCl em dioxano (2,4 mL) e agitado em temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi então evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (0,338 mg, 100% de rendimento).

[00182]Exemplo 13b.

[00183]Uma mistura do produto do Exemplo 13a (30 mg, 0,040 mmol), ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico (5,1 mg, 0,040 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,6 mg, 0,12 mmol) e HATU (18,3 mg, 0,048 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e depois evaporada. Purificação do material bruto através de cromatografia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título (14 mg, 42% de rendimento). MS(ESI): m / z = 822,0 [M + H].

[00184]Exemplo 14. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofurano-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-carboxamido-2-metilpirazina)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00185]Exemplo 14 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 13, substituindo o ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico com ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00186]MS(ESI): m / z = 833,0 [M + H].

[00187]Exemplo 15. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofurano-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00188]Exemplo 15 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 13, substituindo o ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico com ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00189]MS(ESI): m / z - 821 [M + H].

[00190]Exemplo 16. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofurano-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00191]Exemplo 16 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 13, substituindo o ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico com ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00192]MS(ESI): m / z = 835,0 [M + H].

[00193]Exemplo 17. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzofurano-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina]-14a-carboxamida

[00194]Exemplo 17 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 13, substituindo o ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico com ácido pirimidina-4-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

tografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00195]MS(ESI): $m/z = 818,9$ [M + H].

[00196]Exemplo 18. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16]-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00197]Exemplo 18 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 12, substituindo benzofuran-2-iltributilestanano com benzo[b]tiofen-2-iltributilestanano. A purificação do material bruto através da cromatografia de gel de sílica eluída com hexano / acetato de etila (1, 2), proveu o composto do título.

[00198]MS(ESI): $m/z = 829,1$ [M + H].

[00199]Exemplo 19. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16]-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

[00200]Exemplo 19a.

[00201]Cloridrato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-amino-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16]-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00202]O produto do Exemplo 18 (0,296 g, 0,357 mmol) foi dissolvido em uma mistura de acetato de etila (1,7 mL) e 4 N de HCl em dioxano (1,7 RAL) e agitado em temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi então evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (0,262 mg, 96% de rendimento).

[00203]Exemplo 19b.

[00204]Uma mistura do produto do Exemplo 19 (30 mg, 0,039 mmol), ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (5,0 mg, 0,039 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,2 mg, 0,118 mmol) e HATU (17,9 mg, 0,047 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e depois evaporou-se. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título (18 mg, 53% de rendimento).

[00205]MS(ESI): $m/z = 837,9$ [M + H].

[00206]Exemplo 20. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00207]Exemplo 20 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 19, substituindo o ácido 5-metilisoxazol-3-5-carboxílico com ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00208]MS(ESI): $m/z = 848,7$ [M + H].

[00209]Exemplo 21. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00210]Exemplo 21 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 19, substituindo o ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico com ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00211]MS(ESI): m / z = 836,9 [M + H].

[00212]Exemplo 22. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00213]Exemplo 22 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 19, substituindo o ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico com ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI): m / z = 851,0 [M + H].

[00214]Exemplo 23. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00215]Exemplo 23 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 19, substituindo o ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico com ácido pirimidina-4-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI): m / z = 835,1 [M + H].

[00216]Exemplo 24. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00217]Exemplo 24a. 2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato de (2S, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etila

[00218]Uma solução de 6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidróxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato de (2S, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etila (22,1 g, 44,8 mmol) e DABCO (8,5 g, 76,7 mmoles) em tolueno (88 mL) foi agitada à temperatura ambiente. À esta solução foi adicionada uma solução de cloreto de 4-bromobenzeno-1-sulfonila (17,2 g, 67,2 mmol) em tolueno (44 mL). Após a adição ter sido concluída a mistura de reação foi resfriada bruscamente com carbonato de sódio aquoso a 10% (110 mL) e a mistura agitada por 15 min. Tetrahidrofurano (44 mL) foi adicionada e a mistura foi lavada com 0,5 M de HCl, água, e então cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e seca para fornecer o composto do título (27,7 g, 87% de rendimento), que foi usado sem purificação adicional.

[00219]Exemplo 24b

[00220]6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a--hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etila

[00221]A uma solução do composto do exemplo 24a (11,0 g, 15,4 mmol) em NMP (100 ml) foi adicionado fenantridina-6 (5H)-ona (3,15 g, 16,2 mmoles), seguido por Cs₂CO₃ (7,53 g, 23,1 mmoles). A mistura resultante foi aquecida a 55 °C durante quatro horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e, em seguida dividida entre acetato de etila (250 ml) e 5% de solução aquosa de bicarbonato de sódio (200 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa a 5% de sódio de bicarbonato (200 ml), seguido de salmoura (150 ml), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto como um sólido. O sólido foi então dissolvido em metil t-butil éter (200 ml), a suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente por uma hora e filtrada. O filtrado continha o produto desejado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 7,95 g de 24b do

produto como um sólido; MS-DCI / NH₃: 671 (M + H) +.

[00222]Exemplo 24c

[00223](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-illóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1, 4]diazaciclopentadecina-14a-carboxílico (24c)

[00224]A uma solução do produto do exemplo 24b (7,8 g, 11,6 mmoles) em tetraidrofurano (40 ml) e etanol (40 ml) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de lítio (0,84 g de hidróxido de lítio em 40 ml de H₂O). A mistura resultante foi aquecida a 50 °C por duas horas e resfriada à temperatura ambiente. Os solventes orgânicos foram removidos na maior parte sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi acidificado com solução aquosa de ácido cítrico 10% e extraída com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (200 ml), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, para dar um sólido amarelo claro, que foi adicionalmente seco em forno a vácuo a 45 °C por 18 horas para dar 7,5 g do produto 24c como um sólido amarelo claro; MS-DCI / NH₃: 643 (M + H) +.

[00225]Exemplo 24d.

[00226](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-illóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]-diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00227]A uma solução do produto do exemplo 24c (7,46 g, 11,6 mmoles) em DMF (80 ml) foi adicionado 1,1',carbomildiimidazol (5,64 g, 34,8 mmoles). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. À solução acima foi então adicionada ciclopropanosulfonamida (4,21 g, 34,8 mmoles), seguida por DBU (5,73 mL, 36,0 mmoles). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 14 horas. À

mistura de reação foi adicionado EtOAc (200 ml), 10% de solução aquosa de ácido cítrico (200 ml) e cloreto de sódio saturado aquoso (50 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio saturado aquoso (100 ml), seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etila / gradiente heptano) para obter o composto do título como um sólido branco (6,40 g, rendimento de 74%). MS(ESI): m / z = 746,1 [M + H].

[00228]Exemplo 25.

[00229](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-6-(pirazina-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa [e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00230]Exemplo 25a

[00231]Cloridrato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-amino-N-(ciclopropilsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00232]A uma suspensão do produto do Exemplo 24 (0,35 g, 0,47 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionada uma solução de 4 M de HCl em dioxano (0,6 mL, 2,4 mmoles). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido resultante seco sob vácuo para fornecer o composto (0,32 g, rendimento, quant).

[00233]Exemplo 25b.

[00234](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-6-(pirazina-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00235]A uma solução do exemplo 25a (320 mg, 0,47 mmol) em dimetilformamida (5 mL) foi adicionado ácido pirazínico (0,065 g, 0,52 mmol), HATU (214 mg, 0,56 mmol) e diisopropiletilamina (0,2 mL, 1,18 mmol). A mistura foi agitada a 25 °C por 2 horas e depois dividida entre 5% de bicarbonato de sódio aquoso e acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cristalização a partir de acetato de etila / hexano para dar o produto desejado (155 mg, 44% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS(ESI): $m/z = 752,0$ [M + H].

[00236]Exemplo 26. Ciclopentil (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00237]Exemplo 26a

[00238]6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etila

[00239]Exemplo 26a foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do exemplo 24b, substituindo o composto do Exemplo 24a com o composto -2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-carboxilato de (2S, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etila, para fornecer o composto do título. MS(DCIZNH₃): $m/z = 683,0$ [M + H]

[00240]Exemplo 26b

[00241](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxílico

[00242]Exemplo 26b foi preparado de acordo com o procedimento utilizado

para a preparação do exemplo 24c, substituindo o composto 24b com o composto 26, para fornecer o composto do título. MS(DCI/NH₃): m / z = 655,0 [M + H].

[00243]Exemplo 26c.

[00244](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e] pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentila

[00245]O composto do título do exemplo 26 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 24, substituindo o composto 24c pelo composto 26, para fornecer o composto do título.

[00246]MS(DCI/NH₃): m / z = 758,0 [M + H].

[00247]Exemplo 27. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4] diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00248]Exemplo 27 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI): m / z = 754,2 [M + H].

[00249]Exemplo 28. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-yl)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

[00250]Exemplo 28 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia

de fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

MS(ESI): $m/z = 755,1$ [M + H].

[00251]Exemplo 29. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa [e]pirrolo [1,2-a][1,4] diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00252]Exemplo 29 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI): $m/z = 766,1$ [M + H].

[00253]Exemplo 30. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-illóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida

[00254]Exemplo 30 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com ácido tiazol-5-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI): $m/z = 757,1$ [M + H].

[00255]Exemplo 31. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00256]Exemplo 31 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com ácido 2-fluorobenzóico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase

reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI):
m / z = 768,1 [M + H]

[00257]Exemplo 32. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-6-(piridazina-carboxamido-4)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00258]Exemplo 32 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com ácido piridazina-4-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00259]MS(ESI): m / z = 752,1 [M + H].

[00260]Exemplo 33. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-6-(pirimidina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00261]Exemplo 33 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com ácido pirimidina-4-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI): m / z = 752,1 [M + H].

[00262]Exemplo 34. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00263]Exemplo 34 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com 1-metil-1-ácido H-pirazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatogra-

fia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI): $m/z = 754,2$ [M + H].

[00264]Exemplo 35. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonyl)-6-(2-hydroxy-2-methylpropanamide)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-yl)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecina-14a-carboxamide

[00265]Exemplo 35 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do exemplo Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com ácido 2-hidroxi-2-metilpropanóico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título. MS(ESI): $m/z = 732,2$ [M + H].

[00266]Exemplo 36. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-carboxamide)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-yl)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13,14,14a,15, 16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecina-14a-carboxamide

[00267]Exemplo 36 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 25, substituindo o ácido 2-pirazínico com ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico. A purificação do material bruto através de cromatografia em fase reversa eluindo com acetonitrila / água / TFA proveu o composto do título.

[00268]Exemplo 37. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-2-(2-fluorofenantridin-6-yl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecina-6-yl carbamate of cyclopentyl

[00269]Exemplo 37a.

[00270]5'-Fluoro-2'-nitrophenyl-2-carboxylate

[00271]À um frasco de micro-ondas foi adicionado ácido 2-(metoxycarbonyl)

fenilborônico (63,4 mg, 0,352 mmol), 2-bromo-4-flúor-l-nitrobenzeno (77 mg, 0,35 mmol), diacetoxipaládio (0,93 mg, 4,1 mmoles) e diciclohexila (2', 6'-dimetoxibifenil-2-il) fosfina (3,47 mg, 8,45 mmoles). Etanol (1760 mL) e carbonato de sódio (176 microlitro, 0,352 mmol) foram adicionados e a mistura foi reagida em um reator de micro-ondas a 100 °C por 30 minutos. A mistura foi diluída com diclorometano, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia preparativa de camada delgada (eluente: 9:1 Hexano / acetato de etila) para fornecer 5'-metil-2'-fluoro nitrobifenil-2-carboxilato (37, 54,8 mg, 0,199 mmol, 56,6% de rendimento).

[00272]Exemplo 37b. 2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6 (5H)-ona

[00273]A uma solução do produto do exemplo 37a (5'-fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metila, 56,79 mg, 0,206 mmol) em metanol (9 mL) foi adicionado 10% de paládio sobre carbono (15,6 mg, 0,015 mmol). O frasco foi equipado com um balão de hidrogênio e desgaseificado, três vezes com o hidrogênio. A mistura de reação foi agitada, diluída com dimetilformamida e filtrada. O filtrado foi concentrado para prover 2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona (37b, 46,36 mg, 0,202 mmol, 98% de rendimento).

[00274]Exemplo 37c.

[00275]Uma mistura do produto do exemplo 37b (2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona, de 46,4 mg, 0,202 mmol), ácido acético (3 mL) e zinco (99 mg, 1,517 mmol) foi aquecida sob refluxo a 130 °C por 1H. A mistura foi diluída com dimetilformamida e filtrada e o filtrado foi concentrado para dar um bronzeado sólido (100 mg). O sólido foi dividido entre diclorometano / dimetilformamida (2/1, 50 mL) e carbonato de sódio (10 ml). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 10ml) e concentrada para prover 2-fluorofenantridin-6(5H)-ona (37C, 38,2 mg, 88% de rendimento).

[00276]Exemplo 37d.

[00277]6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)etila

[00278]Exemplo 37d foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do exemplo 37b, substituindo 2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6--5,16-(ciclopentiloxicarbonilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxilato de 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a, e substituindo 2-fluorofenantridin-6(5H)-ona (80c) para fenantridin-6(5H)-ona, para fornecer o composto do título em 48% de rendimento.

[00279]Exemplo 37e.

[00280](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxílico

[00281]Exemplo 37e foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do exemplo 67c, substituindo o produto do exemplo 37d pelo produto do exemplo 24b.

[00282]Exemplo 37f.

[00283](2R, 6S, 13,, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentila

[00284]O composto do Exemplo 37 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 24, substituindo o produto do exemplo 37e pelo produto do exemplo 24c (14,6 mg, 78% de rendimento). MS(ESI): m / z = 776,1 [M + H].

[00285]Exemplo 38. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00286]Exemplo 38a.

[00287]5,5'-diflúor-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metila

[00288]A 2-bromo-4-flúor-1-nitrobenzeno (185,16 mg, 0,842 mmol) foi adicionado Pd₂dba₃ (23,12 mg, 0,025 mmol) e pó de cobre (271 mg, 4,26 mmoles). Dimetilsulfóxido (2,3 ml) e 2-bromo-4-fluorobenzoato de metila (0,122 ml, 0,842 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada vigorosamente a 100 °C por 2 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (20 ml), e filtrada. O filtrado foi lavado com água e seco (Na₂SO₄ anidro) e concentrado para dar um óleo amarelo (279,8 mg). Este óleo foi utilizado sem purificação para a preparação do exemplo 38b.

[00289]Exemplo 38b.

[00290]2,9-diflúor-5-hidroxifenantridin-6 (5H)-ona

[00291]Ao produto do exemplo 38a (279,8 mg) foi adicionado metanol (7,5 mL) e 10% de paládio sobre carbono (76 mg, 0,071 mmol). O frasco foi equipado com um balão de hidrogénio e a mistura foi desgaseificada e preenchida novamente com hidrogénio três vezes. A mistura foi agitada com hidrogênio por 16 h, diluída com dimetilformamida e filtrada. O filtrado foi concentrado para dar um vermelho sólido. Este material foi triturado com diclorometano / hexano (9/1) e filtrado para fornecer o composto do título (Exemplo 38b, 43,15 mg, 0,175 mmol, rendimento quantitativo).

[00292]Exemplo 38c.

[00293]2,9-Difluorofenantridin-6(5H)-ona

[00294]Exemplo 38c foi preparado de acordo com o procedimento utilizado

para a preparação do exemplo 37c, substituindo o produto do exemplo 38b pelo produto do exemplo 80b.

[00295]Exemplo 38d.

[00296]6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etila

[00297]Exemplo 38d foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do exemplo 24c, substituindo o produto do exemplo 38c por fenantridina-6(5H)-ona.

[00298]Exemplo 38e.

[00299]Ácido (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxílico

[00300]Exemplo 38e foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do exemplo 24c, substituindo o produto do exemplo 38d pelo produto do exemplo 24b.

[00301]Exemplo 38f.

[00302](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-ilóxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-6-ilcarbamato de terc-butila

[00303]Exemplo 38 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 24, substituindo o produto do exemplo 38e pelo produto do exemplo 24c. MS(ESI): m / z = 782,1 [M + H].

[00304]Exemplo 39. (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS)-14a-

(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-octadecaidrociclopropa(fenantridin-6-ilóxi)[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00305]Etanol desgaseificado por argônio (0,8 ml) foi adicionado ao produto do Exemplo 24 (79,1 mg, 0,106 mmol) e catalisador Crabtree (3,45 mg, 4,24 mmol) (4% em mol) em um frasco com pressão de 4 mL. O frasco foi injectado três vezes com argônio e, em seguida, pressurizado com hidrogênio (3,52 kgf/cm² (50 psi)). A mistura foi aquecida a 50 °C sob hidrogênio e agitada por 4,5 horas a 50 °C.

[00306]A mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia em fase reversa, eluindo com um gradiente de acetonitrila, (1% de TFA) / água para fornecer o composto do título como um sólido branco (70,41 mg, 0,094 mmol, 89% de rendimento).

[00307]MS(ESI): m / z = 748,2 [M + H].

[00308]Exemplo 40. (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-illóxi)octadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentila

[00309]Exemplo 40 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 39, substituindo o produto do Exemplo 24 com o produto do Exemplo 26. MS(ESI): m / z = 760,2 [M + H].

[00310]Exemplo 41. (2R, 6S, 13aR, 14aR, 16aS)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-14a-(tiofen-2-ilsulfonilcarbamoil)octadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00311]Exemplo 41 foi preparado de acordo com o procedimento utilizado para a preparação do Exemplo 24, substituindo ciclopropanosulfonamida com tiofeno-2-sulfonamida.

[00312]MS(ESI): m / z = 788,0 [M + H].

[00313]Exemplo 42. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-

(2-metilpirimidina-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecaidrociclopropano[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00314]Exemplo 42. ácido (S)-2-(2-metilpirimidina-5-carboxamido) não-8-enóico.

[00315]Sal diciclohexilamina de ácido Boc-2(5)-amino-não-8-enóico pode ser suspenso em acetato de isopropila, lavado várias vezes com uma solução aquosa de ácido cítrico e depois uma vez com água. O produto lavado, concentrado e então re-diluído em acetato de isopropila, pode ser reagido com o HCl para produzir sal de HCl de ácido 2(S)-amino-não-8-enóico. Ácido 2-metilpirimidina-5-carboxílico, carbonato de N,N'-disuccinimidila, e N,N-dimetilaminopiridina podem ser dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (NMP) e agitados. Sal de HCl de ácido 2(S)-Amino-não-8-enóico é posteriormente adicionado, seguido pela trietilamina, e agitou para produzir o composto do título do exemplo 42, que pode ser cristalizado pela adição de ácido clorídrico, seguido pela água.

[00316]Exemplo 42b.

[00317](1R,2S)-etil-1-((2S,4R)-N-(terc-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(2-metilpirimidina-5-carboxamido) não-8-enoila)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato

[00318]Ácido (2S, 4R)-N-Boc-4-hidroxirolina pode ser reagido com 2-cloro-3-quinoxalina (tiofen-2-il) em NMP, na presença de t-butóxido de sódio, para produzir (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)pirrolidina-2-carboxílico. Metil terciário butil éter (MTBE) e água podem ser adicionados. A camada aquosa é separada, lavada, e, em seguida, HCl é adicionado, seguido por extração com o MTBE. O produto extraído pode ser misturado com diisopropilammina (DIPEA) e HATU (CAS 148893-10-1) e, em seguida reagido com sal tosilato de (1R, 2S)-etil-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxilato em dimetilformida

(DMF) e tolueno. A reação produz 2-((1R, 2S)-1-(etoxicarbonila)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(3-(benzo [d]tiazol-2-il)-quinoxalin 2-ilóxi) pirrolidina-1-carboxilato de (2S, 4R)-terc-butila, que pode ser extraído com MTBE e lavado com HCl, adicionalmente extraído, lavado, seco e dissolvido em 2-propanol.

[00319]HCl pode ser adicionado à solução de 2-propanol para produzir 1-((2S, 4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R, 2S)-etila, que pode ser cristalizado pela neutralização com NaOH.

[00320]1-((2S, 4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R, 2S)-etila, o compostos do título do exemplo 42a, N-hidróxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida pode ser misturado e agitado em DMF por horas, seguido de adição de N,N-dimetiletileno-diamina. A reação produz 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(2-metilpirimidina-5-carboxamido) não-8-enoila)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R, 2S)-etila, que pode ser dissolvido em acetato de isopropila e extraído com H₃PO₄ aquoso, e então extraído com K₂HPO₄ aquoso. O produto pode ser reagido com di-terc-butildicarbonato na presença de dimetilaminopiridina, seguido pela extração com uma mistura de uma solução de ácido cítrico e uma solução de cloreto de sódio, para produzir o composto do título do exemplo 42b.

[00321]Exemplo 42c.

[00322]cloridrato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etil-6-(2-metilpirimidina-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato

[00323]O produto do exemplo 42b pode ser submetido a metátese de anel fechado na presença de catalisador Zhan-B em tolueno para produzir 14a-etil-6-(2-

metilpirimidina-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-ilóxi)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14,16,16a-tetradecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a,15(1H)-dicarboxilato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-15-terc-butila. O catalisador pode ser resfriado bruscamente com imidazol após a reação.

[00324]O produto de anel fechado em tolueno pode ser solvente comutado para acetonitrila, seguido pela adição de cloreto de hidrogênio em dioxano e aquecido para produzir o composto do título do exemplo 42c.

[00325]Exemplo 42d.

[00326](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-metilpirimidina-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00327]O produto isolado do exemplo 42c pode ser misturado com água, tetraidrofurano e LiOH H₂O, e, em seguida, aquecido e agitado. A mistura de reação pode ser posteriormente resfriada, adicionada com H₃PO₄ aquoso, NaCl aquoso e tetraidrofurano-metil-2 e a camada orgânica é separada, lavada e filtrada. MeCN é adicionado à camada orgânica concentrado, aquecido e resfriado, e então dietilamina é adicionada. A pasta fluida é aquecida e resfriada para formar sal dietilamina de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-(2-metilpirimidina-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxilato, que pode adicionalmente ser lavado e seco.

[00328]O sal de dietilamina pode ser misturado com tetraidrofurano, 2-metil tetraidrofurano e H₃PO₄ aquoso. A camada orgânica é separada, lavada com NaCl aquoso, e então concentrada e/ou purificada. O produto pode ser posteriormente misturado com NMP, seguido pela adição de carbonildiimidazol (CDI) e em seguida

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Ciclopropilsulfonamida pode ser adicionado posteriormente. A mistura de reação é agitada por horas. Acetato de isopropila pode ser adicionado, seguido por KH_2PO_4 aquosa e H_3PO_4 aquoso. A camada orgânica pode ser isolada, lavada e purificada para produzir o composto do título do exemplo 42d.

[00329]Exemplo 43. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-3-metilisoxazol-5-carboxamida

[00330]Exemplo 43 pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 42, substituindo o ácido 2-metilpirimidina-5-carboxílico do exemplo 42a com ácido 3-metilisoxazol-5-carboxílico do exemplo 43 para produzir ácido (S)-2-(3-metilisoxazol-5-carboxamido)não-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 42 para produzir o Exemplo 43.

[00331]Exemplo 44. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

[00332]Exemplo 44 pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 42, substituindo o ácido 2-metilpirimidina-5-carboxílico do exemplo 42a com ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico do exemplo 44 para produzir ácido (S)-2-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)não-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 42 para produzir Exemplo 44.

[00333]Exemplo 45. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3fluorobenzamido)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00334]Exemplo 45 pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 42, substituindo o ácido 2-metilpirimidina-5-carboxílico do exemplo 42a com ácido 3-fluorobenzóico do exemplo 45a para produzir ácido (S)-2-(3-fluorobenzamido)não-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 42 para produzir o Exemplo 45.

[00335]Exemplo 46. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidina-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11, 13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00336]Exemplo 46 pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 42, substituindo o ácido 2-metilpirimidina-5-carboxílico do exemplo 42a com ácido pirimidina-4-carboxílico do exemplo 46 para produzir ácido (S)-2-(pirimidina-4-carboxamido)não-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 42 para produzir Exemplo 46.

[00337]Exemplo 47. N-((2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin -2-ilóxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-carboxamida

[00338]Exemplo 47 pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 42, substituindo o ácido 2-metilpirimidina-5-carboxílico do exemplo 42a com ácido isoxazol-5-carboxílico do exemplo 47a para produzir ácido (S)-2-(isoxazol-5-carboxamido)não-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 42 para produzir Exemplo 47.

[00339]Exemplo 48. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-

quinoxalin-2-ilóxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00340]Exemplo 48 pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 42, substituindo o ácido 2-metilpirimidina-5-carboxílico do exemplo 42a com ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico do exemplo 48 para produzir ácido (S)-2-(5-metilpirazina-2-carboxamido)não-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 42 para produzir Exemplo 48.

[00341]Exemplo 49. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-Carboxamida

[00342]Exemplo 49a.

[00343]Ácido (S)-2-(5-metilpirazina-2-carboxamido)não-8-enóico.

[00344]Sal del diciclohexilamina de ácido Boc-2(S)-amino-não-8-enóico pode ser suspenso em acetato de isopropila, lavado várias vezes com uma solução aquosa de ácido cítrico e depois uma vez com água. O produto lavado, concentrado e então re-diluído em acetato de isopropila, pode ser reagido com o HCl para produzir sal de HCl de ácido 2(S)-amino-não-8-enóico. Ácido 5-metil-2-pirazínico, N,N'-carbonato de disuccinimidila, e N,N-dimetilaminopiridina podem ser dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (NMP) e agitados. sal HCl de ácido 2(S)-amino-não-8-enóico é posteriormente adicionado, seguido pela trietilamina, e agitado para produzir o composto do exemplo 49, que pode ser cristalizado pela adição de ácido clorídrico, seguido pela água.

[00345]Exemplo 49b.

[00346](1R,2S)-etil-1-((2S,4R)-N-(terc-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(5-

metilpirazina-2-carboxamido) não-8-enoil)-4-(fenantridin-6-ilóxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato

[00347](2S, 4R)-N-Boc-4-hidroxirolina pode ser reagido com 6 clorofenantridina em NMP, na presença de butóxido de t-sódio, para produzir ácido (2S, 4R)-1-4-(terc-butoxicarbonil)-(fenantridin-6-ilóxi)pirrolidina-2-carboxílico. Éter de metil butil terciário (MTBE) e água pode ser adicionado. A camada aquosa é separada, lavada, e, em seguida, HCl é adicionado, seguido pela extração com o MTBE. O produto extraído pode ser misturado com diisopropilamina (DIPEA) e HATU (CAS 148893-10-1) e, em seguida reagido com de sal de tosilato de (1R, 2S)-etil-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxilato em dimetilformida (DMF) e tolueno. A reação produz (2S, 4R)-terc-butil-2-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(fenantridin-6-ilóxi)pirrolidina-1-carboxilato, que pode ser extraído com o MTBE e lavado com HCl, ainda extraído, lavado, seco e dissolvido em 2-propanol.

[00348]HCl pode ser adicionado à solução de 2-propanol para produzir (1R, 2S)-etil-1-((2S, 4R)-4-(fenantridin-6-ilóxi)-pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato, que pode ser cristalizado pela neutralização com NaOH.

[00349](1R,2S)-etil-1-((2S, 4R)-4-(fenantridin-6-ilóxi)-pirrolidina-2-carboxamido)-vinilciclopropanocarboxilato, o composto do exemplo 49, N-hidróxi-5-norborneno-2-2,3-dicarboximida, e N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimide pode ser misturado e mexido em DMF, seguida pela adição de cloridrato de N,N-dimetil-diamina de etileno. A reação produz (1R,2S)-etil-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-metilpirazina-2-carboxamido) não-8-enoil)-4-(fenantridin-6-ilóxi)-pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato, que pode ser dissolvido em acetato de isopropila e extraído com H₃PO₄ aquoso, e então extraído com K₂HPO₄ aquoso. O produto pode ser reagido com di-terc-butildicarbonato na presença de dimetil-aminopiridina, seguido pela extração com uma mistura de uma solução de ácido cítrico e uma solução

de cloreto de sódio, para produzir o composto do título do exemplo 49b.

[00350]Exemplo 49c.

[00351]Cloridrato de (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etil-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato

[00352]O produto do exemplo 49b pode ser submetido a metátese de anel fechado na presença de catalisador Zhan-B em tolueno para produzir (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-15-terc-butil-14a-etil-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a,15 (1H)-dicarboxilato. O catalisador pode ser resfriado bruscamente com imidazol após a reação.

[00353]O produto de anel fechado em tolueno pode ser solvente comutado para acetonitrila, seguido pela adição de cloreto de hidrogênio em dioxano e aquecido para produzir o composto do exemplo 49c.

[00354]Exemplo 49d.

[00355](2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-carboxamido-2-metilpirazina)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00356]O produto isolado do exemplo 49c pode ser misturado com água, tetraidrofurano e H₂O LiOH, e, em seguida, aquecido e agitado. A mistura de reação pode ser posteriormente resfriada, adicionada com H₃PO₄ aquoso, NaCl aquoso e 2-metil tetrahidrofurano e a camada orgânica é separada, lavada e filtrada. MeCN é adicionado à camada orgânica concentrada, aquecido e resfriado, e então dietilamina é adicionada. A pasta fluida é aquecida e resfriada para formar sal de dietilamina

(2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-(5-carboxamido-2-metilpirazina)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxilato, que pode ainda ser lavado e secado.

[00357]O sal de dietilamina pode ser misturado com tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano e H₃PO₄ aquosa. A camada orgânica é separada, lavada com NaCl aquoso, e então concentrada e/ou purificada. O produto pode ser posteriormente misturado com NMP, seguido pela adição de carbonildiimidazol (CDI) e em seguida 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Ciclopropilsulfonamida pode ser adicionado posteriormente. A mistura de reação é agitada por horas. Acetato de isopropila pode ser adicionado, seguido por KH₂PO₄ aquoso e H₃PO₄ aquosa. A camada orgânica pode ser isolada, lavada e purificada para produzir o composto do título do exemplo 49d. O produto isolado pode ser adicionalmente dissolvido em acetato de isopropila e então a solução é diluída com etanol. A água pode ser adicionada à solução resultante porção a porção, com tempos de espera adequados após cada adição para garantir de-super-saturação. Adição de água é concluída assim que o sistema ternário de solvente tornar-se bifásico devido à imiscibilidade parcial de acetato de isopropila, etanol e água do sistema de solvente. A pasta fluida pode ser agitada durante horas e, em seguida, o sólido é isolado por filtração e secagem para produzir o hidrato cristalino do composto do título.

[00358]Exemplo 50. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00359]Exemplo 50 pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito para para preparação do Exemplo 49, substituindo o ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico do exemplo 49 com ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico no exemplo

50a para produzir ácido (S)-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)não-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 49 para produzir o exemplo 50.

[00360]Exemplo 51. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00361]Exemplo 51 pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 49, substituindo o ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico do exemplo 49 com ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico do exemplo 51 para produzir ácido (S)-2-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)não-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 49 para produzir o exemplo 51.

[00362]Exemplo 52. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a--hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00363]Exemplo 52 pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 49, substituindo o ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico do exemplo 49 com ácido 2-fluorobenzóico do exemplo 52 para produzir ácido (S)-2-(2-fluorobenzamido)não-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 49 para produzir o exemplo 52.

[00364]Exemplo 53. (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-6-1,2-(pirazina-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida

[00365]Exemplo 53 pode ser preparado de acordo com o procedimento des-

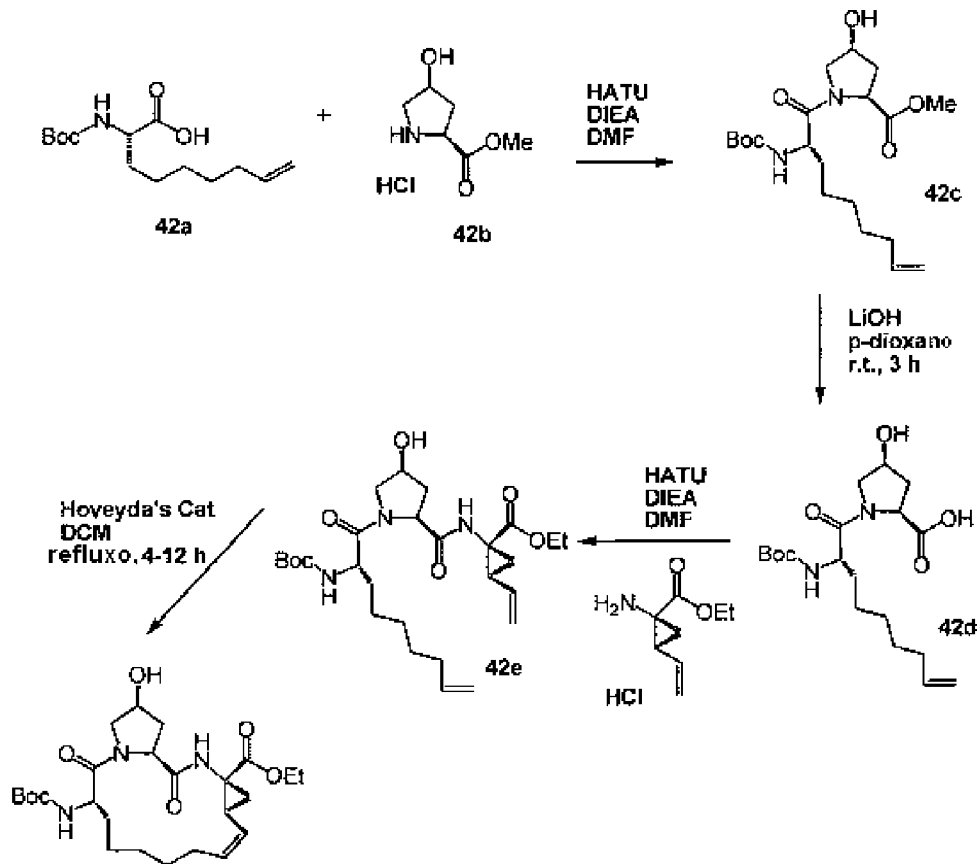
crito para a preparação do Exemplo 49, substituindo o ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico do exemplo 49 com ácido carboxílico pirazina no exemplo 53 para produzir ácido (S)-2-(pirazina-2-carboxamido)nao-8-enóico. Todas as etapas subsequentes devem proceder de forma similar ao Exemplo 49 para produzir o exemplo 53.

[00366]Exemplo 54 (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(tiazolo[4,5-c]quinolin-4-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de terc-butila

[00367]Uma mistura de metil éster de ácido 5-bromotiazol-4-carboxílico (0,521 g, 2,35 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2-il) anilina (0,514 g, 2,35 mmol), cloreto de paládio 1,1'-bis(di-t-butilfosfino) ferroceno (0,060 g, 0,094 mmol) e carbonato de sódio (1,17 mL de solução aquosa a 2M) em tetrahidrofurano (12 mL) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a ta por 48h. A mistura foi aquecida a 50 °C por um adicional de 16 h. A mistura foi então resfriada a ta, diluída com diclorometano (120 mL) e dimetil formamida (40 mL) e lavada com água (20 mL). O sólido resultante foi isolado por filtração a vácuo para fornecer o composto do título (0,251 mg, 53% de rendimento, tiazolo[4,5-c]quinolin-4-(5H)-ona).

[00368]Exemplo 55

Síntese do precursor de peptídeo cíclico



[00369]A uma solução de ácido Boc-L-2-amino-8-nonenóico 42a (1.36g, 5 moles) e metil éster de cis-L-hidroxiprolina 42b disponível comercialmente (1,09 g, 6 mmoles) em 15 ml de DMF, foi adicionado DIEA (4 ml, 4eq.) e HATU (4g, 2eq). O acoplamento foi realizado a 0 °C durante um período de uma hora. A mistura foi diluída com 100 mL de EtOAc, e seguida por lavagem com 5% de ácido cítrico 2 x 20 ml, 2x20 ml de água, 4x20 ml de NaHCO₃ a 1M e 2x10 ml de salmoura, respectivamente. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e, em seguida, foi evaporada, fornecendo o dipeptídeo 42c (1,91 g, 95,8%) que foi identificado por HPLC (= tempo de retenção 8,9 min, 30-70%, 90% B) e MS (encontrado 421,37, Na + M +).

[00370]A dipeptídeo 42c (1.91 g) foi dissolvido em 15 mL de dioxano e 15 mL de uma solução aquosa de LiOH a 1N e a reação de hidrólise foi realizada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi acidificada com 5% de ácido cítrico e extraída com 100 mL de EtOAc, e seguida por lavagem com 2x20 ml de água e 2x20 ml de salmoura, respectivamente. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄

anidro e, então removida no vácuo, produzindo o ácido carboxílico livre do composto 42d (1.79g, 97%), que foi utilizado para a síntese da próxima etapa, sem necessidade de purificação adicional.

[00371]A uma solução de ácido livre obtido acima (1,77, 4,64 mmoles) em 5 ml de DMF, etil éster de ácido amino ciclopropano D-β-vinílico (0,95 g, 5 mmoles), o DIEA (4 ml, 4eq.) e HATU (4g, 2eq) foram adicionados. O acoplamento foi realizado a 0 °C durante um período de cinco horas. A mistura foi diluída com 80 mL de EtOAc, e seguida por lavagem com 2 x 20 ml de 5% de ácido cítrico, 2x20 ml de água, 4x20 ml de NaHCO₃ a 1M e 2x10 ml de salmoura, respectivamente. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em gel com diferentes proporções de hexanos: EtOAc como fase de eluição (5: 1 -> 3: 1 -> 1: 1 -> 1: 2 -> 1: 5). O tripeptídeo linear 42e foi isolado como um óleo após a remoção dos solventes de eluição (1.59g, 65,4%), identificados por HPLC (tempo de retenção = 11,43 min) e MS (encontrado 544,84, M + Na +).

[00372]Uma solução do tripeptídeo linear 42e (1.51g, 2,89 mmoles) em 200 ml de DCM seco foi desoxigenada pelo borbulhamento de N₂. Catalisador de 1^a geração Hoveyda (5 % em mol eq.) foi então adicionado como sólido. A reação foi refluxada sob atmosfera de N₂ por 12 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash de sílica gel com diferentes proporções de hexanos: EtOAc como fase de eluição (9: 1 -> 5: 1 -> 3: 1 -> 1: 1 -> 1: 2 -> 1: 5). O precursor do peptídeo cíclico foi isolado como um pó branco após a remoção dos solventes de eluição (1.24g, 87%), identificado por HPLC (tempo de retenção = 7,84 min, 30-70%, 90% B) e MS (encontrado 516,28, M + Na +).

[00373]2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14-carboxilato de (2S, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-etila

[00378]O substrato é rotulado com um flúor e um supressor de fluorescência. Clivagem resulta na liberação do supressor e um aumento da fluorescência. Protease NS3 é incubada com uma série de diluições de inibidor em 150 mM de NaCl, 10% de glicerol, 5 mM de DTT, com ou sem 0,01% de maltosídeo dodecil tanto para 30 minutos ou 300 minutos. O substrato é adicionado a uma concentração de 5 μ M para iniciar a reação, e fluorescência é medida em intervalos de 2 minutos por 30 minutos. Concentrações da enzima variam de 10^3 a 100 nM na ausência de detergente, ou 10 vezes menor, na presença de detergente. Substratos de peptídeos são rotulados com um EDANS e DABCYL (excitação 355 nm, emissão 485 nm) ou TAMRA e QSY (excitação 544 nm, emissão 590 nm). Para a determinação de IC₅₀ de rotina, três diluições em série a partir de concentrações iniciais de 100 μ M, 200 μ M, ou 2 mM são utilizadas. Para compostos com valores K_i próximos ou inferiores à concentração da enzima, um formato de cálculo de ligação forte é usado, com 24 diluições de inibidor cobrindo uma faixa de 0 a 100 nM de inibidor. Valores K_i são calculados usando o formato de ensaio de ligação forte, de acordo com a seguinte equação:

$$V = A \left\{ \frac{[(K + I - E)^2 + 4KE]^{1/2} - (K + I - E)}{2} \right\}, \text{ onde } I = \text{concentração de inibidor total, } E = \text{concentração de enzima ativa, } K = \text{valor } K_i \text{ aparente e } A = \left[\frac{k_{cat}}{K_m} S \right] (S).$$

Replicação de linhagens de células

[00379]Duas linhagens celulares de replicação subgenômica podem ser usadas para caracterização dos compostos em culturas celulares: um derivado do genótipo 1 e um derivado de genótipo 1b. Ambos os construtos de replicação são replicações bicistrônica subgenômicas essencialmente similares a descritas por Bartenschlager e colaboradores (Lohmann et al, Science (1999) 285 (5424): 110-113). O construto da replicação de genótipo 1a contém a região de codificação NS3-NS5B derivada da cepa H77 de HCV (1a-H77) (Blight et al. Virol J (2003) 77 (5) : 3181-3190). O primeiro cistron do construto consiste nos primeiros 36 nucleotídeos do ge-

ne núcleo de VHC 1a-H77 fundido a um repórter de luciferase de firefly e um marcador selecionável de neomicina fosfotransferase (Neo). A luciferase e regiões codificadoras Neo são separadas pela protease 2a FMDV. O segundo cistron contém região codificadora NS3-NS5B derivada de 1a-H77, com a adição de mutações adaptativas E1202G em NS3, K1691R em NS4A e K2040R e S2204I em NS5A. A O construto de replicação 1b-Com-1 é idêntico a replicação 1a-H77, exceto que a região de codificação 5' e 3' NTRs e NS3-NS5B pode ser derivada da cepa 1b-Con-1 (Blight et al, Science (2000) 290 (5498): 1972-1974), e as mutações adaptativas são E1202G e T1280I em NS3 e S2204I em NS5A.

Testes do composto de replicação

[00380]Linhagens celulares de replicação podem ser mantidas em meio Eagles modificado da Dulbecco (DMEM), contendo 100 IU / ml de penicilina, 100 mg / ml de estreptomicina (Invitrogen), 200 mg / ml de G418 (Invitrogen) e 10% (v / v) de soro fetal bovino (FBS). Replicação contendo células pode ser semeado em placas de 96 poços a uma densidade de 5.000 células por poço em 100 µl de DMEM contendo SFB a 5%. No dia seguinte, o composto pode ser inicialmente diluído em dimetil sulfóxido (DMSO) para gerar um estoque 200x do inibidor em uma série de 8 meia diluições log. A série de diluição pode ser diluída 100 vezes no meio contendo 5% de FBS. Cem microlitros de meio com o inibidor podem ser adicionados a cada poço da placa de cultura de células durante a noite já contendo 100 µl de DMEM com 5% de SBF. Nos ensaios onde o efeito de ligação da proteína sobre a força do inibidor é avaliado, o meio das placas de cultura de células durante a noite pode ser substituído por 200 mL de DMEM contendo 40% de plasma humano (Innovative Research) mais 5% de SBF, bem como compostos. As células podem ser cultivadas por 4 dias em incubadoras de cultura de tecidos. Os efeitos inibitórios dos compostos contra a replicação podem ser determinados medindo tanto o nível de luciferase ou RNA HCV. O ensaio de luciferase pode ser realizado utilizando um kit de Sistema

de Ensaio Luciferase (Promega), seguindo as instruções do fabricante. Resumidamente, o meio de cultura celular é removido e os poços são lavados com 200 mL de tampão de fosfato. Para cada Lise Passiva do poço tampão (Promega, WI) é adicionado e as placas são incubadas por 30 min com balanço para lisar as células. Solução de luciferina (50 µl, Promega) é adicionada, e atividade da enzima é medida com um luminômetro Victor II (Perkin-Elmer). Para determinar os níveis de HCV RNA, extrações de RNA podem ser realizadas utilizando o kit CellsDirect (Invitrogen), e o número de cópias de RNA HCV pode ser medido utilizando o sistema Platinum III One-Step qRT-PCR sobrescrito (Invitrogen) e iniciadores específicos para o região não traduzida HCV 5'. A citotoxicidade pode ser determinada pelo ensaio colorimétrico de brometo de 3-[4,5-dimetitiazol-2-il]-2,5-difeniltertrazólio (MTT) da seguinte forma. Células de replicação são laminadas em placas de 96 poços (4.000 células por poço), as diluições do composto dos próximos dias são adicionadas como no ensaio de atividade, e as células são cultivadas na presença dos inibidores por 4 dias. A solução MTT é diluída em meio DMEM contendo 5% de SFB e 60 mL de solução é adicionada às células. Após 4 horas, as células são solubilizadas pela adição de 30 µl de SDS (20% em HCl a 0,02 N). As placas são incubadas durante a noite e a densidade óptica pode ser medida em 570nm. Para determinar EC50 e TD50 de compostos, luciferase, a inibição de RNA e dados MTT podem ser analisados usando o software GraphPad Prism 4 (equação: resposta a dose sigmoideal - inclinação variável).

Mutantes em replicações transitórias

[00381]As mutações detectadas em estudos de seleção de resistência podem ser introduzidas nos construtos de replicação transitórias do tipo selvagem com base em genótipos 1a-H77 e 1b-N. Ambas replicações são construtos bicistrônicos subgenômicos contendo um repórter de luciferase firefly semelhantes aos descritos acima, mas eles não contêm um marcador Neo selecionável e, portanto, adequado

apenas para os testes de replicação transitórios. A replicação 1a-H77 para os testes transientes adicionalmente difere da replicação na linhagem celular estável em que ele contém NS2 a NS5B no segundo cistron. A replicação da linhagem 1b-N contém NS3 a NS5B no segundo cistron, com mutações adaptativas E1202G em NS3 e S2204I em NS 5 A. Mutagênese pode ser realizada através do kit de mutagênese direcionado a sítio Stratagene QuikChange XL II. Sequências mutantes podem ser confirmadas, plasmídeos podem ser linearizados com a enzima de restrição Xba I e usados como modelo para reações de transcrição in vitro para fazer mutante de replicação de RNA para transfections transitórias. In vitro, a transcrição pode ser feita com o kit Megascript T7 (Ambion).

[00382]Transfecções de replicação transientes podem ser realizadas essencialmente como descrito por Mo et al. (Antimicrob Agents Chemother (2005) 49 (10) :4305-4314) com ligeiras modificações. Quinze microgramas de modelo de RNA podem ser usados para eletroporato 3×10^6 células em um volume de 200 μ l, em uma cuveta de 0,2 centímetros. As células utilizadas para transfecções transitórias podem ser células Huh7 obtidas pela cura de replicon contendo replicações com IFN (Mo et al. Supra). Eletroporação pode ser feita com um Gene Pulser II (Bio-Rad, CA) em 480V e 25 μ F, usando dois pulsos manuais. Células transfectadas podem ser diluídas para 7.5×10^4 células / ml e incubadas em placas de 96 poços em 7.5×10^3 células por poço em DMEM com 5% de SBF e 100 UI / ml de penicilina, 100 mg / ml de estreptomicina (Invitrogen). Quatro horas pós-transfecção, uma placa é colhida para a medição luciferase, esta placa pode fornecer uma medida da quantidade de entrada de RNA que pode ser traduzido e, portanto, a eficiência de transfecção. Para as placas restantes, diluições seriais do composto de teste em DMSO pode ser adicionadas (0,5% de DMSO, concentração final), e as placas são incubadas por 4 dias.

[00383]Compostos exemplares da presente invenção foram testados para as

suas atividades anti-HCV. Muitos dos compostos testados apresentaram atividades inesperadas anti-HCV, incluindo atividades excelentes em ensaios bioquímicos contra proteases HCV que representam diferentes genótipos HCV, atividades superiores em testes de replicação de HCV padrão, incluindo atividade contra cepas de HCV 1a-H77 e 1b-com, na ausência ou presença de 40% de plasma humano, e/ou atividades excelentes nos ensaios de replicação transitória contra os mutantes resistentes em um número de diferentes fundamentos genéticos de HCV.

[00384]O conteúdo de todas as referências (incluindo referências bibliográficas, patentes concedidas, pedidos de patente publicados e co-pedidos de patentes pendentes) citados ao longo deste pedido são expressamente aqui incorporados em suas totalidades por referência. Salvo indicação em contrário, todos os termos técnicos e científicos utilizados aqui são conhecidos a um versado na técnica.

[00385]Os versados na técnica irão reconhecer, ou ser capazes de determinar usando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes das modalidades específicas da invenção aqui descritas. Tais equivalentes pretendem ser englobados pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÃO

1. Composto **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilóxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecaidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.