



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

(21) **PI0614620-1 A2**

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



* B R P I O 6 1 4 6 2 0 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 413/12
A61K 31/538
A61P 31/14

(54) Título: **COMPOSTOS INIBIDORES MACROCÍCLICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C, USO DOS MESMOS, PROCESSO PARA PREPARAR OS REFERIDOS COMPOSTOS, COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 29/07/2005 EP 05 107071.2

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

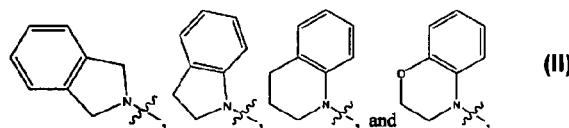
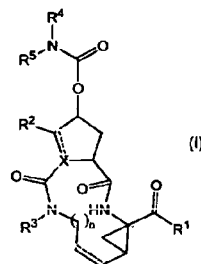
(72) Inventor(es): ASA ANNICA KRISTINA ROSENQUIST, BENGT BERTIL SAMUELSSON, BJÖRN OLOF CLASSON, CARL ERIK DANIEL JÖNSSON, HANS KRISTIAN WALLBERG, HERMAN AUGUSTINUS DE KOCK, KARL MAGNUS NILSSON, KENNETH ALAN SIMMEN, SUSANA AYESA ALVAREZ

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064817 de 28/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/014923 de 08/02/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS INIBIDORES MACROCÍCLICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C, USO DOS MESMOS, PROCESSO PARA PREPARAR OS REFERIDOS COMPOSTOS, COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de HCV da fórmula (I) e os N-óxidos, sais, estereoisômeros dos mesmos, em que cada linha tracejada representa uma ligação dupla opcional; X é N, CH e onde X suporta uma ligação dupla ele é C; R¹ é -OR⁶, NH-SO₂R⁷; R² é hidrogênio, e onde X é C ou CH, R² pode da mesma forma ser C₁₋₆alquila; R³ é hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, ou C_{3,7}cicloalquila; n é 3, 4, 5, ou 6; R¹ e R⁵ e tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado a partir da fórmula (II) em que o referido sistema de anel pode opcionalmente ser substituído com 1 - 3 substituintes, R⁶ é hidrogênio; arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het; arila é fenila ou naftila, cada uma das quais pode ser opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes; Het é um anel heterocíclico completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de N, O ou S, e sendo opcionalmente substituído com composições farmacêuticas de 1 a 3 substituintes; Het é um anel heterocíclico completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de N, O ou S, e sendo opcionalmente substituído com composições farmacêuticas de 1 a 3 substituintes contendo compostos (I) e processos para preparar compostos (I). Combinações biodisponíveis dos inibidores de HCV da fórmula (I) com ritonavir são também fornecidas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS INIBIDORES MACROCÍCLICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C, USO DOS MESMOS, PROCESSO PARA PREPARAR OS REFERIDOS COMPOSTOS, COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

- 5 A presente invenção refere-se a compostos macrocíclicos que têm atividade inibidora na replicação do vírus da hepatite C (HCV). Refere-se também composições que compreendem estes compostos como ingredientes ativos bem como processos para preparar estes compostos e composições.
- 10 Vírus da hepatite C é a causa principal de doença do fígado crônica mundial e se tornou um foco de investigação médica considerável. HCV é um membro da família *Flaviviridae* do vírus no gênero de *hepacivirus*, e é está intimamente relacionado ao gênero de *flavivirus*, que inclui vários vírus implicados em doença humana, tal como vírus da dengue e vírus da febre
- 15 amarela, e à família de *pestivirus* animal, que inclui vírus de diarreia virótica bovina (BVDV). HCV é um vírus de RNA de fita única, de senso positivo, com um genoma em torno de 9.600 bases. O genoma compreende ambas regiões não transladas de 5' e 3' que adotam as estruturas secundárias de
- 20 única em torno de 3.010 - 3.030 aminoácidos. A poliproteína codifica dez produtos de gene que são gerados da poliproteína precursora por uma série orquestrada de clivagens endoproteolíticas co- e pós-translacionais mediadas igualmente por protease viróticas e hospedeiras. As proteínas estruturais viróticas incluem a proteína de nucleocapsídeo de núcleo, e duas glicoproteínas de envelope E1 e E2. As proteínas não estruturais (NS) codificam
- 25 algumas funções enzimáticas viróticas essenciais (helicase, polimerase, protease), bem como proteínas de função desconhecida. A replicação do genoma virótico é mediada por uma RNA polimerase dependente de RNA, codificada por proteína não estrutural 5b (NS5B). Além da polimerase, as funções
- 30 de helicase e protease viróticas, ambas codificadas na proteína NS3 bifuncional, mostraram ser essenciais para replicação de RNA de HCV. Além de NS3 serina protease, HCV da mesma forma codifica uma metalopro-

teinese na região de NS2.

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

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

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

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

tes e melhor tolerados.

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

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

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

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

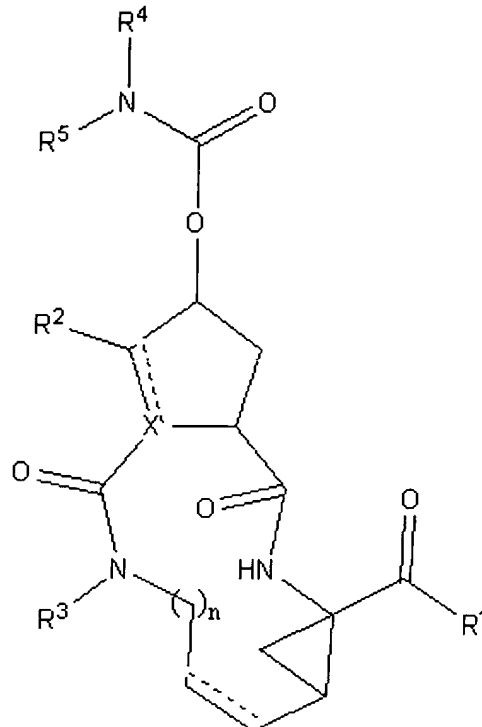
cência.

WO05/037214 se refere a ácidos carboxílicos macrocíclicos e acilsulfonamidas como inibidores de replicação de HCV, bem como composições farmacêuticas, métodos de tratar uma infecção por vírus da Hepatite C e métodos de tratar fibrose de fígado.

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

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

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



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

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

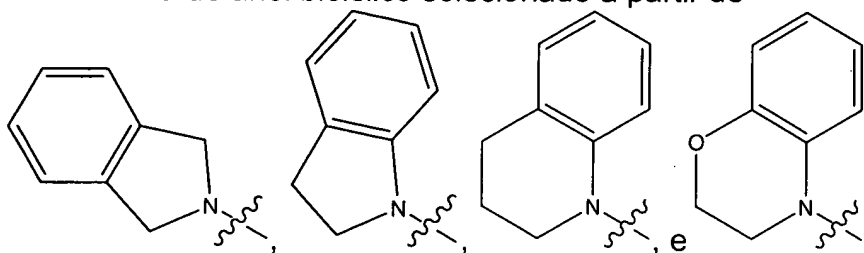
R^1 é $-OR^6$, $NH-SO_2R^7$;

R^2 é hidrogênio, e onde X é C ou CH, R^2 pode da mesma forma ser C_{1-6} alquila;

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

5 n é 3, 4, 5, ou 6;

R^4 e R^5 , tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um sistema de anel bicíclico selecionado a partir de



em que o referido sistema de anel pode opcionalmente ser substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de
10 halo, hidróxi, oxo, nitro, ciano, carboxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, C_{1-6} alcoxicarbonila, amino, azido, mercapto, poli-halo C_{1-6} alquila;

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

R^7 é arila; Het; C_{3-7} cicloalquila opcionalmente substituída com C_{1-6} alquila; ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com C_{3-7} cicloalquila, arila ou com Het;
arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada uma das
quais pode ser opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes
20 selecionados a partir de halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilcarbonila, amino, mono- ou di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, poli-halo C_{1-6} alquila, poli-halo C_{1-6} alcóxi, C_{3-7} cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- C_{1-6} alquil-piperazinila, 4- C_{1-6} alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e
25 piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C_{1-6} alquila;

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado de 5 ou 6 membros

contendo 1 a 4 heteroátomos cada independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e sendo opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou di-C₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, poli-haloC₁₋₆alquila, poli-haloC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquil-piperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila.

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

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

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

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

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

O termo "poli-halo C_{1-6} alquila" como um grupo ou parte de um grupo, por exemplo, em poli-halo C_{1-6} alcóxi, é definido como C_{1-6} alquila mono- ou poli-halo substituída, em particular C_{1-6} alquila substituída com até um, dois, três, quatro, cinco, seis, ou mais átomos de halo, tal como metila ou etila com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, diflúorometila, triflúorometila, triflúoroetila. Preferida é triflúorometila. Também incluídos são grupos perflúoro C_{1-6} alquila, que são grupos C_{1-6} alquila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de flúor, por exemplo, pentaflúoroetila. No caso de mais de um átomo de halogênio ser ligado a um grupo alquila dentro da definição de poli-halo C_{1-6} alquila, os átomos de halogênio podem ser os mesmos ou diferentes.

Quando empregado aqui " C_{1-4} alquila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tal como por exemplo metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-1-propila;

" C_{1-6} alquila" abrange os radicais de C_{1-4} alquila e os homólogos superiores destes que têm 5 ou 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 1-hexila, 2-hexila, 2-metil-1-butila, 2-metil-1-pentila, 2-etil-1-butila, 3-metil-2-pentila, e similares. De interesse entre C_{1-6} alquila é C_{1-4} alquila.

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

O termo " C_{2-6} alquinila" como um grupo ou parte de um grupo

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

C_{3-7} cicloalquila é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila.

C_{1-6} alcanodi-ila define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear e ramificada bivalentes que têm de 1 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodi-ila, 1,4-butanodi-ila, 1,2-propanodi-ila, 2,3-butanodi-ila, 1,5-pentanodi-ila, 1,6-hexanodi-ila e similares. De interesse entre C_{1-6} alcanodi-ila é C_{1-4} alcanodi-ila.

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

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

O radical Het é um heterociclo como especificado neste relatório descritivo e reivindicações. Exemplos de Het compreendem, por exemplo, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, pirrolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazinolila, isotiazinolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila (incluindo, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila), tetrazolila, furanila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirazolila, triazinila e similares. De interesse entre os radicais Het estão aqueles que são insaturados, em particular, aqueles que têm um caráter aromático. De interesse adicional estão aqueles radicais Het que têm um ou dois nitrogênios.

Cada um dos radicais Het mencionados nisto e os seguintes parágrafos pode ser substituído opcionalmente com o número e tipo de substituintes mencionados nas definições dos compostos de fórmula (I), ou qual-

quer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I). Alguns dos radicais Het mencionados nisto e nos parágrafos seguinte podem ser substituídos com um, dois ou três substituintes de hidróxi. Tais anéis substituídos por hidróxi podem ocorrer como suas formas tautoméricas suportando os grupos

5 ceto. Por exemplo, uma porção de 3-hidroxipiridazina pode ocorrer em sua forma tautomérica 2*H*-piridazin-3-ona. Onde Het é piperazinila, é preferivelmente substituída em sua posição 4 por um substituinte ligado ao 4-nitrogênio com um átomo de carbono, por exemplo, 4-C₁₋₆alquila, 4-poli-halo-C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₃₋₇cicloalquila.

10 Radicais de Het interessantes compreendem, por exemplo, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila (incluindo 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila), tetrazolila, furanila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirazolila, triazinila, ou quaisquer de tais

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

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

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

Radicais empregados nas definições das variáveis incluem todos os possíveis isômeros a menos que de outra maneira indicado. Por exemplo,

30 piridila inclui 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila; pentila inclui 1-pentila, 2-pentila e 3-pentila.

Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer

constituente, cada definição é independente.

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

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

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

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

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários como mencionados aqui são definidas como isômeros substancialmente

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

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

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

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

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

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

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

30 Preferidos são pró-fármacos de éster farmacologicamente aceitáveis que são hidrolisáveis *in vivo* e são derivados desses compostos de fórmula (I) tendo um grupo hidróxi ou uma carboxila. Um éster hidrolisável *in*

vivo é um éster, que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido de origem ou álcool. Ésteres farmacologicamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres de C₁₋₆alcoximetila, por exemplo, metoximetila, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetila, por exemplo, pivaloiloximetila, ésteres de ftalidila, ésteres de C₃₋₈cicloalcoxicarbonilóxiC₁₋₆alquila, por exemplo, 1-ciclo-hexilcarboniloxietila; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetila, por exemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e ésteres de C₁₋₆alcoxicarboniloxietila, por exemplo, 1-metoxicarboniloxietila que podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

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

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

Os sais de adição de base e ácido farmacologicamente aceitável como anteriormente mencionados são pretendidos compreender as formas de sal de adição de base e ácido não tóxicos terapêuticamente ativos que os

compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem convenientemente ser obtidos por tratamento da forma básica com tal ácido apropriado. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos halogenídricos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e ácidos similares; os ácidos orgânicos tais como, por exemplo, acético, propoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (isto é, etanodioico), malônico, succínico (isto é, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (isto é, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, p-aminossalicílico, pamoico e ácidos similares.

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

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

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

O termo "amina quaternária" como empregado aqui anteriormente define os sais de amônio quaternário que os compostos de fórmula (I) podem formar por reação entre um nitrogênio básico de um composto de fórmula (I) e agente de quaternização apropriado, tal como, por exemplo, um alquil-haleta, aril-haleta ou arilalquil-haleta opcionalmente substituído, por exemplo, metiliodeto ou benziliodeto. Outros reagentes com bons grupos de partida podem da mesma forma ser empregados, tais como trifluorometa-

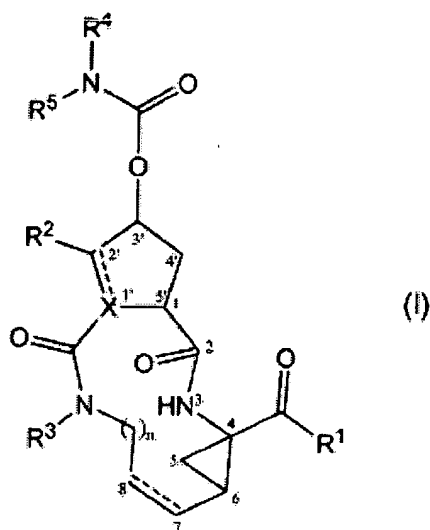
nossulfonatos de alquila, metanossulfonatos de alquila e p-toluenossulfonatos de alquila. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido empregando-se resinas de troca iônica.

Pretende-se que as formas de N-óxido dos compostos presentes compreendam os compostos de fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados ao assim chamado N-óxido.

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

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

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

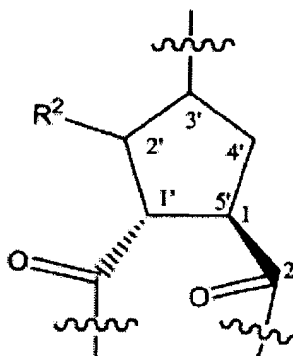


Centros assimétricos estão presentes nas posições 1, 4 e 6 do

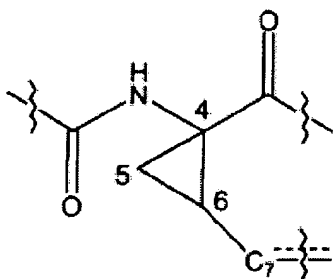
macrociclo bem como no átomo de carbono 3' no anel de 5 membros, átomo de carbono 2' quando o substituinte R^2 for C_{1-6} alquila, e no átomo de carbono 1' quando X for CH. Cada um destes centros assimétricos pode ocorrer em sua configuração R ou S.

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

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



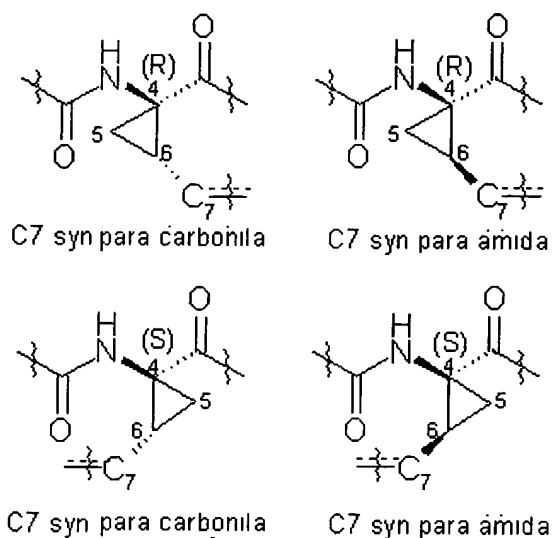
Os compostos de fórmula (I) incluem um grupo ciclopropila como representado no fragmento de estrutura abaixo:



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

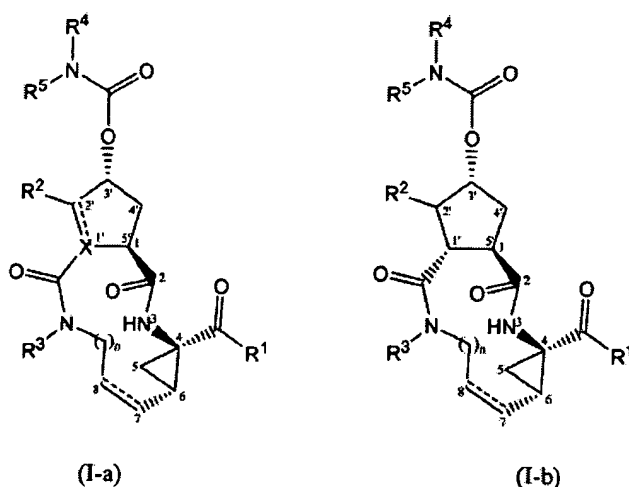
A despeito de outros possíveis centros assimétricos em outros segmentos dos compostos de fórmula (I), a presença destes dois centros assimétricos significa que os compostos podem existir como misturas de

diastereômeros, tais como os diastereômeros de compostos de fórmula (I) em que o carbono na posição 7 é configurado syn para carbonila ou syn para amida como mostrado abaixo.



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

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



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

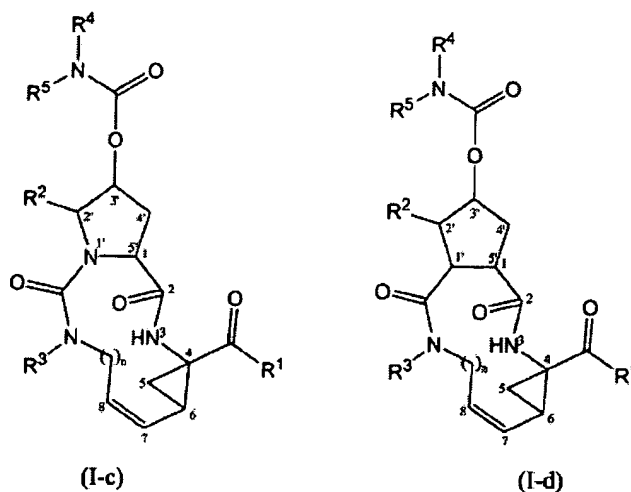
- (a) R² é hidrogênio;
- 5 (b) X é nitrogênio;
- (c) uma ligação dupla está presente entre 7 e 8 átomos de carbono.

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

- 10 (a) R² é hidrogênio;
- (b) X é CH;
- (c) uma ligação dupla está presente entre 7 e 8 átomos de carbono.

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

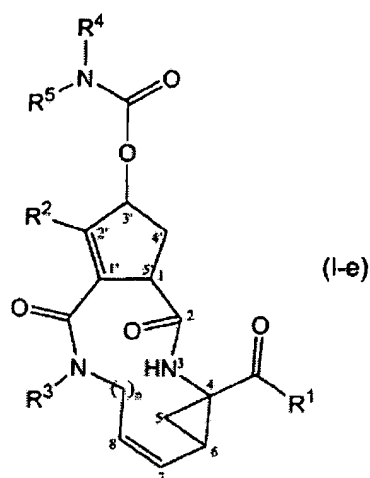
15



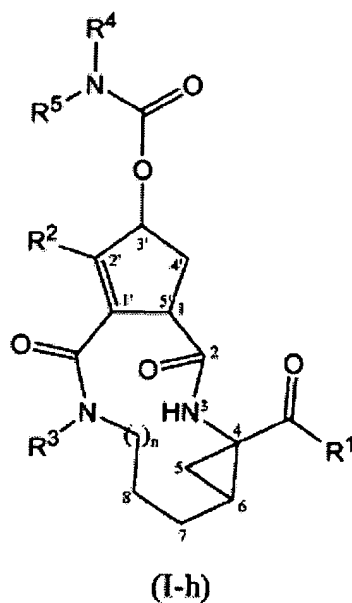
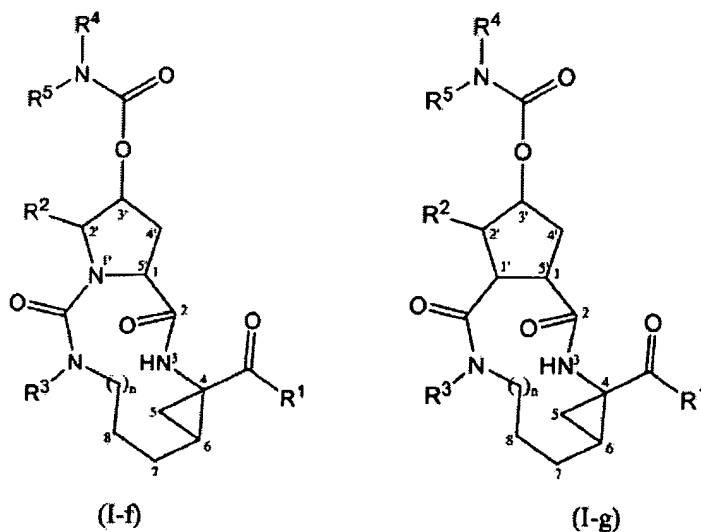
Entre os compostos das fórmulas (I-c) e (I-d), aqueles tendo a configuração estereoquímica dos compostos das fórmulas (I-a), e (I-b), respectivamente, são de interesse particular.

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

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



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



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

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

Deve ser entendido que os subgrupos definidos acima de compostos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) e (I-h), bem como qualquer outro subgrupo definido aqui, são da mesma forma pretendidos compreender quaisquer pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas qua-

ternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas de tais compostos.

Quando n for 2, a porção $-\text{CH}_2-$ posta entre parênteses por " n " corresponde à etanodi-ila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer sub-
 5 grupo de compostos de fórmula (I). Quando n for 3, a porção $-\text{CH}_2-$ posta entre parênteses por " n " corresponde à propanodi-ila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n for 4, a porção $-\text{CH}_2-$ posta entre parênteses por " n " corresponde à butanodi-ila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de
 10 compostos de fórmula (I). Quando n for 5, a porção $-\text{CH}_2-$ posta entre parênteses por " n " corresponde à pentanodi-ila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n for 6, a porção $-\text{CH}_2-$ posta entre parênteses por " n " corresponde à hexanodi-ila nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula
 15 (I). Subgrupos particulares dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos em que n é 4 ou 5.

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

- (a) R^1 é $-\text{OR}^6$, em particular em que R^6 é C_{1-6} alquila, tal como metila, etila, ou terc-butila e mais preferivelmente onde R^6 for hidrogênio; ou
 20 (b) R^1 é $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$, em particular onde R^7 for C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_7 cicloalquila, ou arila, por exemplo, onde R^2 for metila, ciclopropila ou fenila; ou
 (c) R^1 é $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$, em particular em que R^7 é C_3 - C_7 cicloalquila
 25 substituída com C_1 - C_6 alquila, preferivelmente onde R^7 for ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, qualquer um dos quais é substituído com C_{1-4} alquila, isto é, com metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila ou isobutila.

Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I)
 30 ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^1 é $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$, em particular em que R^7 é ciclopropila substituída com C_1 - C_4 alquila, isto é, com metila, etila, propila ou isopropila.

Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^1 é $-NHS(=O)_2R^7$, em particular em que R^7 é 1-metilciclopropila.

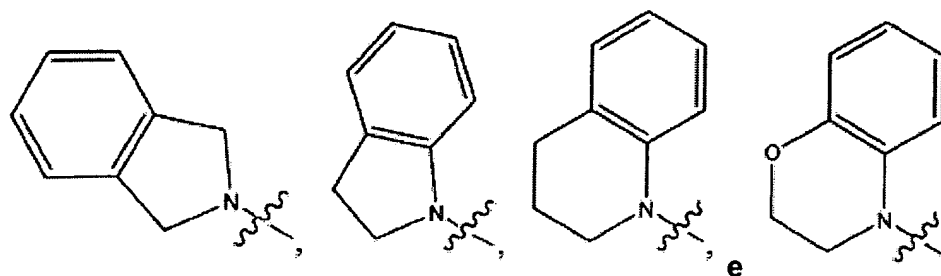
- Outra modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que
- 5 (a) R^2 é hidrogênio;
 (b) R^2 é C_{1-6} alquila, preferivelmente metila.

- Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que
- 10 (a) X é N, C (X sendo ligado por uma ligação dupla) ou CH (X sendo ligado por uma ligação única) e R^2 é hidrogênio;
 (b) X é C (X sendo ligado por uma ligação dupla) e R^2 é C_{1-6} alquila, preferivelmente metila.

- Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que
- 15 (a) R^3 é hidrogênio;
 (b) R^3 é C_{1-6} alquila;
 (d) R^3 é C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alquila ou C_{3-7} cicloalquila.

- Modalidades preferidas da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^3 é hidrogênio, ou C_{1-6} alquila, mais preferivelmente hidrogênio ou metila.
- 20

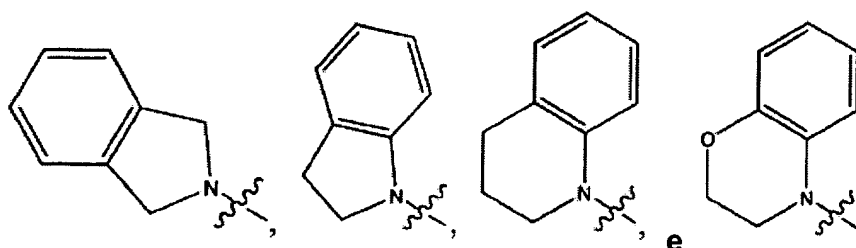
- Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^4 e R^5 , tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado de
- 25



em que o referido sistema de anel pode ser substituído opcionalmente com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halo, hidróxi,

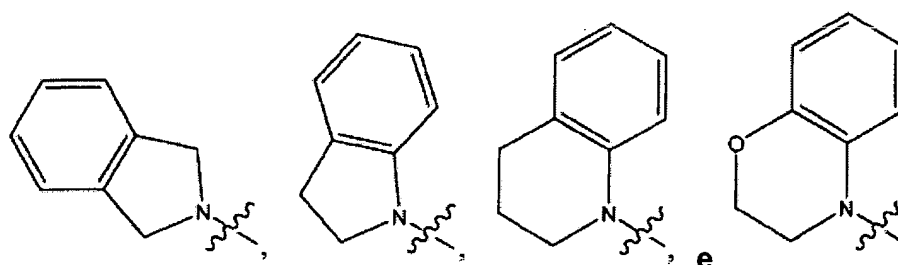
oxo, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alcoxicarbonila, amino, e poli-haloC₁₋₆alquila.

Outros subgrupos dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I), ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificado aqui, em que R⁴ e R⁵, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado de



em que o referido sistema de anel pode ser substituído opcionalmente com um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, cloro, hidróxi, oxo, ciano, carboxila, metila, etila, isopropila, t-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, metoxietila, etoximetila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, amino e triflúorometila.

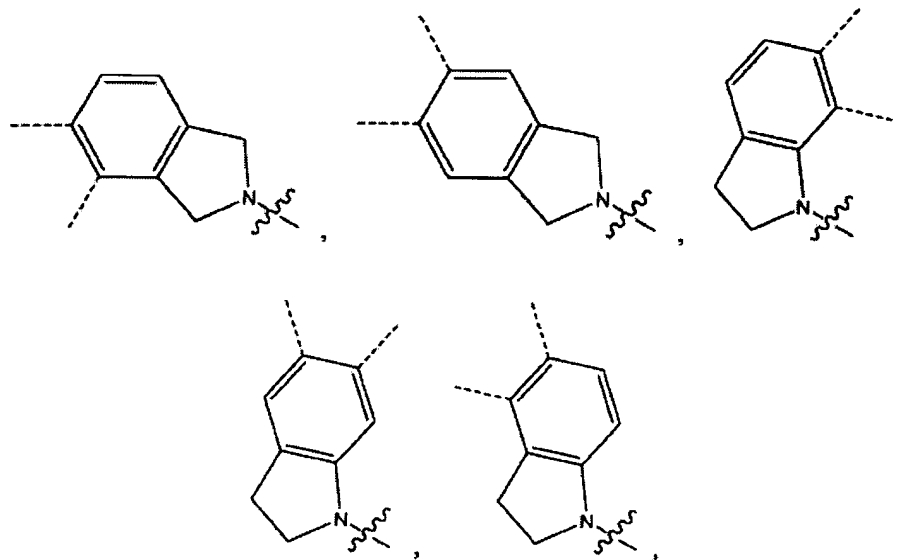
Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R⁴ e R⁵, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado de



em que a fenila do referido sistema de anel bicíclico é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halo, hidróxi, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxi-carbonila, amino e poli-haloC₁₋₆alquila.

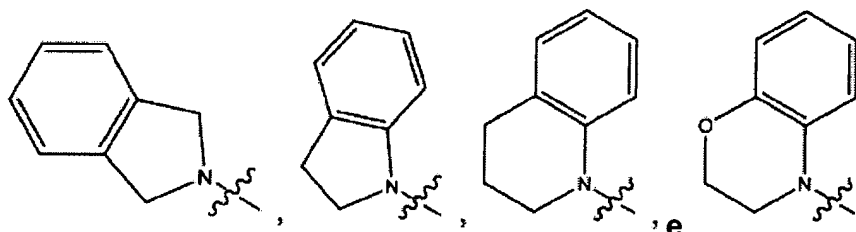
Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R⁴ e R⁵, toma-

dos junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado de



em que o referido sistema de anel bicíclico é opcionalmente substituído na parte de fenila, preferivelmente nas posições acima indicadas com linhas tracejadas com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halo, hidróxi, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxi-carbonila, amino, e poli-halo-C₁₋₆alquila.

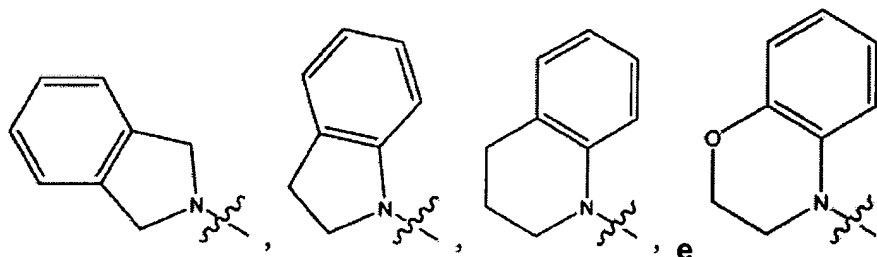
Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R⁴ e R⁵, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado de



em que os anéis de pirrolidina, piperidina ou morfolina do referido sistema de anel bicíclico são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados de C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, e C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila.

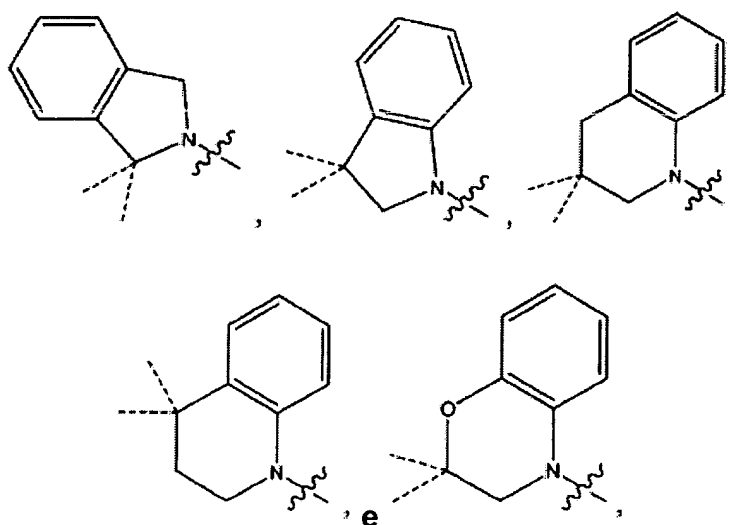
Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qual-

quer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^4 e R^5 , tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado de



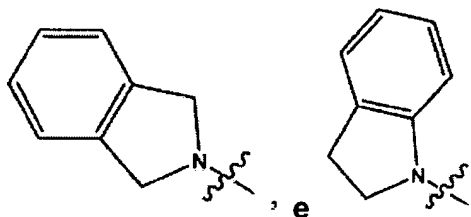
em que a fenila do referido sistema de anel bicíclico é opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado de halo, hidróxi, ciano, carboxila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi-carbonila, amino, e polihalo C_{1-6} alquila; e em que os anéis de pirrolidina, piperidina ou morfolina do referido sistema de anel bicíclico são opcionalmente substituídos com um substituinte independentemente selecionado de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alquila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^4 e R^5 , tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado de



em que o referido sistema de anel bicíclico é opcionalmente substituído nas posições acima indicadas com um ou dois substituintes independentemente selecionados de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alquila.

Modalidades preferidas da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R^4 e R^5 , tomados junto com o átomo de nitrogênio para ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado de

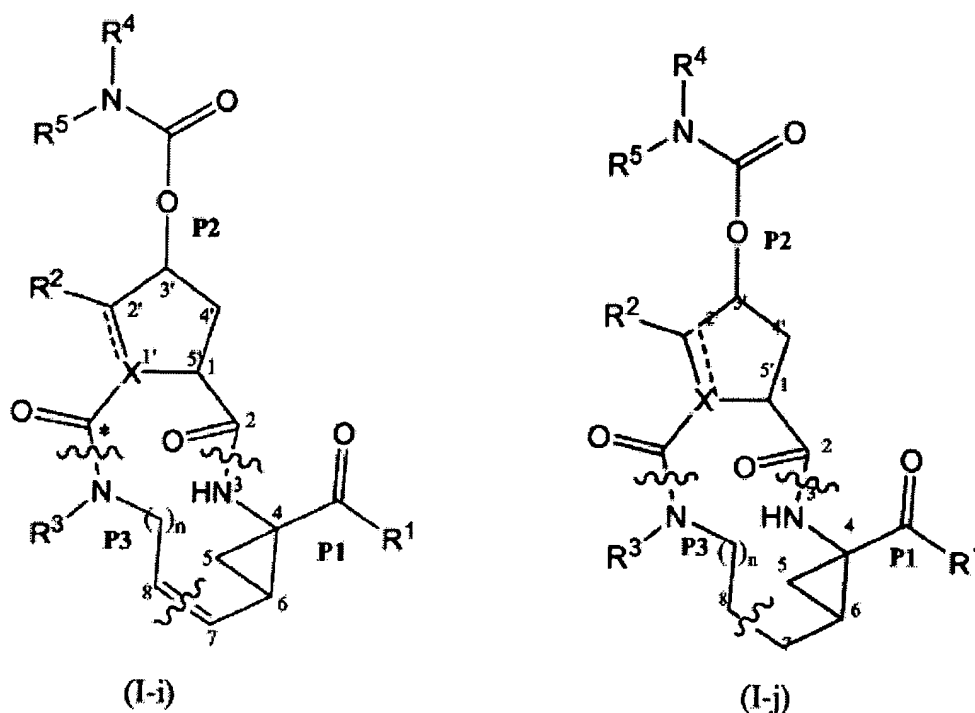


5 Os compostos de fórmula (I) consistem em três blocos de construção P1, P2, P3. O bloco de construção P1 também contém uma cauda de P1'. O grupo carbonila marcado com um asterisco no composto (I-c) abaixo pode ser parte do bloco de construção P2 ou de bloco de construção P3.

10 Por razões de química, o bloco de construção P2 dos compostos de fórmula (I) em que X é C incorpora o grupo carbonila ligado à posição 1.'

A ligação de blocos de construção P1 com P2, P2 com P3, e P1 com P1' (quando R^1 for $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_7$) envolve a formação de uma ligação de amida. A ligação de blocos P1 e P3 envolve a formação de ligação dupla. A ligação de blocos de construção P1, P2 e P3 para preparar compostos (I-i) ou (I-j) pode ser feita em qualquer determinada sequência. Uma das etapas envolve uma ciclização por meio da qual o macrociclo é formado.

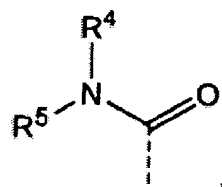
20 Representados aqui abaixo são compostos (I-i) que são compostos de fórmula (I) em que átomos de carbono C_7 e C_8 são ligados por uma ligação dupla, e compostos (I-j) que são compostos de fórmula (I) em que átomos de carbono C_7 e C_8 são ligados por uma ligação única. Os compostos de fórmula (I-j) podem ser preparados dos compostos correspondentes de fórmula (I-l) reduzindo-se a ligação dupla no macrociclo.



Os procedimentos de síntese descritos em seguida são pretendidos ser aplicáveis também para os racematos, intermediários estereoquimicamente puros ou produtos finais, como quaisquer misturas estereoisoméricas. Os racematos ou misturas estereoquímicas podem ser separados em

5 formas estereoisoméricas em qualquer estágio dos procedimentos de síntese. Em uma modalidade, os intermediários e produtos finais têm a estereoquímica especificada acima nos compostos de fórmula (I-a) e (I-b).

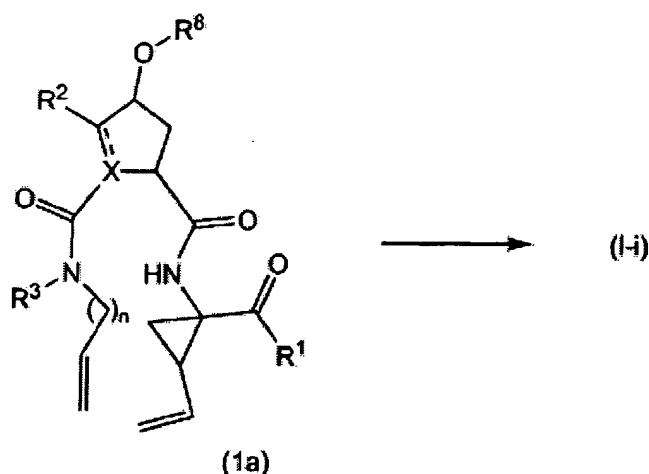
Nos procedimentos de síntese descritos em seguida, R⁸ representa um radical



10 em que a linha tracejada representa a ligação pela qual o radical é ligado ao restante da molécula.

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

15 seguinte:



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

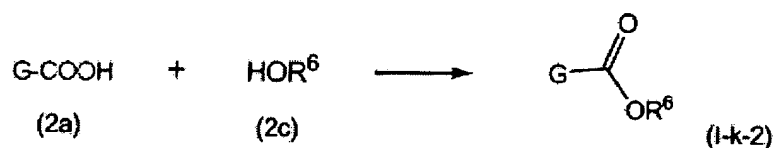
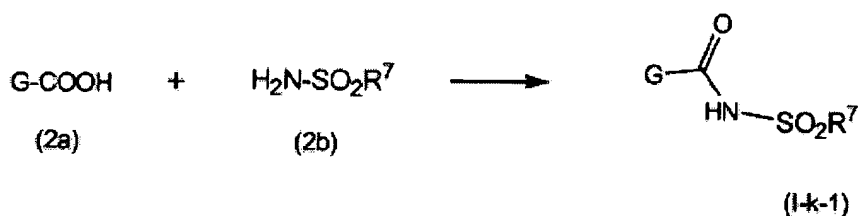
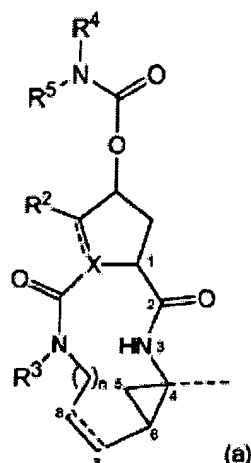
Catalisadores de rutênio estáveis a ar tais como cloreto de rutênio de bis(triciclo-hexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno (Neolyst M1®) ou dicloreto de bis(triciclo-hexilfosfina)[(feniltio)metileno]rutênio (IV) podem ser empregados. Outros catalisadores que podem ser empregados são catalisadores de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

As reações de metátese podem ser conduzidas em um solvente adequado tal como por exemplo éteres, por exemplo THF, dioxano; hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, CHCl_3 , 1,2-

dicloroetano e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno. Em uma modalidade preferida, a reação de metátese é conduzida em tolueno. Estas reações são conduzidas em temperaturas aumentadas sob atmosfera de nitrogênio.

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

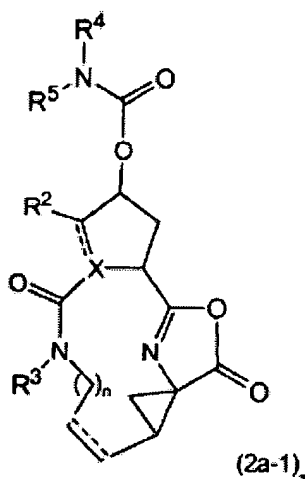
O grupo R^1 pode ser conectado ao bloco de construção P1 em qualquer estágio da síntese, isto é, antes ou depois da ciclização, ou antes ou depois da ciclização e redução como descrito aqui acima. Os compostos de fórmula (I) em que R^1 representa $-NHSO_2R^7$, os referidos compostos
20 sendo representados por fórmula (I-k-1), podem ser preparados ligando-se o grupo R^1 ao P1 formando-se uma ligação de amida entre ambas porções. Semelhantemente, os compostos de fórmula (I) em que R^1 representa $-OR^6$, isto é, compostos (I-k-2), podem ser preparados ligando-se o grupo R^1 ao P1 formando-se uma ligação de éster. Em uma modalidade, os grupos $-OR^6$ são
25 introduzidos na última etapa da síntese dos compostos (I) como esboçado nos esquemas de reação seguintes em que G representa um grupo:



O Intermediário (2a) pode ser acoplado à amina (2b) por uma reação de formação de amida tal como qualquer um dos procedimentos para a formação de uma ligação de amida descrita em seguida. Em particular, (2a) pode ser tratado com um agente de acoplamento, por exemplo, *N,N'*-carbonildi-imidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI ou hexaflúorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-pirrolidino-fosfônio (comercialmente disponível como PyBOP®), em um solvente tal como um éter, por exemplo THF, ou um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, e reagido com a sulfonamida desejada (2b), preferivelmente depois de reagir (2a) com o agente de acoplamento. As reações de (2a) com (2b) preferivelmente são administradas na presença de uma base, por exemplo, uma trialkilamina tal com trietilamina ou di-isopropiletilamina, ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). O Intermediário (2a) pode da mesma forma ser convertido em uma forma ativada, por exemplo, uma forma ativada de fórmula geral G-CO-Z, em que Z representa halo, ou o restante de um éster ativo, por exemplo, Z é um grupo arilóxi tal como fenóxi, *p*-nitrofenóxi,

pentaflúorofenóxi, triclorofenóxi, pentaclorofenóxi e similares; ou Z pode ser o restante de um anidrido misturado. Em uma modalidade, G-CO-Z é um cloreto ácido (G-CO-Cl) ou um anidrido ácido misturado (G-CO-O-CO-R ou G-CO-O-CO-OU, R no último sendo, por exemplo, C₁₋₄alquila, tal como metila, etila, propila, i.propila, butila, t.butila, i.butila ou benzila). A forma ativada G-CO-Z é reagida com a sulfonamida (2b).

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

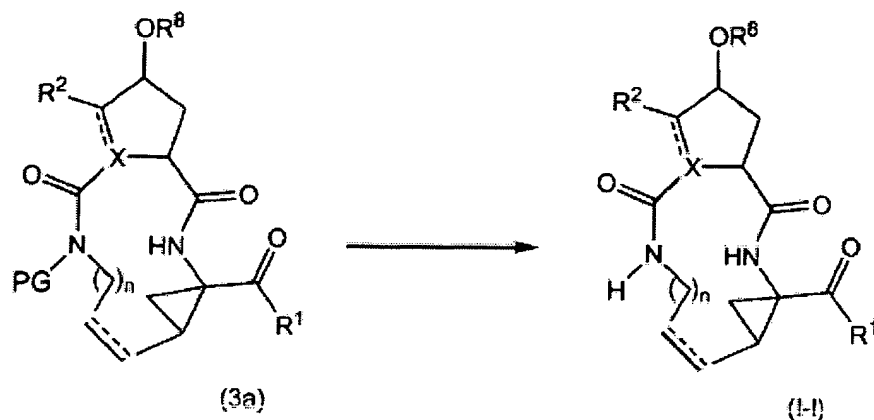


em que X, R², R³, R⁴, R⁵, n são como especificados acima e em que os centros estereogênicos podem ter a configuração estereoquímica como especificado acima, por exemplo, como em (I-a) ou (I-b). Os intermediários (2a-1) podem ser isolados da mistura de reação, empregando-se metodologia convencional, e o intermediário isolado (2a-1) é em seguida reagido com (2b), ou a mistura de reação que contém (2a-1) pode ser reagida também com (2b) sem isolamento de (2a-1). Em uma modalidade, onde a reação com o agente de acoplamento é conduzida em um solvente imiscível em água, a mistura de reação que contém (2a-1) pode ser lavada com água ou com água ligeiramente básica para remover todos os subprodutos solúveis em água. A solução lavada assim obtida pode em seguida ser reagida com (2b) sem etapas de purificação adicionais. O isolamento de intermediários (2a-1) por outro lado pode fornecer certas vantagens visto que o produto isolado, depois de outra purificação opcional, pode ser reagido com (2b), dando ori-

gem a menos subprodutos e um desenvolvimento mais fácil da reação.

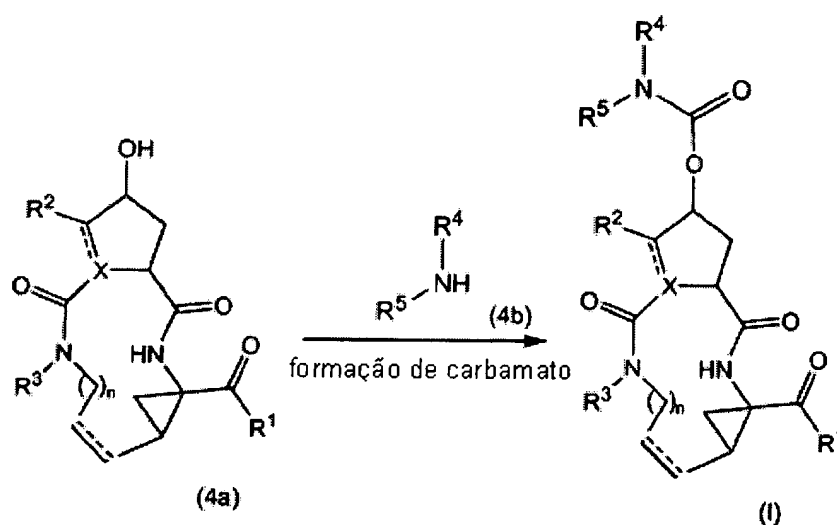
O intermediário (2a) pode ser acoplado com o álcool (2c) por uma reação de formação de éster. Por exemplo, (2a) e (2c) são reagidos juntos com a remoção de água fisicamente, por exemplo, por remoção de água azeotrópica, ou quimicamente empregando-se um agente de desidratação. O intermediário (2a) pode da mesma forma ser convertido em uma forma ativada G-CO-Z, tal como as formas ativadas mencionadas acima, e subsequentemente reagido com o álcool (2c). As reações de formação de éster preferivelmente são conduzidas na presença de uma base tal como um carbonato de metal alcalino ou hidrogenocarbonato, por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio ou potássio, ou uma amina terciária tais como as aminas mencionadas aqui em relação às reações de formação de amida, em particular uma trialkilamina, por exemplo, trietilamina. Solventes que podem ser empregados nas reações de formação de éster compreendem éteres tais como THF; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, CH_2Cl_2 ; hidrocarbonetos tais como tolueno; solventes apróticos polares tais como DMF, DMSO, DMA; e solventes similares.

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



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

Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados reagindo-se um intermediário (4a) com uma amina (4b) na presença de um reagente de formação de carbamato como esboçado no seguinte esquema de reação em que os vários radicais têm os significados especificados acima:

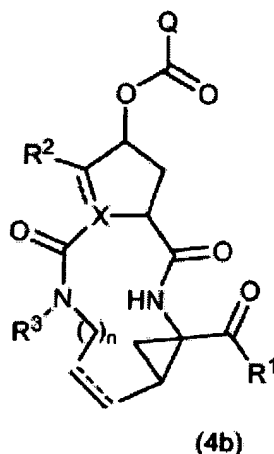


A reação de intermediários (4a) com o reagente de formação de carbamato é conduzida nos mesmos solventes e bases como aqueles empregados para a formação de ligação de amida como descrito em seguida.

Reações de formação de carbamato podem ser conduzidas empregando-se uma variedade de métodos, em particular por reação de aminas com cloroformatos de alquila; por reação de álcoois com cloreto de carbamoila ou isocianatos; por meio de reações que envolvem complexos de metal ou agentes de transferência de acila. Veja por exemplo, Greene, T. W. e Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis"; 1999; Wiley e Sons, p. 309-348. Monóxido de carbono e certos catalisadores de metal podem ser empregados para sintetizar carbamatos a partir de vários compostos de partida, inclusive aminas. Metais tais como paládio, irídio, urânio e platina podem ser empregados como catalisadores. Métodos que usam dióxido de carbono para síntese de carbamatos que também foram relatados,

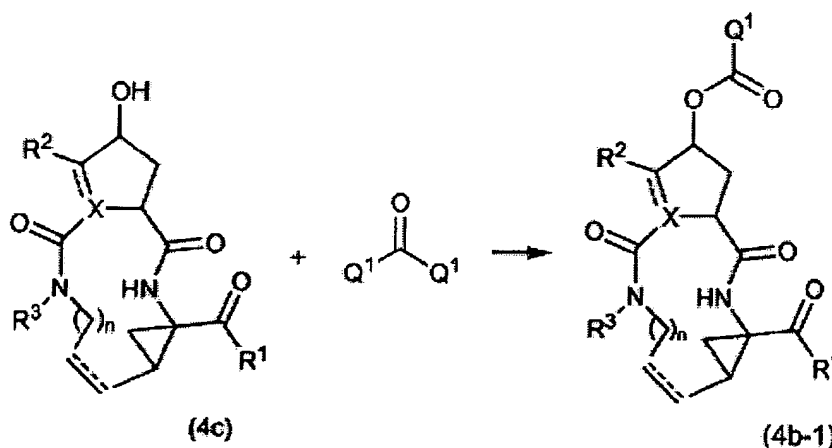
também podem ser empregados (veja por exemplo, Yoshida, Y., e outros, *Bull Chem. Soc. Japan* 1989, 62, 1534; e Aresta, M., e outros, *Tetrahedron*, 1991, 47, 9489).

Um método para a preparação de carbamatos envolve o uso de intermediários

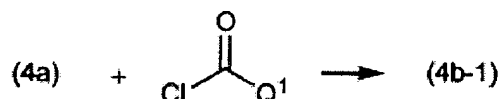


em que Q é grupo de partida tal como halo, em particular cloro e bromo, ou um grupo empregado em ésteres ativos para formação de ligação de amida, tais como aqueles mencionados acima, por exemplo fenóxi ou fenóxi substituído, tal como p.cloro e p.nitrofenóxi, triclorofenóxi, pentaclorofenóxi, N-hidróxi-succinimidila, e similares. Os intermediários (4b) podem ser derivados de álcoois (4a) e foscênio, desse modo formando um cloroformiato, ou transferindo-se o cloro no último para os intermediários (5a) que são intermediários de fórmula (5) em que Q é Q¹. Neste e nos seguintes procedimentos de reação, Q¹ representa quaisquer das porções de éster ativo tais como aquelas mencionadas acima. Os intermediários (4b) são reagidos com (4a), obtendo compostos (I).

Os intermediários (4b- 1), que são intermediários (4b) em que Q é Q¹, também podem ser preparados reagindo-se o álcool (4a) com carbonatos Q¹-CO-Q¹ tal como por exemplo bisfenol, bis-(fenol substituído) ou carbonatos de bis N-hidróxi-succinimidila:



Os reagentes (5a) também podem ser preparados a partir de cloroformiatos Cl-CO-Q^1 com segue:



As reações acima para preparar reagentes (4b-1) podem ser conduzidas na presença das bases e solventes mencionados em seguida para a síntese de ligações de amida, em particular trietilamina e diclorometano.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As reações de acoplamento preferivelmente são conduzidas em um solvente inerte, tal como hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, solventes apróticos dipolares tais como acetoni-trilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres tais como

tetra-hidrofurano (THF).

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

Os grupos funcionais nos blocos de construção que são ligados juntos podem ser protegidos para evitar a formação de ligações indesejadas. Grupos de proteção apropriados que podem ser empregados são listados, por exemplo, em Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981) e "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1987).

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

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

- 1) grupos acila tais como formila, trifluoroacetila, ftalila, e *p*-toluenossulfonila;
- 2) grupos carbamato aromáticos tais como grupos benziloxicarbonila (Cbz ou Z) e benziloxicarbonilas substituídas e 9-flúorenilmetiloxicarbonila (Fmoc);
- 3) grupos carbamato alifáticos tais como *tert*-butiloxicarbonila (Boc), etoxicarbonila, di-isopropilmetóxi-carbonila, e aliloxicarbonila;
- 4) grupos carbamato de alquila cíclica tal como ciclopentiloxicarbonila e adamantiloxicarbonila;
- 5) grupos alquila tais como trifenilmetila, benzila ou benzila substituída tal como 4-metoxibenzila;
- 6) trialkilsilila tal como trimetilsilila ou dimetilsilila de *t*.Bu; e
- 7) grupos contendo tiol tais como feniltiocarbonila e ditiassuccinoila.

Grupos protetores de amino interessantes são Boc e Fmoc.

Preferivelmente, o grupo protetor de amino é clivado antes da próxima etapa de acoplamento. A remoção de grupos protetores de N pode ser feita seguindo procedimentos conhecidos na técnica. Quando o grupo de

5 Boc for empregado, os métodos de escolha são ácido trifluoroacético, líquido ou em diclorometano, ou HCl em dioxano ou em acetato de etila. O sal de amônio resultante é em seguida neutralizado antes do acoplamento ou *in situ* com soluções básicas tais como tampões aquosos, ou aminas terciárias em diclorometano ou acetonitrila ou dimetilformamida. Quando o grupo

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

Outros grupos funcionais que podem interferir nas reações de

15 acoplamento dos blocos de construção podem ser protegidos. Por exemplo grupos hidroxila podem ser protegidos como éteres de benzila substituída ou benzila, por exemplo éter de 4-metoxibenzila, ésteres de benzoíla substituída ou benzoíla, por exemplo éster de 4-nitrobenzoíla, ou com grupos trialkilsilila (por exemplo trimetilsilila ou *terc*-butildimetilsilila).

20 Outros grupos amino podem ser protegidos por grupos protetores que podem ser clivados seletivamente. Por exemplo, quando Boc for empregado como o grupo protetor de α -amino, os seguintes grupos protetores de cadeia lateral são adequados: porções de *p*-toluenossulfonila (tosila) podem ser empregadas para proteger outros grupos amino; éteres de benzila (Bn) podem ser empregados para proteger grupos hidróxi; e ésteres de benzila podem ser empregados para proteger outros grupos carboxila. Ou

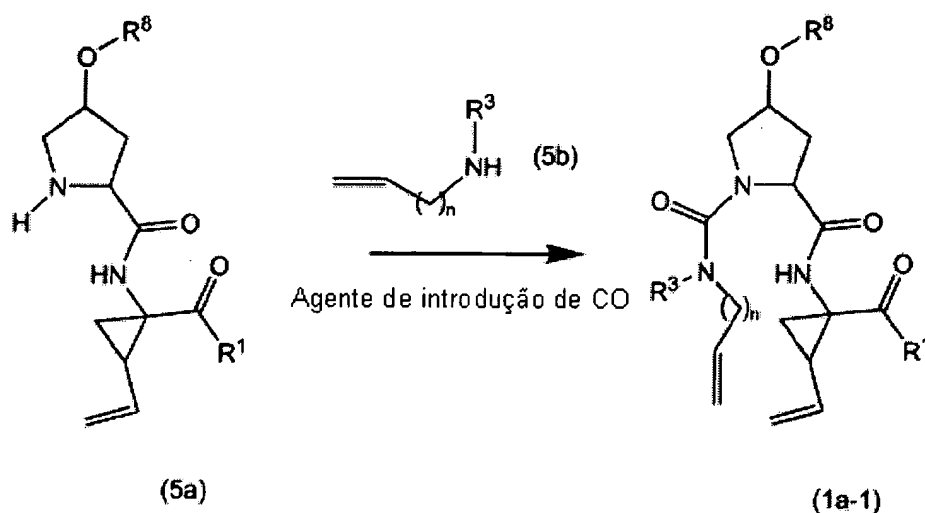
25 quando Fmoc for escolhido para a proteção de α -amino, normalmente grupos protetores com base em *terc*-butia são aceitáveis. Por exemplo, Boc pode ser empregado para outros grupos amino; éteres de *terc*-butila para grupos

30 hidroxila; e ésteres de *terc*-butila para outros grupos carboxila.

Qualquer um dos grupos protetores pode ser removido em qualquer estágio do procedimento de síntese porém preferivelmente, os grupos

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

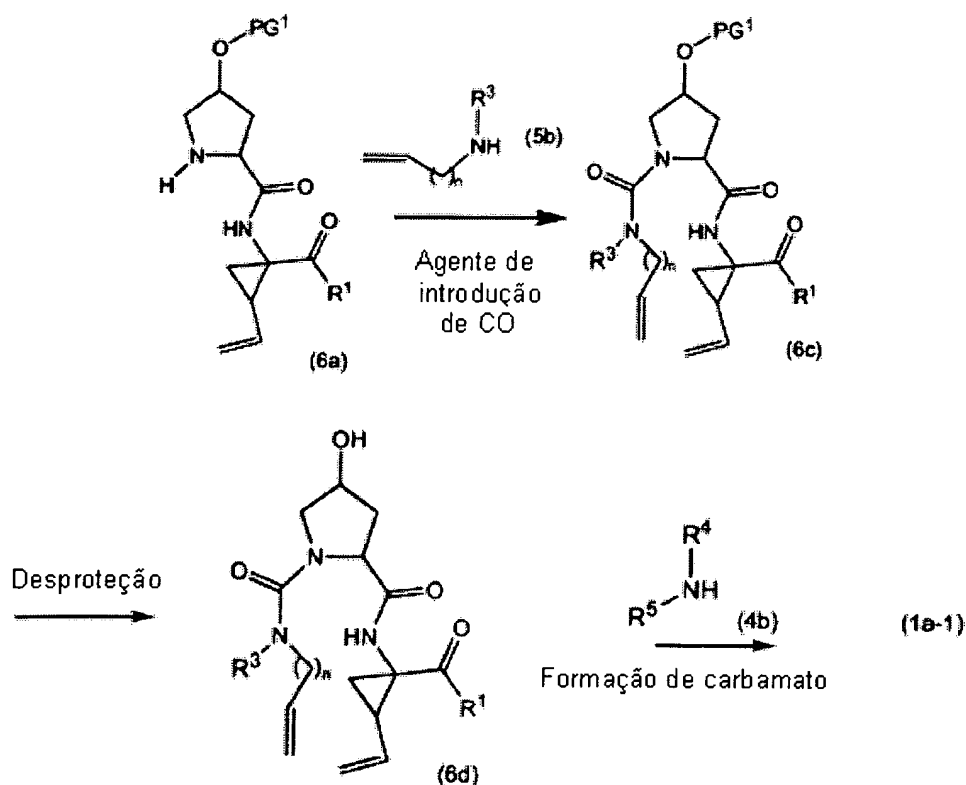
Os intermediários da fórmula (1a) em que X é N, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (1a-1), podem ser preparados empregando-se uma reação de formação de uréia, a partir de intermediários (5a) que são reagidos com um alcenamina (5b) na presença de um agente de indução de carbonila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



Agentes de introdução de carbonila (CO) incluem fosgênio, ou derivados de fosgênio tais como carbonil di-imidazol (CDI), e similares. Em uma modalidade (5a) é reagido com agente de introdução de CO na presença de uma base adequada e um solvente, que podem ser as bases e solventes empregados nas reações de formação de amida como descrito acima. Depois disso, a amina (5b) é adicionada, desse modo, obtendo intermediários (1a-1) como no esquema acima. Em uma modalidade particular, a base é um hidrogenocarbonato, por exemplo NaHCO₃, ou uma amina terciária tal como trietilamina e similares, e o solvente é um éter ou hidrocarboneto halogenado, por exemplo THF, CH₂Cl₂, CHCl₃, e similares. Uma rotina alternativa empregando-se condições de reação similares envolve primeiro reagir o

agente de introdução de CO com a amina (5b) e em seguida reagir o intermediário desse modo formado com (5a).

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

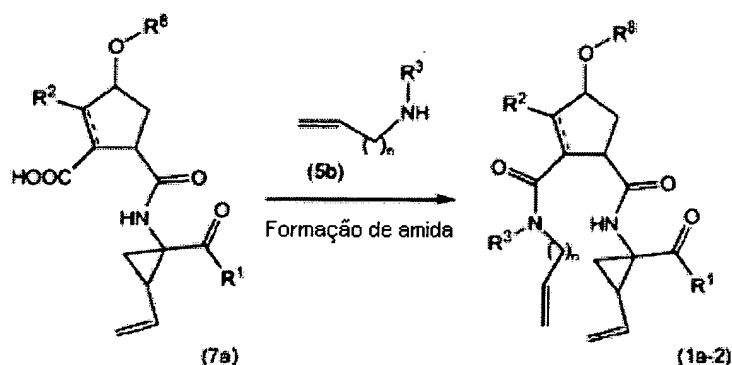


- 5 PG¹ é um grupo protetor de O, que pode ser qualquer um dos grupos mencionados aqui e em particular é um grupo benzoíla substituído ou benzoíla tal como 4-nitrobenzoíla. No último exemplo, este grupo pode ser removido por reação com um hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), em particular onde PG¹ é 4-nitrobenzoíla, com LiOH, em um meio aquoso compreendendo água e um solvente orgânico solúvel em água tal como um álcool (metanol, etanol) e THF.
- 10

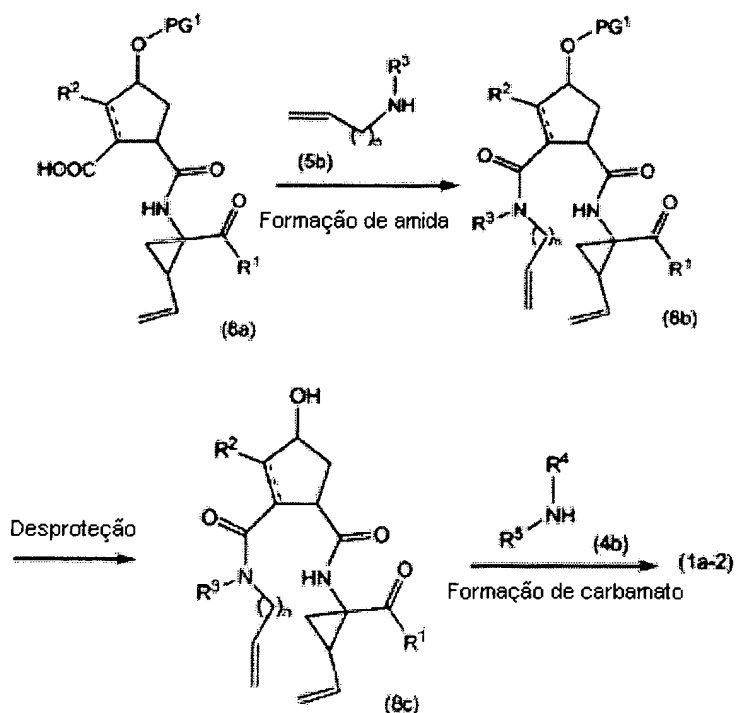
- 15 Intermediários (6a) são reagidos com (5b) na presença de um agente de introdução de carbonila, similar como descrito acima, e esta reação produz intermediários (6c). Estes são desprotegidos, em particular empregando-se as condições de reação mencionadas acima. O álcool resultante (6d) é reagido com intermediários (4b) em uma reação de formação de carbamato, como descrito acima para a reação de (4a) com (4b), e esta rea-

ção resulta em intermediários (1a-1).

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

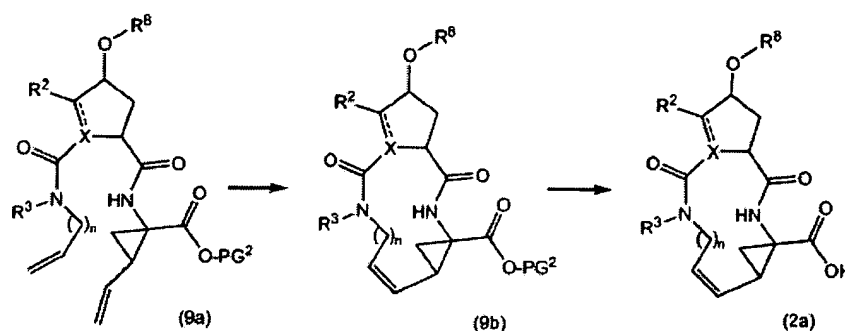


Os intermediários (1a-1) podem alternativamente ser preparados como segue:



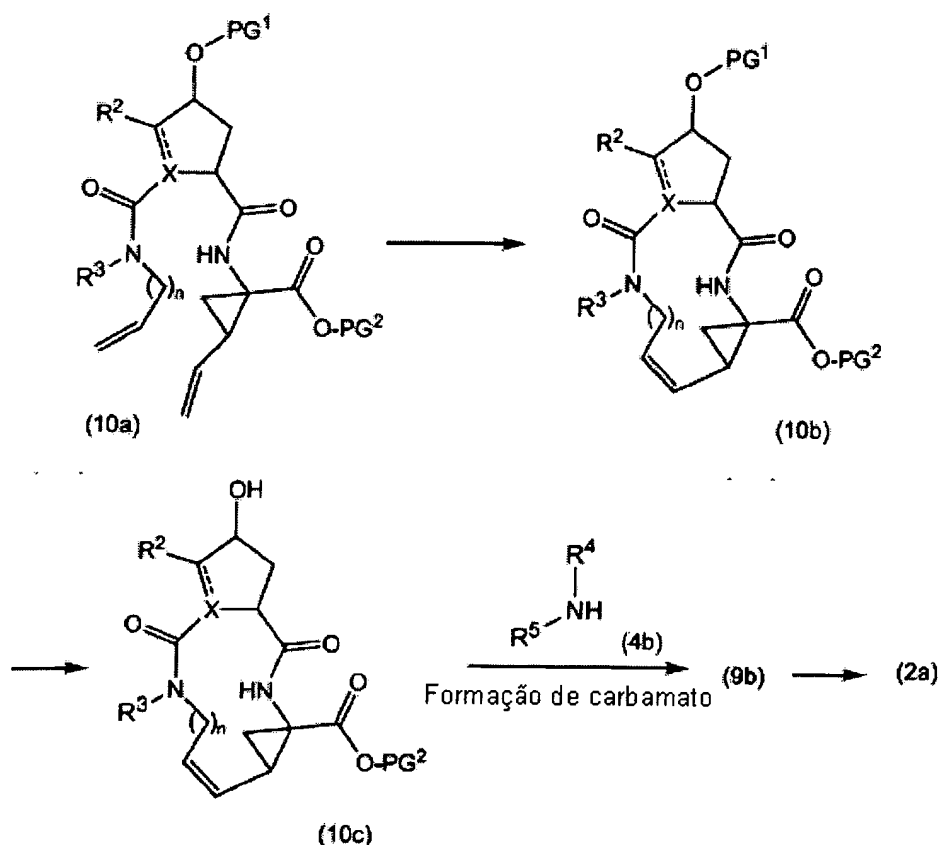
condições de reação como descritas acima podem ser empregadas: formação de amida como descrito acima, remoção de PG^1 como na descrição dos grupos protetores e introdução de R^8 como nas reações de (4a) com as amina (4b).

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



- PG^2 é um grupo protetor de carboxila, por exemplo, um dos grupos protetores de carboxila mencionados acima, em particular um éster de benzila ou C_{1-4} alquila, por exemplo um éster de metila, etila ou t.butila. A reação de (9a) para (9b) é uma reação de metátese e é conduzida como descrito acima. A remoção de PG^2 como descrito acima, produz intermediários (2a). Onde PG^1 é um éster de C_{1-4} alquila, é removido por hidrólise alcalina, por exemplo, com NaOH ou preferivelmente LiOH, em um solvente aquoso, por exemplo uma mistura de C_{1-4} alcanol / água, tal como metanol / água ou etanol / água. Um grupo benzila pode ser removido por hidrogenação catalítica.

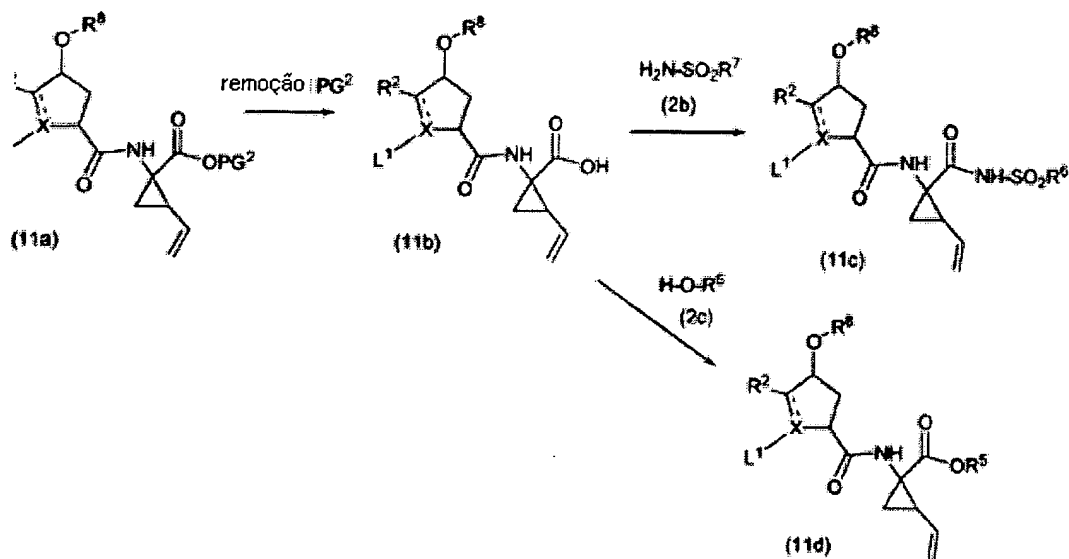
Em uma síntese alternativa, intermediários (2a) podem ser preparados como segue:



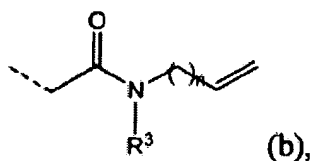
O grupo PG^1 é selecionado tal que é seletivamente clivável para PG^2 . PG^2 pode ser, por exemplo, ésteres de metila ou etila, que podem ser removidos por tratamento com um hidróxido de metal alcalino em um meio aquoso, caso em que PG^1 por exemplo seja t.butila ou benzila. Ou alternativamente, PG^2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

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

Os grupos R^1 podem ser introduzidos em qualquer estágio da síntese, como a última etapa como descrito acima, ou mais recente, antes da formação de macrociclo, como ilustrado no seguinte esquema:



No esquema acima, R², R⁶, R⁷, R⁸, X e PG² são como definido acima e L¹ é um grupo P³



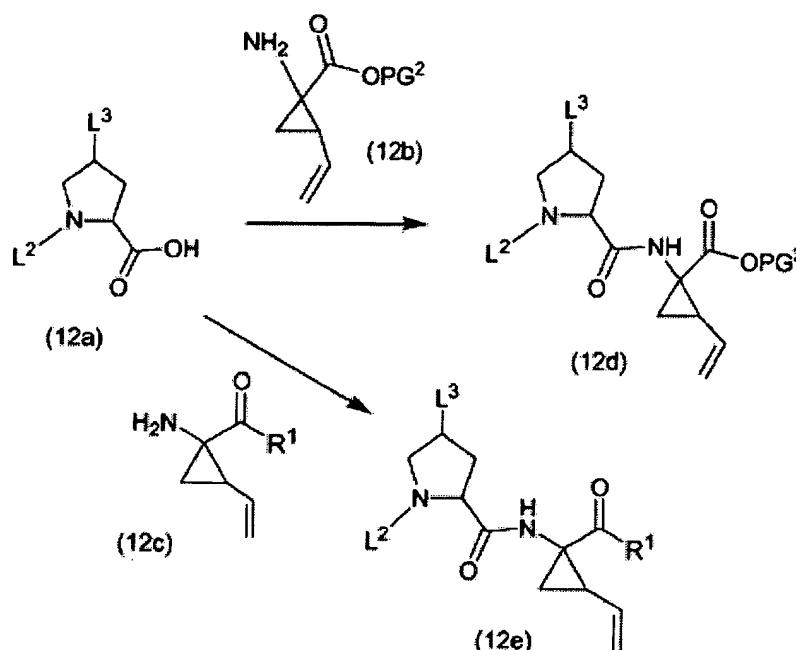
em que n e R³ é como definido acima e onde X é N, L¹ pode da mesma forma ser um grupo protetor de nitrogênio (PG, como definido acima) e onde X é C, L¹ pode da mesma forma ser um grupo -COOPG^{2a}, em que o grupo PG^{2a} é um grupo protetor de carboxila similar a PG², porém em que PG^{2a} é seletivamente clivável para PG². Em uma modalidade, PG^{2a} é t.butila e PG² é metila ou etila.

Os intermediários (11c) e (11d) em que L¹ representa um grupo (b) correspondem aos intermediários (1a) e podem ser processados também como especificado acima.

Acoplamento de blocos de construção P1 e P2

Os blocos de construção P1 e P2 são ligados empregando-se uma reação de formação de amida seguindo os procedimentos descritos acima. O bloco de construção P1 pode ter um grupo protetor de carboxila PG² (como em (12b)) ou pode anteriormente ser ligado ao grupo P1' (como em (12c)). L² é um grupo protetor de N (PG), ou um grupo (b), como especi-

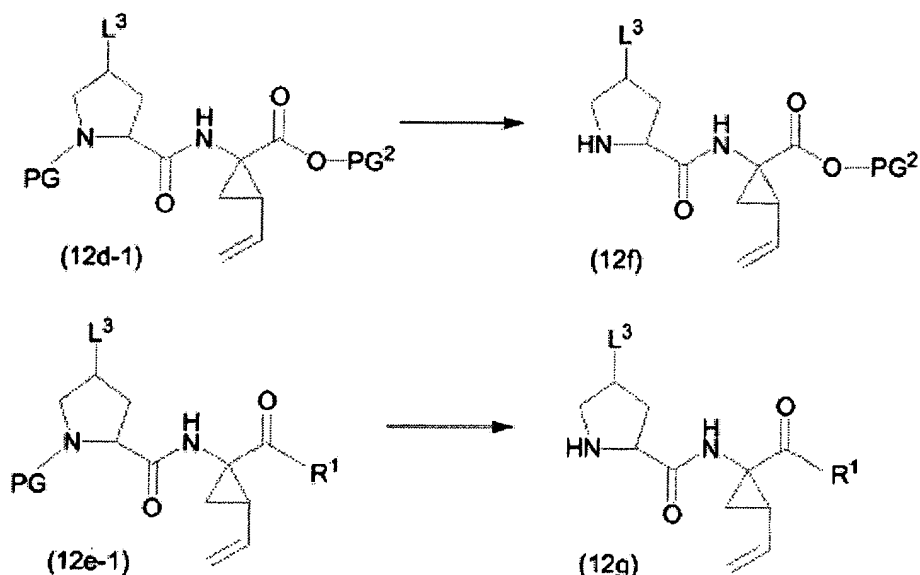
- ficado acima. L^3 é hidróxi, $-OPG^1$ ou um grupo $-O-R^8$ como especificado acima. Onde em qualquer dos seguintes esquemas de reação L^3 for hidróxi, antes de cada etapa de reação, ele pode ser protegido como um grupo $-OPG^1$ e, se desejado, subseqüentemente desprotegido voltando a uma função de hidróxi livre. Similarmente como descrito acima, a função de hidróxi pode ser convertida a um grupo $-O-R^8$.



- No procedimento do esquema acima, um aminoácido de ciclopropila (12b) ou (12c) é acoplado à função de ácido do bloco de construção P2 (12a) com a formação de uma ligação de amida, seguindo os procedimentos descritos acima. Intermediários (12d) ou (12e) são obtidos. Onde no último L^2 é um grupo (b), os produtos resultantes são seqüências P3-P2-P1 abrangendo alguns dos intermediários (11c) ou (11d) no esquema de reação prévio. A remoção do grupo protetor de ácido em (12d), empregando-se as condições apropriadas para o grupo protetor empregado, seguido por acoplamento com uma amina $H_2N-SO_2R^7$ (2b) ou com HOR^6 (2c) como descrito acima, novamente produz os intermediários (12e), em que $-COR^1$ é amida ou grupos de éster. Onde L^2 é um grupo protetor de N, ele pode ser removido produzindo intermediários (5a) ou (6a). Em uma modalidade, PG nesta reação é um grupo BOC e PG^2 é metila ou etila. Onde adicionalmente L^3 for hidróxi, o material de partida (12a) é Boc-L-hidroxi prolina. Em uma modali-

dade particular, PG é BOC, PG² é metila ou etila e L³ é -O-R⁸.

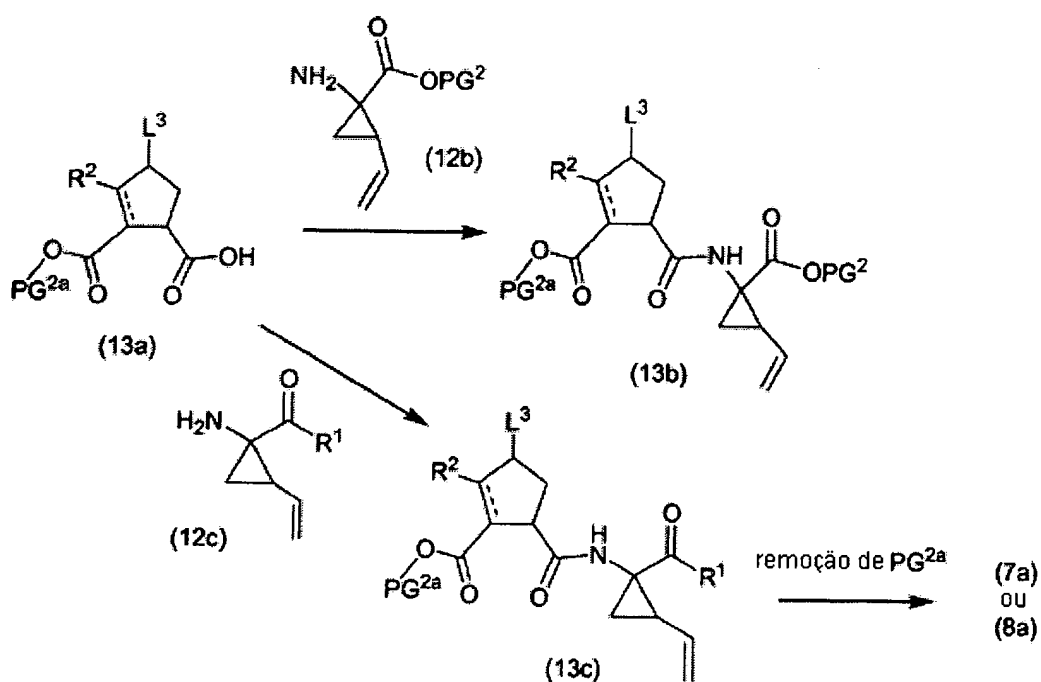
Em uma modalidade, L² é um grupo (b) e estas reações envolvem acoplamento PI a P2-P3, que resulta nos intermediários (1a-1) ou (1a) mencionado acima. Em outra modalidade, L² é um grupo protetor de N PG, que é como especificado acima, e os resultados de reação de acoplamento em intermediários (12d-1) ou (12e-1) dos quais o grupo PG pode ser removido, empregando-se condições de reação mencionadas acima, obtendo intermediários (12-f) ou respectivamente (12g), que abrangem intermediários (5a) e (6a) como especificado acima:



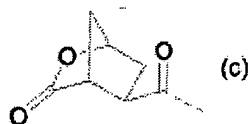
10 Em uma modalidade, o grupo L³ nos esquemas acima representa um grupo -O-PG¹ que pode ser introduzido em um material de partida (12a) em que L³ é hidróxi. Neste exemplo, PG¹ é escolhido tal que seja seletivamente clivável para grupo L² sendo PG.

15 De uma maneira similar, blocos de construção P2 em que X é C, que são derivados de ciclopentano ou ciclopenteno podem ser ligados a blocos de construção P1 como esboçado no seguinte esquema em que R¹, R², L³, PG² e PG^{2a} são grupos protetores de carboxila. PG^{2a} tipicamente é escolhido tal que seja seletivamente clivável para grupo PG². A remoção do grupo PG^{2a} em (13c) produz intermediários (7a) ou (8a), que podem ser reagidos com (5b) como descrito acima.

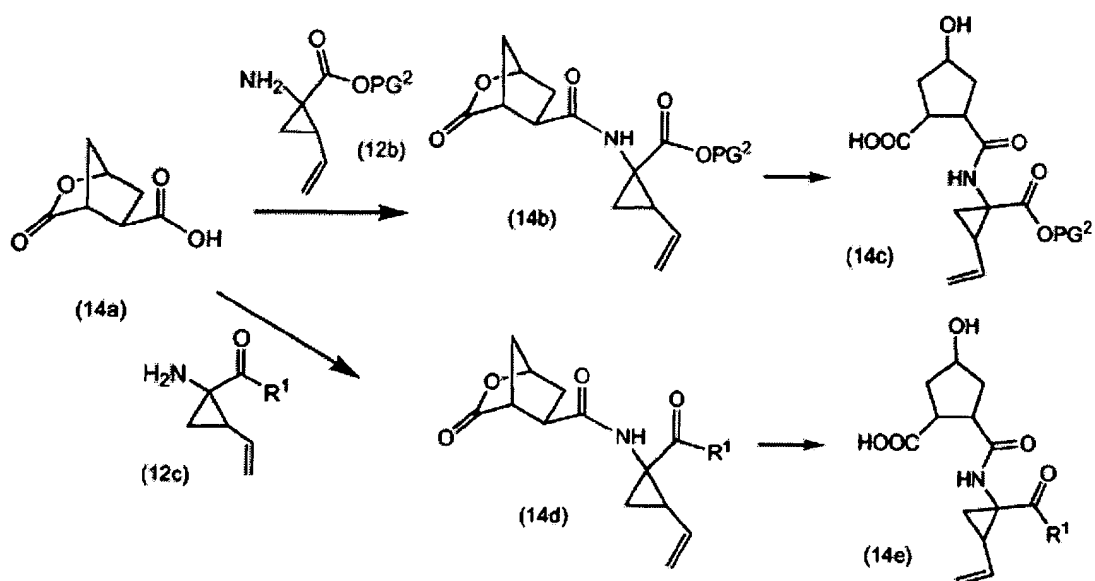
20



Em uma modalidade particular, onde X é C, R² é H, e onde X e o carbono suportando R² são ligados por uma ligação simples (P2 sendo uma porção de ciclopentano), PG^{2a} e L³ tomados juntos formam uma ligação e o bloco de construção P2 é representado pela fórmula:



- 5 Ácido bicíclico (14a) é reagido com (12b) ou (12c) similar ao descrito acima para (14b) e (14c) respectivamente, em que a lactona é aberta para produzir intermediários (14c) e (14e). A lactona pode ser aberta empregando-se procedimentos de hidrólise de éster, por exemplo, empregando-se as condições de reação descritas acima para a remoção alcalina de um grupo PG¹ em (9b), em particular, empregando-se condições básicas tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, NaOH, KOH, em particular LiOH.
- 10



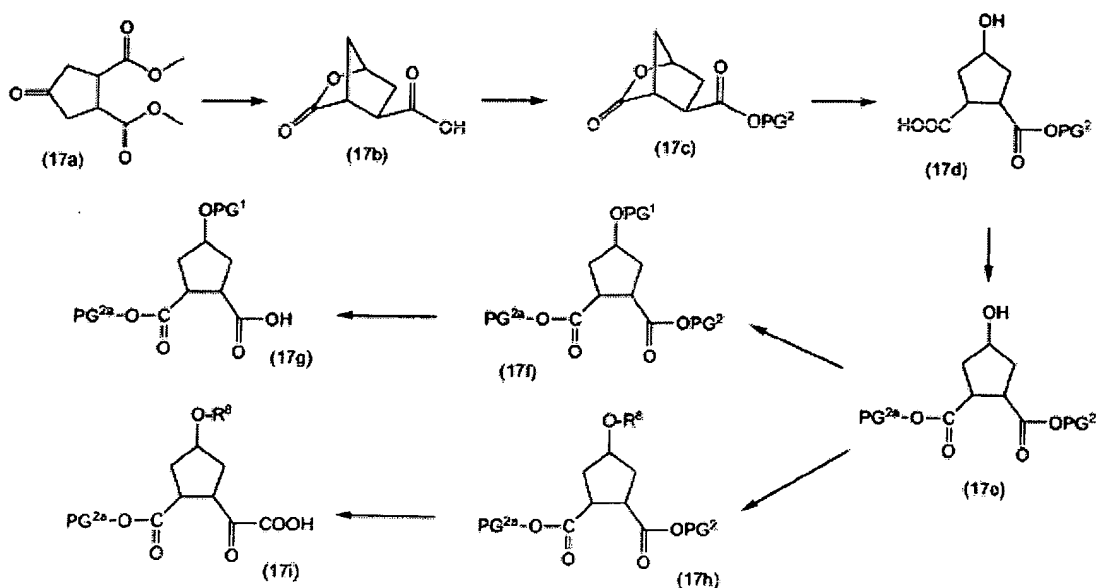
Intermediários (14c) e (14e) podem ser processados também como descrito em seguida.

Síntese de blocos de construção P2

5 Blocos de construção P2 contêm uma pirrolidina, um ciclopentano, ou uma porção de ciclopenteno substituída com um grupo $-O-R^8$.

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

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



10

O ácido bicyclico (17b) pode ser preparado, por exemplo, a partir de 3,4-bis(metoxycarbonyl)-ciclopentanona (17a), como descrito por Rosen-

quist e outros em Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Uma primeira etapa neste procedimento envolve a redução do grupo ceto com um agente de redução semelhante a boroidreto de sódio em um solvente tal como metanol, seguido por hidrólise dos ésteres e finalmente fechamento de anel para a lactona bicíclica (17b) empregando-se procedimentos de formação de lactona, em particular empregando-se anidrido acético na presença de uma base fraca tal como piridina. A funcionalidade de ácido carboxílico em (17b) pode em seguida ser protegida introduzindo-se um grupo protetor de carboxila apropriado, tal como um grupo PG², que é como especificado acima, desse modo fornecendo éster bicíclico (17c). O grupo PG² em particular é ácido lábil tal como um grupo t.butila e é introduzido, por exemplo, por tratamento com isobuteno na presença de um ácido de Lewis ou com dicarbonato de di-*terc*-butila na presença de uma base tal como uma amina terciária semelhante à dimetilamino-piridina ou trietilamina em um solvente semelhante a diclorometano. Abertura de lactona de (17c) empregando-se condições de reação descritas acima, em particular, com hidróxido de lítio, produz o ácido (17d), que pode também ser empregado acoplado-se reações com blocos de construção P1. O ácido livre em (17d) pode da mesma forma ser protegido, preferivelmente com um grupo protetor de ácido PG^{2a} que é seletivamente clivável para PG², e a função de hidróxi pode ser convertida a um grupo -OPG¹ ou a um grupo -O-R⁸. Os produtos obtidos em remoção do grupo PG² são intermediários (17g) e (17i) que correspondem a intermediários (13a) ou (16a) especificados acima.

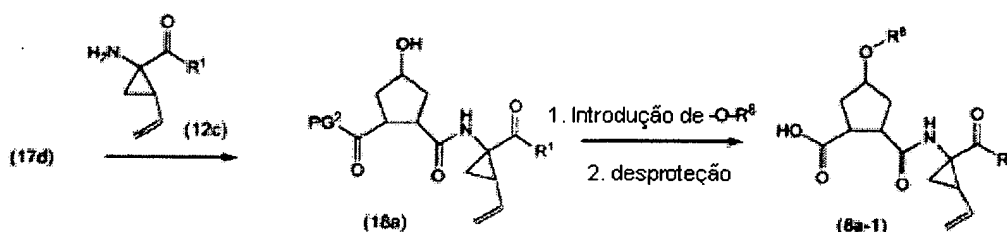
Intermediários com estereoquímica específica podem ser preparados solucionando-se os intermediários na sequência de reação anterior. Por exemplo, (17b) pode ser solucionado seguindo procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo, por ação de forma de sal com uma base opticamente ativa ou por cromatografia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

ou $O-R^8$ que inverte a estereoquímica, tal como, por exemplo aplicando-se uma reação de Mitsunobu.

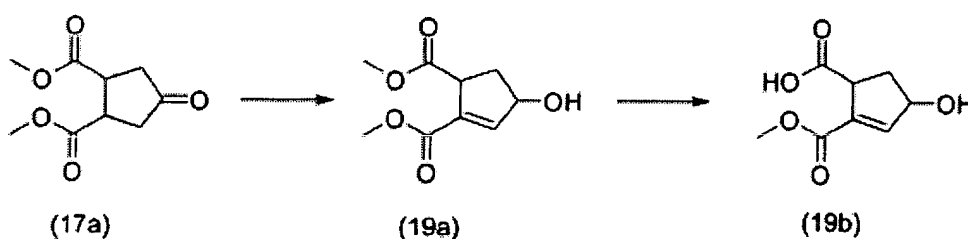
Em uma modalidade, os intermediários (17d) são acoplados a blocos de P1 (12b) ou (12c), cujas reações de acoplamento correspondem à

5 acoplamento de (13a) ou (16a) com os mesmos blocos de P1, empregando-se as mesmas condições. A introdução subsequente de um substituinte de $O-R^8$ como descrito acima seguido por remoção do grupo protetor de ácido PG^2 produz intermediários (8a-1), que são uma subclasse dos intermediários (7a), ou parte dos intermediários (16a). Os produtos de reação da remoção

10 de PG^2 podem ser também acoplados a um bloco de construção P3. Em uma modalidade PG^2 em (17d) é t.butila que pode ser removida sob condições ácidas, por exemplo, com ácido trifluoroacético.



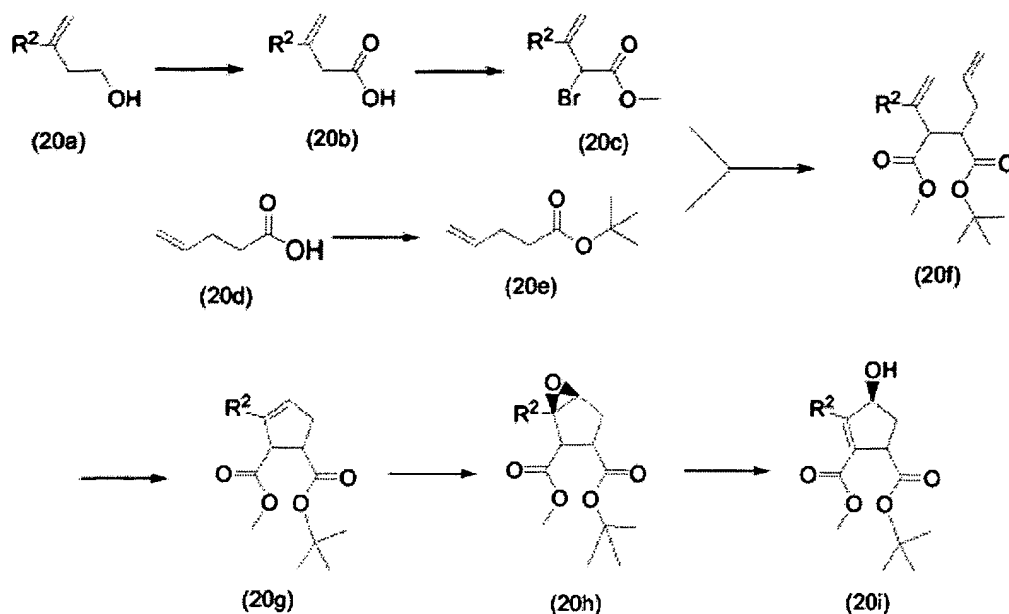
Um bloco de construção P2 insaturado, isto é um anel de ciclopenteno, pode ser preparado como ilustrado no esquema abaixo.



15 Uma reação de brominação-eliminação de 3,4-bis(metoxycarbonil)ciclopentanona (17a) como descrito por Dolby e outros em J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285 seguida por redução da funcionalidade de ceto com um agente de redução semelhante a boroidreto de sódio fornece o ciclopentenol (19a). Hidrólise de éster seletiva empregando-se por

20 exemplo hidróxido de lítio em um solvente semelhante a uma mistura de dióxano e água, fornece o ciclopentenol de monoéster substituído por hidróxi (19b).

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



A oxidação de 3-metil-3-buten-1-ol comercialmente disponível (20a), em particular por um agente de oxidação semelhante a clorocromato de piridínio, produz (20b), que é convertido ao éster de metila correspondente por exemplo por tratamento com cloreto de acetila em metanol, seguido por uma reação de brominação com brometo produzindo o éster de α-bromo (20c). O último pode em seguida ser condensado com o éster de alquenila (20e), obtido a partir de (20d) por uma reação de formação de éster. O éster em (20e) preferivelmente é um éster de t.butila que pode ser preparado a partir do ácido comercialmente disponível correspondente (20d), por exemplo por tratamento com dicarbonato de di-*terc*-butila na presença de uma base semelhante a dimetilaminopiridina. O intermediário (20e) é tratado com uma base tal como amida de di-isopropila de lítio em um solvente semelhante a tetra-hidrofurano, e reagido com (20c) para produzir o diéster de alquenila (20f). A ciclização de (20f) por uma reação de metátese de olefina, realizada como descrito acima, fornece derivado de ciclopenteno (20g). A epoxidação estereosseletiva de (20g) pode ser realizada empregando-se o método de epoxidação assimétrica de Jacobsen para obter epóxido (20h). Final-

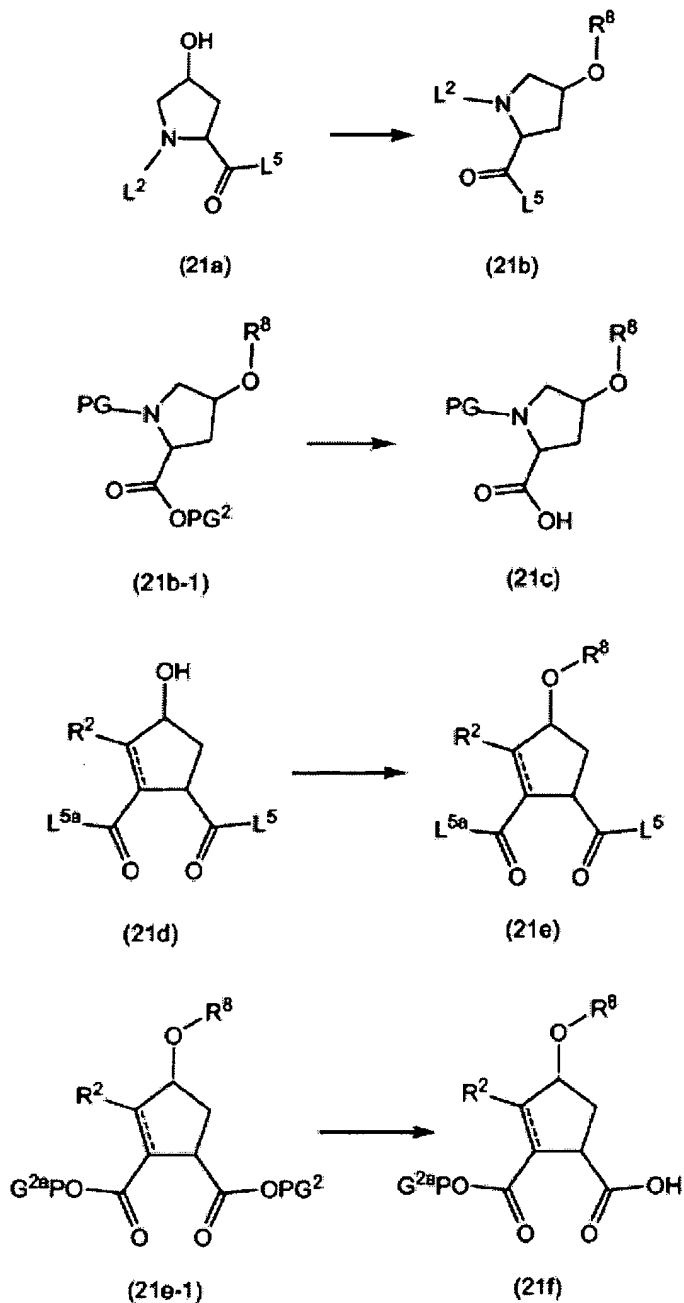
mente, uma reação de abertura de epóxido sob condições básicas, por exemplo por adição de uma base, em particular DBN (1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno), produz o álcool (20i). Opcionalmente, a ligação dupla no intermediário (20i) pode ser reduzida, por exemplo por hidrogenação catalítica empregando-se um catalisador semelhante a paládio em carbono, produzindo o composto de ciclopentano correspondente. O éster de t.butila pode ser removido ao ácido correspondente, que subsequentemente é acoplado a um bloco de construção P1.

O grupo $-O-R^8$ pode ser introduzido nos anéis de pirrolidina, ciclopentano ou ciclopenteno em qualquer estágio conveniente da síntese dos compostos de acordo com a presente invenção. Uma abordagem é primeiro introduzir o grupo $-O-R^8$ aos referidos anéis e subsequentemente adicionar os outros blocos de construção desejados, isto é P1 (opcionalmente com a cauda P1') e P3, seguido pela formação de macrociclo. Outra abordagem é acoplar os blocos de construção P2, suportando nenhum substituinte de $-O-R^8$, com cada P1 e P3, e adicionar o grupo $-O-R^8$ antes ou depois da formação de macrociclo. No último procedimento, as porções de P2 têm um grupo hidróxi, que pode ser protegido por um grupo protetor de hidróxi PG¹.

Grupos R^8 podem ser introduzidos em blocos de construção P2 reagindo-se intermediários substituídos por hidróxi (21a) ou (21b) com intermediários (4b) similares como descrito acima para a síntese de (I) a partir de (4a). Estas reações são representadas nos esquemas abaixo, em que L^2 é como especificado acima e L^5 e L^{5a} independentemente um do outro, representam hidróxi, uma grupo protetor de carboxila $-OPG^2$ ou $-OPG^{2a}$, ou L^5 pode da mesma forma representar um grupo P1 tal como um grupo (d) ou (e) como especificado acima, ou L^{5a} pode da mesma forma representar um grupo P3 tal como um grupo (b) como especificado acima. Os grupos PG^2 e PG^{2a} são como especificado acima. Onde os grupos L^5 e L^{5a} são PG^2 ou PG^{2a} , eles são escolhidos tal que cada grupo é seletivamente clivável ao outro. Por exemplo, um dentre L^5 e L^{5a} pode ser um grupo metila ou etila e o outro um grupo benzila ou t.butila.

Em uma modalidade em (21a), L^2 é PG e L^5 é $-OPG^2$, ou em

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



Em outra modalidade, o grupo L^2 é BOC, L^5 é hidróxi e o material de partida (21a) é BOC-hidroxirolina comercialmente disponível, ou qualquer outra forma estereoisomérica deste, por exemplo, BOC-L-hidroxirolina, em particular o isômero trans do último. Onde L^5 em (21b) é um grupo de proteção de carboxila, pode ser removido seguindo procedimentos descritos acima para (21c). Em ainda outra modalidade, PG em (21b-1) é Boc e PG^2 é

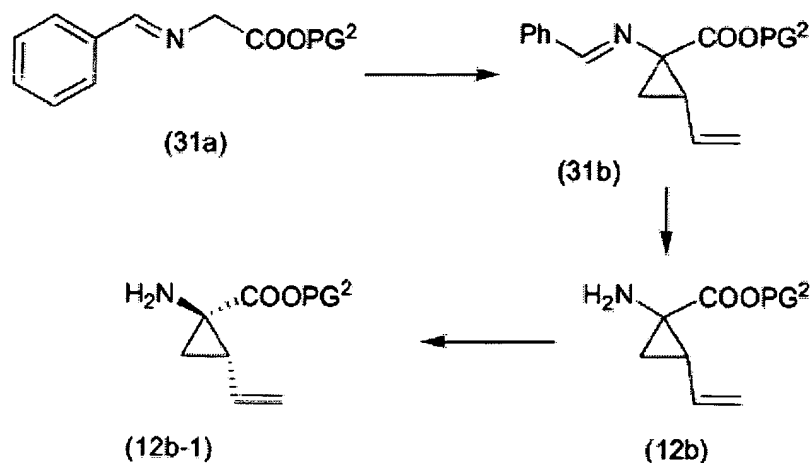
um éster de alquila inferior, em particular, um éster de etila ou metila. Hidrólise do último éster para o ácido pode ser feita por procedimentos-padrão, por exemplo, hidrólise de ácido com ácido clorídrico em metanol ou com um hidróxido de metal alcalino tal como as NaOH, em particular com LiOH. Em
 5 outra modalidade, análogos de ciclopentano ou ciclopenteno substituídos por hidróxi (21d) são convertidos por (21e), em que, onde L⁵ e L^{5a} são -OPG² ou -OPG^{2a}, podem ser convertidos aos ácidos correspondentes (21f) por remoção do grupo PG². A remoção de PG^{2a} em (21e-1) leva aos intermediários similares.

10 Intermediários (4b), que são derivados de amino, são compostos conhecidos ou podem ser facilmente preparados empregando-se procedimentos conhecidos na técnica.

Síntese de blocos de construção P1

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

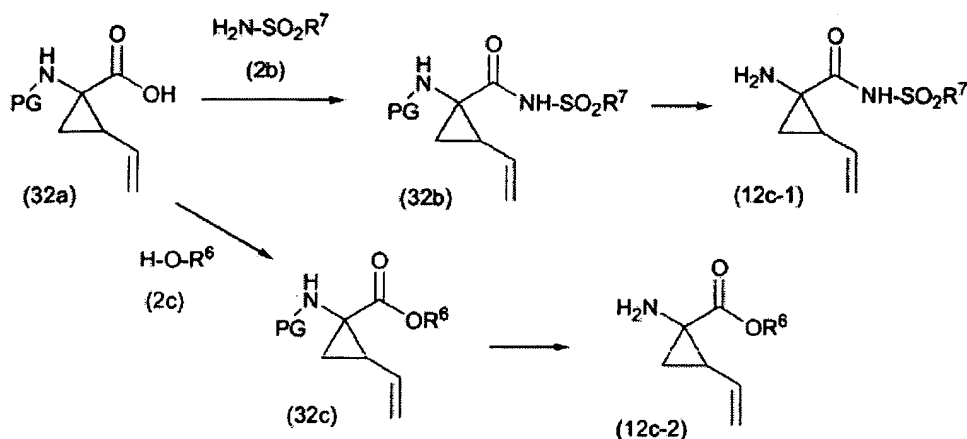
Em particular, o éster de amino-vinil-ciclopropil etila (12b) pode ser obtido de acordo com o procedimento descrito em WO 00/09543 ou como ilustrado no esquema seguinte, em que PG² é um grupo de proteção de
 20 carboxila como especificado acima:



Tratamento de imina comercialmente disponível ou facilmente obtível (31a) com 1,4-dialo-buteno na presença de uma base produz (31b), o qual depois da hidrólise produz aminoácido de ciclopropila (12b),

tendo o substituinte de alila syn para o grupo carboxila. Resolução da mistura enantiomérica (12b) resulta em (12b-1). A resolução é realizada empregando-se os procedimentos conhecidos na técnica tal como separação enzimática; cristalização com um ácido quiral; ou derivatização química; ou por cromatografia de coluna quiral. Intermediários (12b) ou (12b-1) podem ser acoplados aos derivados de P2 apropriados como descrito acima.

Blocos de construção P1 para a preparação de compostos de acordo com a fórmula geral (I) em que R^1 é $-OR^6$ ou $-NH-SO_2R^7$ podem ser preparados reagindo-se aminoácidos (32a) com o álcool ou amina apropriado respectivamente sob condições-padrão para a formação de amida ou éster. Aminoácidos de ciclopropila (32a) são preparados introduzindo-se um grupo N-protetor PG, e remoção de PG^2 e os aminoácidos (32a) são convertidos em amidas (12c-1) ou ésteres (12c-2), que são subgrupos dos intermediários (12c), como esboçado no esquema de reação seguinte, em que PG é como especificado acima.



A reação de (32a) com amina (2b) é um procedimento de formação de amida. A reação similar com (2c) é uma reação de formação de éster. Ambas podem ser realizadas seguindo os procedimentos descritos acima. Esta reação produz intermediários (32b) ou (32c) dos quais o grupo de proteção de amino é removido por métodos-padrão tais como aqueles descritos acima. Isto, por sua vez, resulta no intermediário desejado (12c-1). Materiais de partida (32a) podem ser preparados dos intermediários supracitados (12b) introduzindo-se primeiro um grupo de proteção de N PG e remo-

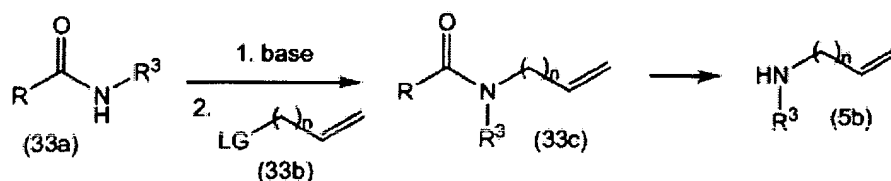
ção subsequente do grupo PG².

Em uma modalidade, a reação (32a) com (2b) é feita por tratamento do aminoácido com um agente de acoplamento, por exemplo, N,N'-carbonildi-imidazol (CDI) ou similares, em um solvente como THF seguido por reação com (2b) na presença de uma base tal como 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU). Alternativamente, o aminoácido pode ser tratado com (2b) na presença de uma base como di-isopropiletilamina seguido por tratamento com um agente de acoplamento como hexaflúorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-pirrolidino-fosfônio (comercialmente disponível como PyBOP®) para realizar a introdução do grupo sulfonamida.

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

Síntese dos blocos de construção P3

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

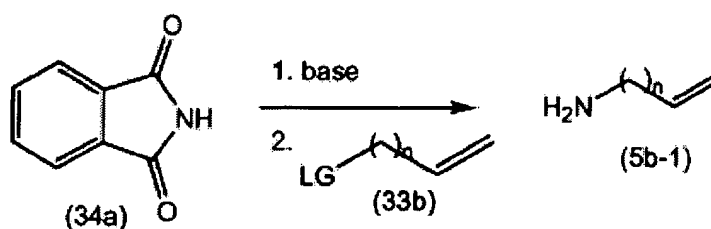


No esquema acima, R juntamente com o grupo CO forma um grupo N-protetor, em particular R é *t*-butóxi, trifluorometila; R³ e n são como definidos acima e LG é um grupo de partida, em particular, halogênio, por exemplo, cloro ou bromo.

As aminas monoaciladas (33a) são tratadas com uma base forte tal como hidreto de sódio e são reagidas subsequentemente com um reagente LG-C₅₋₈alquenila (33b), em particular haloC₅₋₈alquenila, para formar as aminas protegidas correspondentes (33c). A desproteção de (33c) proporciona (5b), que são blocos de construção P3. A desproteção dependerá do

grupo funcional R, assim se R for t-butóxi, a desproteção da amina Boc-
 protegida correspondente pode ser realizada com um tratamento ácido, por
 exemplo, ácido trifluoroacético. Alternativamente, quando R for, por exemplo,
 trifluorometila, a remoção do grupo R é realizada com uma base, por exem-
 5 plo, hidróxido de sódio.

O seguinte esquema ilustra ainda outro método para preparar
 um bloco de construção P3, isto é, uma síntese de Gabriel de C₅-
 alquenilaminas primárias, que pode ser realizada pelo tratamento de uma
 ftalimida (34a) com uma base, tal como NaOH ou KOH, e com (33b), que é
 10 como especificado acima, seguido por hidrólise de N-alquenil imida interme-
 diária para gerar uma C₅-alquenilamina primária (5b-1).



No esquema acima, n é como definido acima.

Compostos de fórmula (I) podem ser convertidos um ao outro
 seguindo reações de transformação de grupo funcional conhecidas na técni-
 ca. Por exemplo, grupos amino podem ser grupos nitro, N-alkilados reduzi-
 dos em grupos amino, um átomo de halo pode ser trocado por outro halo.
 15

Os compostos de fórmula (i) podem ser convertidos às formas
 de N-óxido correspondente seguindo os procedimentos conhecidos na técni-
 ca para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. A refe-
 rida reação de N-oxidação pode geralmente ser realizada reagindo-se o ma-
 terial de partida de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico a-
 apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo,
 peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino-terroso ou metal alcali-
 no, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgâni-
 cos apropriados podem compreender ácidos de peróxi tais como, por exem-
 20 plo, ácido benzenocarboperoxoico ou ácido benzenocarboperoxoico halo
 substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos pero-
 25

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

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

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

Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) como especificado aqui, ou um composto de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) como es-

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

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

veículos farmacêuticos sólidos são empregados obviamente. Para composições parenterais, o veículo compreenderá normalmente água estéril, pelo menos em grande parte, entretanto outros ingredientes, por exemplo, para ajudar a solubilidade, podem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, 5 podem ser preparadas em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e de glicose. Suspensões injetáveis podem da mesma forma ser preparadas caso em que veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Da mesma forma incluídos são preparações de forma sólida que são 10 pretendidas ser convertidas, logo antes do uso, para preparações de forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende uma agente de realce de penetração e/ou um agente de umectação adequada, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, cujos aditivos 15 não introduzem um efeito danoso significativo na pele.

Os compostos da presente invenção podem da mesma forma ser administrados por inalação oral ou insuflação por meios de métodos e formulações empregadas na técnica para administração por este meio. Desse modo, em geral, os compostos da presente invenção podem ser adminis- 20 trados aos pulmões na forma de uma solução, de uma suspensão ou de um pó seco, uma solução sendo preferida. Qualquer sistema desenvolvido para a liberação de soluções, suspensões ou pós secos por insuflação ou inalação oral é adequado para a administração dos compostos presentes.

Desse modo, a presente invenção da mesma forma fornece uma 25 composição farmacêutica adaptada para administração por inalação ou insuflação através da boca que compreende um composto de fórmula (I) e um veículo farmacêuticamente aceitável. Preferivelmente, os compostos da presente invenção são administrados por inalação de uma solução em doses nebulizadas ou aerossolizadas.

30 É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária

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

Os compostos de fórmula (I) mostram propriedades antiviróticas.

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

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

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

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

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

A presente invenção da mesma forma se refere ao uso dos

compostos presentes ou qualquer subgrupo destes na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecções viróticas, particularmente infecção por HCV.

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

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

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

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

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

99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO 2005073195 (Medivir) e agentes estruturalmente similares.

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

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

Outros agentes antiviróticos incluem, mas não estão limitados a, ribavirina, amantadina, viramidina, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; tari-bavirina; inibidores de entrada de ribossoma interno; inibidores viróticos de amplo espectro, tal como inibidores de IMPDH (por exemplo, compostos de US5.807.876, US6.498.178, US6.344.465, US6.054.472, WO97/40028,

WO98/40381, WO00/56331, e ácido micofenólico e derivados destes, e incluindo, mas não limitados a VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148, e/ou VX-944); ou combinações de qualquer um dos acima.

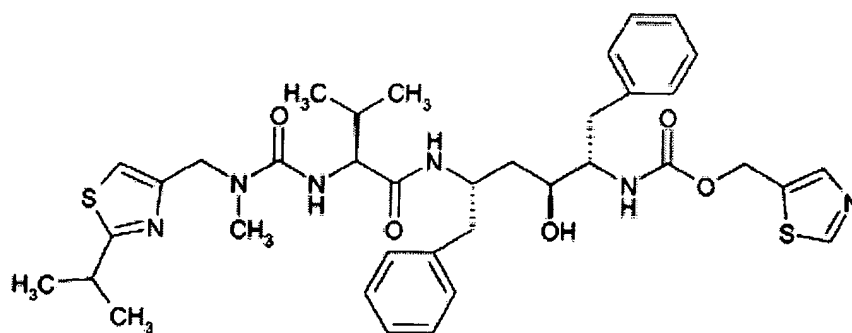
Desse modo, para combater ou tratar infecções por HCV; os compostos de fórmula (I) podem ser coadministrados em combinação com por exemplo, interferon- α (IFN- α), interferon- α peguilado e/ou ribavirina, bem como produtos terapêuticos baseados em anticorpos alvejados contra epítomos de HCV, RNA interferente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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

quantidade diária eficaz mencionadas aqui anteriormente são, portanto, apenas normas.

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

Combinações exemplares do composto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosagem de uma vez ou duas vezes diárias incluem 50/100, 100/100, 150/100, 200/100, 250/100, 300/100, 350/100, 400/100, 450/100, 50/133, 100/133, 150/133, 200/133, 250/133, 300/133, 50/150, 100/150, 150/150, 200/150, 250/150, 50/200, 100/200, 150/200, 200/200, 250/200, 300/200, 50/300, 80/300, 150/300, 200/300, 250/300, 300/300, 200/600, 400/600, 600/600, 800/600, 1000/600, 200/666, 400/666, 600/666,

800/666, 1000/666, 1200/666, 200/800, 400/800, 600/800, 800/800, 1000/800, 1200/800, 200/1200, 400/1200, 600/1200, 800/1200, 1000/1200, e 1200/1200. Outras combinações exemplares do composto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para dosagem de uma vez ou duas vezes diárias incluem 1200/400, 800/400, 600/400, 400/200, 600/200, 600/100, 500/100, 400/50, 300/50, e 200/50.

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

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

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

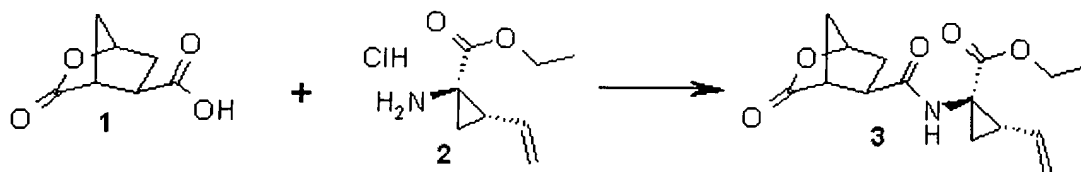
Exemplos

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

30 Geral: análises por LC/MS foram realizadas em um Waters Alliance 2795 HT ligado a um espectrômetro de massa Micromass ZMD empregando-se ionização por eletrovaporização em modo positivo. *Eluente*: A: água, 0,1% de

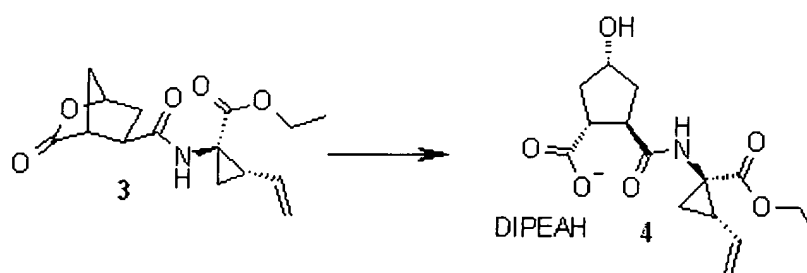
TFA, B: acetonitrila, 0,1% de TFA. *Detecção*: UV (disposição de diodo: 210-300 nm). *Gradientes*: Método A: 20 a 70% de B em A ($1,5 \text{ mL min}^{-1}$) durante 5 minutos. Método B: 30 a 80% de B em A ($1,5 \text{ mL min}^{-1}$) durante 5 minutos. Método C: 40 a 80% de B em A ($1,5 \text{ mL min}^{-1}$) durante 5 minutos. Método D: 50 a 90% de B em A ($1,5 \text{ mL min}^{-1}$) durante 5 minutos. Método E: 20 a 70% de B em A ($0,9 \text{ mL min}^{-1}$) durante 2,5 minutos. Método F: 30 a 80% de B em A ($0,9 \text{ mL min}^{-1}$) durante 2,5 minutos. Método G: 40 a 80% de B em A ($0,9 \text{ mL min}^{-1}$) durante 2,5 minutos. Método H: 50 a 90% de B em A ($0,9 \text{ mL min}^{-1}$) durante 2,5 minutos. *Coluna*: Métodos A-D: Phenomenex, coluna Synergi MAX RP-80A (5,0 cm, 4,6 mm \varnothing , 4 μm). Métodos E-H: Phenomenex, coluna Synergi MAX RP-80A (3,0 cm, 3,0 mm \varnothing , 4 μm).

Exemplo 1: Síntese de éster de etila de ácido 1-[(3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-amino]-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (**3**):



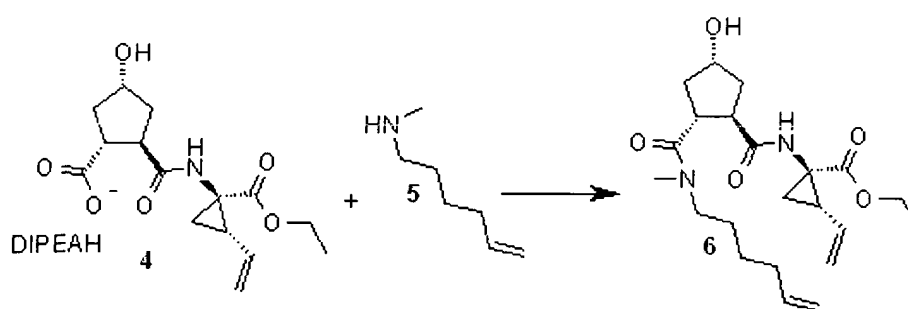
Em uma solução de **1** (857 mg, 5,5 mmols), em DMF (14 mL) e DCM (25 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado **2** (1,15 g, 6,0 mmols), HATU (2,29 g, 6,0 mmols) e DIPEA (3,82 mL, 22 mmols). A reação foi agitada sob atmosfera de N_2 em temperatura ambiente durante 1 hora. Análise por LC/MS mostrou conversão completa e a mistura de reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi redissolvido em DCM (100 mL) e HCl a 0,1 M (aq) e as fases separadas. A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 (aq) e salmoura, seca (MgSO_4) e filtrada. A remoção do solvente em vácuo proporcionou o composto alvo **3** (1,6 g, 99%). LC/MS (Método A): $t_R = 2,46$ minutos, > 95%, m/z (ESI^+) = 294 (MH^+)

Exemplo 2: Síntese de sal de di-isopropiletilamina de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidróxi-ciclopentanocarboxílico (**4**):



Em uma solução de **3** (800 mg, 2,73 mmols) em água (15 mL) em um vaso de reação de micro-ondas de 20 mL foi adicionado DIPEA (1,2 mL, 6,8 mmols) e uma barra de agitação. O vaso de reação foi selado e a suspensão imiscível foi agitada vigorosamente antes da inserção na cavidade de forno a micro-ondas. Depois de 1 minuto de pré-agitação, a reação foi irradiada durante 40 minutos em uma temperatura fixa de 100°C. Depois de resfriar a 40°C, a solução transparente foi concentrada em vácuo, e o óleo marrom residual coevaporado 3 vezes com MeCN para remover qualquer água residual. O produto bruto **4**, na forma de um sal de DIPEA, foi imediatamente levado para a próxima etapa. LC/MS (Método A): $t_R = 1,29$ minuto, > 95%, m/z (ESI⁺) = 312 (MH⁺).

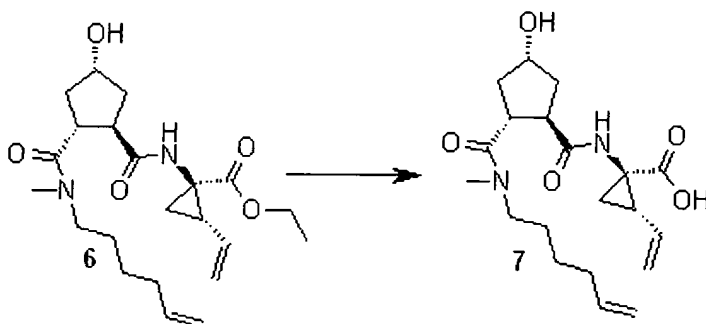
Exemplo 3: Síntese de éster de etila de ácido 1-[[2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-hidroxíciclopentanocarbonil]amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico (**6**)



O composto bruto **4** (5,5 mmols) foi dissolvido em DCM (50 mL) e DMF (14 mL) seguido por adição de HATU (2,09 g, 5,5 mmols), **5** (678 mg, 6,0 mmols) e DIPEA (3,08 mL, 17,5 mmols) em temperatura ambiente. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Análise por LC/MS mostrou conversão completa e a mistura de reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi redissolvido em EtOAc (100 mL) e a fase orgânica lavada com HCl a 0,1 M (aq), K₂CO₃ (aq) e salmoura, seca (MgSO₄) e filtra-

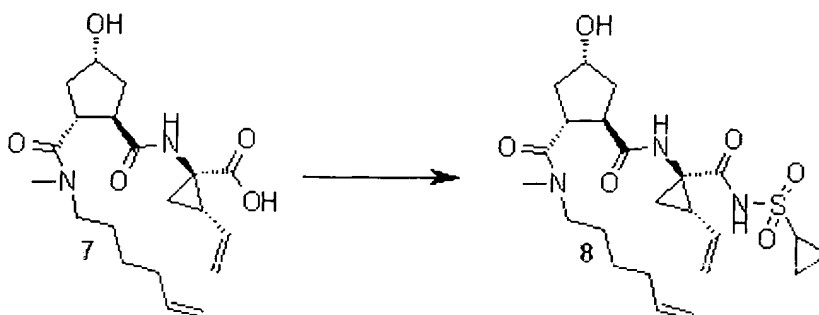
da. A evaporação do solvente em vácuo produziu um óleo que foi purificado por cromatografia instantânea (Sílica, EtOAc:MeOH) para proporcionar o composto alvo **6** (1,65 g, 74%). TLC (Sílica): MeOH:EtOAc 5:95, $R_f = 0,5$; LC/MS (Método A): $t_R = 3,44$ minutos, > 95%, m/z (ESI⁺) = 407 (MH⁺).

- 5 Exemplo 4: Síntese de ácido 1-[[2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-hidroxíciclopentanocarbonil]amino]-2-vinilciclopropanocarboxílico (**7**).



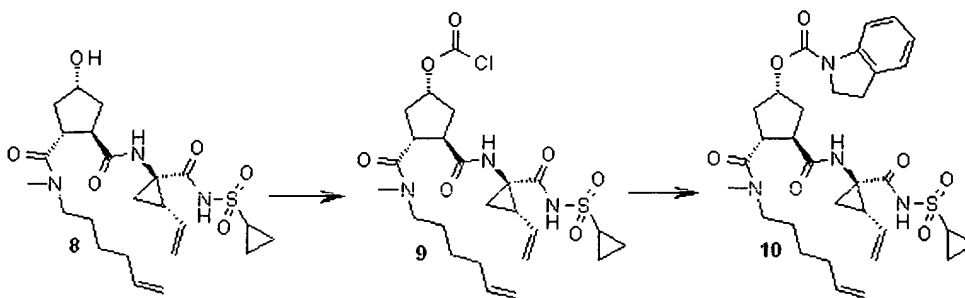
- O Composto **6** (493 mg, 1,21 mmol) foi dissolvido em DMF (1 mL) e transferido para um vaso de reação de micro-ondas de 20 mL. Em seguida, LiOH aquoso (2 M, 10,5 mL) e uma barra agitadora foi adicionada.
- 10 O vaso de reação foi selado e a suspensão imiscível foi vigorosamente agitada antes da inserção na cavidade de micro-ondas. A reação foi irradiada durante 30 minutos a 130°C. A mistura de reação foi resfriada a 40°C e a solução clara acidificada em pH 2 com HCl aquoso (1 M, 24 mL) e extraída 3 vezes com EtOAc (20 mL). As camadas orgânicas agrupadas foram lavadas
- 15 com salmoura, secas (MgSO₄) e filtradas. O solvente foi evaporado em vácuo para proporcionar o composto **7** (410 mg, 90%). LC/MS (Método A): $t_R = 2,46$ minutos, > 95%, m/z (ESI⁺) = 379(MH⁺).

- 20 Exemplo 5: Síntese de 1-[(1-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropil)-amida] 2-(hex-5-enil-metil-amida) de ácido 4-hidróxiciclopentano-1,2-dicarboxílico (**8**).



O ácido bruto **7** (410 mg, 1,09 mmol) foi dissolvido em DMF (1,5 mL) e DCM (4 mL) seguido por adição de EDAC (417 mg, 2,18 mmols) em temperatura ambiente. A mistura foi permitida incubar com agitação em temperatura ambiente. Depois de 10 minutos, DMAP (133 mg, 1,09 mmol) foi adicionado seguido por outra incubação de 20 minutos em temperatura ambiente. Subsequentemente, uma solução pré-misturada de amida de ácido ciclopropanossulfônico (527 mg, 4,36 mmols) e DBU (663 mg, 4,36 mmols) em DMF (2 mL) e DCM (2 mL) foi adicionada seguida por aquecimento no forno a micro-ondas a 100°C durante 30 minutos. A solução vermelha resultante foi concentrada em vácuo e redissolvida em EtOAc (mL). A fase orgânica foi lavada com HCl a 1 M (aq) (3 x 10 mL) e salmoura (mL), seca (MgSO₄) e filtrada. O solvente foi evaporado em vácuo para produzir a sulfonamida bruta que também foi purificada por cromatografia (Sílica, EtOAc:MeOH, 97,5:2,5) para proporcionar o composto alvo **8** (403 mg, 77%); LC/MS (Método A): t_R = 3,31 minutos, > 95%, m/z (ESI⁺) = 482 (MH⁺).

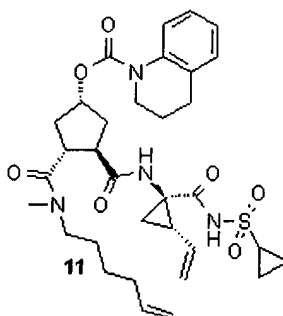
Exemplo 6-1: Síntese de éster de 3-(1-ciclopropano-sulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetil-carbamoil)ciclopentila de ácido 2,3-di-hidroindol-1-carboxílico (**11**).



O Composto **8** (19,4 mg, 40 μmols) foi dissolvido em DCM (1,8 mL) seguido por adição de NaHCO₃ sólido (14 mg, 160 μmols) e uma barra agitadora. A esta suspensão, foi em seguida adicionado fosgênio em tolueno (1,93 M, 430 μl, 0,8 mmol) e a mistura foi agitada vigorosamente durante 2 horas para proporcionar o cloroformiato **9**. LC/MS (Método G): t_R = 2,65 minutos, > 95%, m/z (ESI⁺) = 544 (MH⁺). O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi coevaporado 3 vezes com DCM para remover qualquer fosgênio residual.

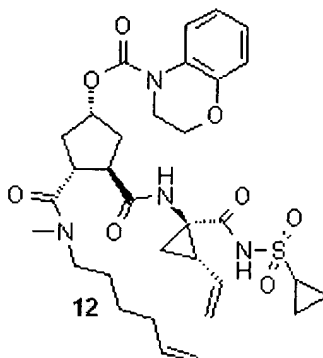
O cloroformiato obtido **9** foi subsequentemente redissolvido em DCM (1 mL) e 2,3-di-hidroindol (68 μ mol) foi adicionado. A mistura foi permitida agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, depois do tempo em que LC/MS mostrou a conversão completa. Em seguida, DCM (1 mL) foi adicionado à mistura e a solução foi lavada 2 vezes com HCl a 1 M (aq), NaHCO₃ (aq) e salmoura. A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e filtrada. A evaporação do solvente em vácuo produziu um produto bruto que também foi purificado por LC preparativa/MS para proporcionar o composto **10**: LC/MS (Método H): t_R = 1,58 minuto, > 95%, m/z (ESI⁺) = 627(MH⁺).

- 10 Exemplo 6-2: Éster de 3-(1-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentila de ácido 3,4-di-hidro-2*H*-quinolina-1-carboxílico (**11**).



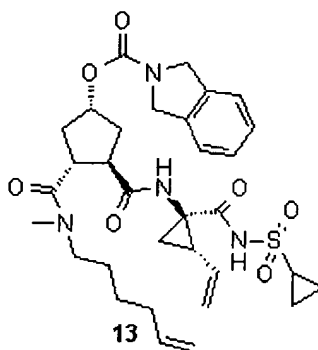
- O composto do título foi sintetizado a partir de 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 6-1.
- 15 LC/MS (Método H): t_R = 1,74 minutos, > 95%, m/z (ESI⁺) = 641 (MH⁺).

Exemplo 6-3: Éster de 3-(1-ciclopropano sulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentila de ácido 2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazina-4-carboxílico (**12**).



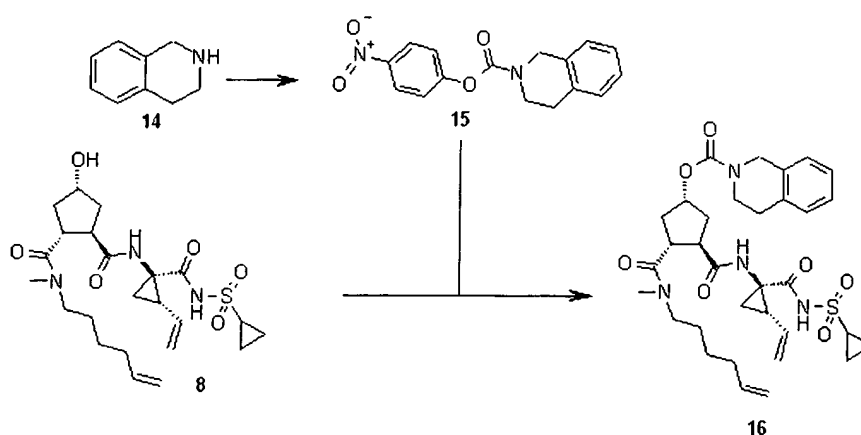
O composto do título foi sintetizado a partir de 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 6-1. LC/MS (Método H): $t_R = 1,56$ minuto, $> 95\%$, m/z (ESI⁺) = 643 (MH⁺).

Exemplo 6-4: Éster de 3-(1-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentila de ácido 1,3-di-hidroisoindol-2-carboxílico (**13**)



O composto do título foi sintetizado a partir de 2,3-di-hidro-1H-isoindol de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 6-1. LC/MS (Método H): $t_R = 1,37$ minuto, $> 95\%$, m/z (ESI⁺) = 627 (MH⁺).

Exemplo 7: Éster de 3-(1-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentila de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (**16**).



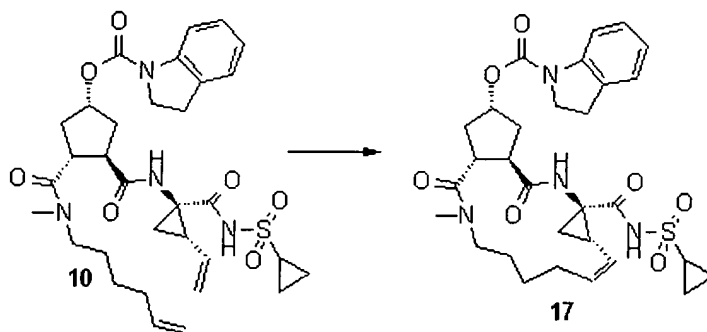
Cloroformiato de p-nitrofenila (25,9 mg, 0,129 mmol) foi dissolvido em MeCN (1 mL). A esta solução foi adicionado NaHCO₃ sólido (15,7 mg, 0,19 mmol) e a suspensão foi resfriada em um banho de gelo/água. À solução resfriada foi em seguida adicionada uma solução de 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,123 mmol) em MeCN (0,5 mL) e a reação foi permitida incu-

bar em temperatura ambiente durante 2 horas. Análise por LC/MS mostrou conversão completa para o composto **15**. Esta solução foi em seguida adicionada a uma mistura de **8** (49,2 mg, 102 μmols) e NaH (60% em óleo) (4,5 mg, 112 μmols) seguida por aquecimento da reação a 50°C durante 1 hora.

5 A reação foi extinguida com NH_4Cl (aq) (5 mL) e EtOAc (5 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com HCl a 1 M (aq) e salmoura, seca (MgSO_4) e filtrada. A evaporação do solvente produziu um óleo que foi também purificado empregando-se LC preparativa/MS para proporcionar o produto alvo **16**: LC/MS (Método X): $t_R = 5,13$ minutos, > 90%, m/z (ESI^+) = 641 (MH^+).

10

Exemplo 8-1: Éster de 4-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-ila de ácido 2,3-dihidroindol-1-carboxílico, (**17**).



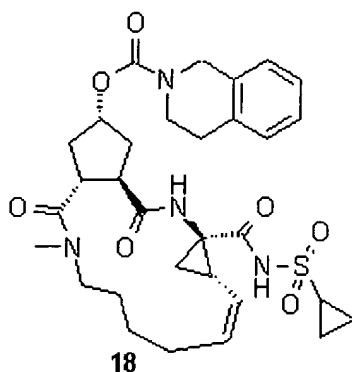
O Composto **10** (14,6 μmols) foi dissolvido em DCE (seco em peneiras moleculares, degaseificado por N_2) (10 mL) em um vaso de reação de micro-ondas de 20 mL com uma barra de agitação. A esta solução foi adicionado o catalisador de Hoveyda-Grubb 2^a. geração (2,3 mg, 3,6 μmols) e o vaso de reação foi purgado com $\text{N}_2(\text{g})$ e selado. A reação foi irradiada durante 15 minutos com uma temperatura fixa de 150°C. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia *instantânea* (Sílica; DCM, em seguida 10% de MeOH em DCM). O produto foi purificado subsequentemente por LC preparativa/MS para proporcionar o composto alvo **17**: LC/MS (Método H): $t_R = 1,13$ minuto, > 95%, m/z (ESI^+) = 599 (MH^+).

15

20

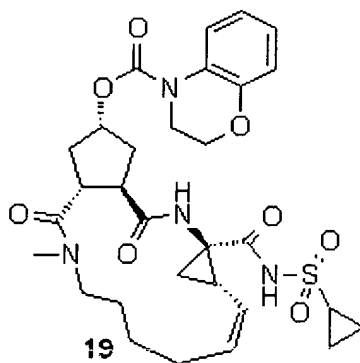
Exemplo 8-2: Éster de 4-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-ila de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (**18**)

25



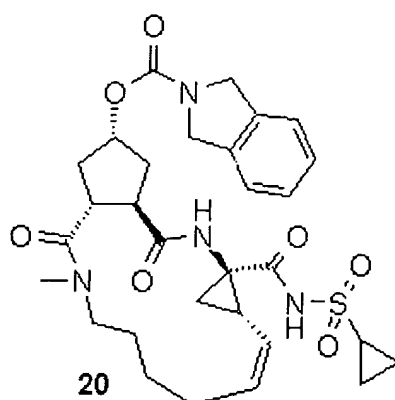
O composto do título foi preparado a partir de éster de 3-(1-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentila de ácido 3,4-di-hidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico (**16**) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8-1. LC/MS (Método A): $t_R = 4,51$ minutos, $> 95\%$, m/z (ESI⁺) = 613 (MH⁺).

Exemplo 8-3: Éster de 4-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-ila de ácido 2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazina-4-carboxílico (**19**)



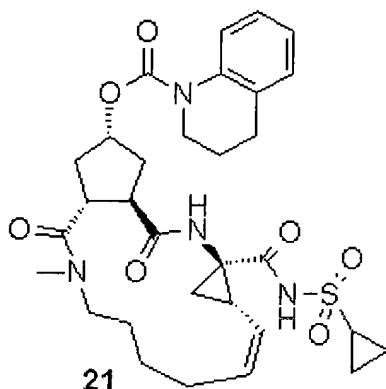
O composto do título foi preparado a partir de éster de 3-(1-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentila de ácido 2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazina-4-carboxílico (**12**) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8-1: LC/MS (Método H): $t_R = 1,11$ minuto, $> 95\%$, m/z (ESI⁺) = 615 (MH⁺).

Exemplo 8-4: Éster de 4-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-ila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-2-carboxílico, (**20**).



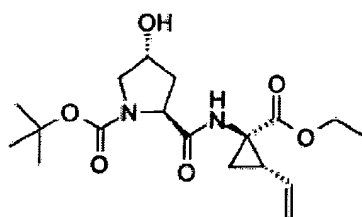
O composto do título foi preparado a partir de éster de 3-(1-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentila de ácido 1,3-di-hidroisoindol-2-carboxílico (**13**) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8-1: LC/MS (Método F): $t_R =$
 5 2,33 minutos, > 95%, m/z (ESI⁺) = 599 (MH⁺).

Exemplo 8-5: Éster de 4-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-17-ila de ácido 3,4-di-hidro-2*H*-quinolina-1-carboxílico, (**21**):



O composto do título foi preparado a partir de éster de 3-(1-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentila de ácido 3,4-di-hidro-2*H*-quinolina-1-carboxílico (**11**) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8-1: LC/MS (Método H): $t_R =$
 10 1,25 minuto, > 95%, m/z (ESI⁺) = 613 (MH⁺).

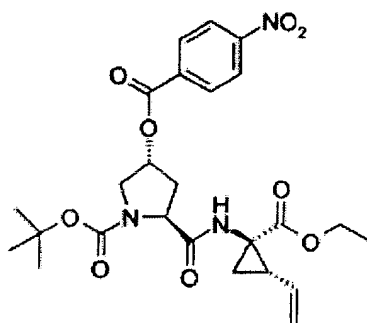
Exemplo 9



Éster de *tert*-butila de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (22)

4-Hidroxiprolina protegida por Boc (4 g, 17,3 mmols), HATU (6,9 g, 18,2 mmols) e éster de etila de ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico preparado como descrito no WO 03/099274, (3,5 g, 18,3 mmols) foram dissolvidos em DMF (60 ml) e resfriados a 0°C em um
 5 banho de gelo. Di-isopropiletilamina (DIPEA) (6 ml) foi adicionada. O banho de gelo foi removido e a mistura foi deixada em temperatura ambiente durante a noite. Diclorometano (~80 ml) foi em seguida adicionado e a fase orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso, ácido cítrico, água, salmoura e seca em sulfato de sódio. A purificação por cromatografia
 10 *instantânea* (éter → 7% de metanol em éter) produziu o composto do título puro (6,13 g, 96%)

Exemplo 10

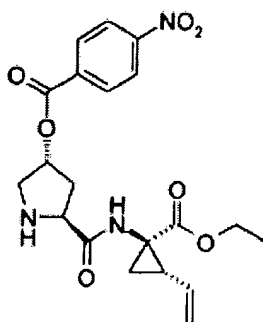


15 Éster de *tert*-butila de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-nitro-benzoilóxi)-pirrolidina-1-carboxílico (23)

O Composto 22 (do exemplo 9) (11,8 g, 32,0 mmols) e piridina (27 ml, 305 mmols) foram dissolvidos em DCM (200 ml) e resfriado a 0°C, cloreto de 4-nitrobenzoila (6,6 g, 35,6 mmols) foi adicionado e a solução foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi
 20 lavada com NaHCO₃ (aq), ácido cítrico aquoso e salmoura, seca em MgSO₄

e evaporada em sílica. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (EtOAc/n-Heptano: 50/50) para produzir 11,84 g, 72% do composto do título 5.

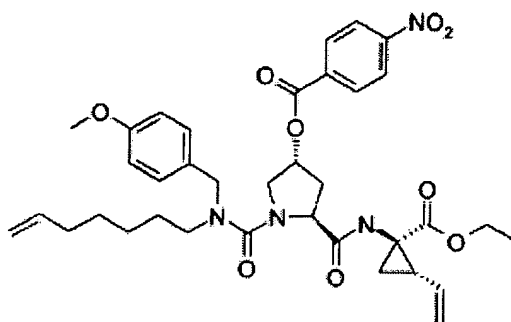
Exemplo 11



5 Éster de 5-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ila de ácido 4-nitro-benzoico (24)

O Composto 23 (11,84 g, 22,9 mmols) foi desprotegido em TFA (30 ml) dissolvido em DCM (100 ml) e em seguida processado pelos métodos conhecidos na técnica química para produzir o composto do título (9,37 g, 98%).

Exemplo 12

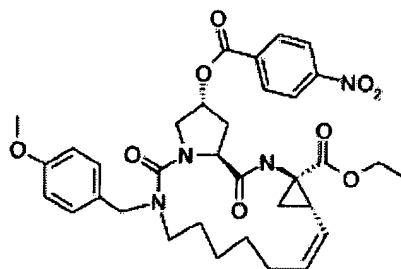


Éster de 5-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-1-[hept-6-enil-(4-metóxi-benzil)-carbamoil]-pirrolidin-3-ila de ácido 4-nitro-benzoico (25)

O Composto 24 (4,68 g, 11,2 mmols) foi dissolvido em THF (100 ml), NaHCO₃ (s) (aprox. 5 ml) foi adicionado seguido por solução de fosgênio (20% em tolueno, 11,6 ml, 22,5 mmols). A mistura de reação foi agitada vigorosamente durante 1 hora e em seguida filtrada, evaporada e redissolvida em DCM (100 ml). NaHCO₃ (s) (aprox. 5 ml) foi adicionado seguido por hept-6-enil-(4-metóxi-benzil)-amina (3,92 g, 16,8 mmols). A mistura de rea-

ção foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, filtrada e evaporada em sílica. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (EtOAc / n-Heptano: 25/75) para produzir o composto do título (6,9 g, 91%).

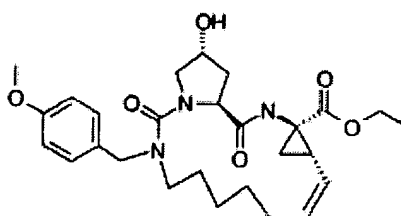
5 Exemplo 13



Éster de etila de ácido 14-(4-metóxi-benzil)-18-(4-nitro-benzoilóxi)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14,3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (26)

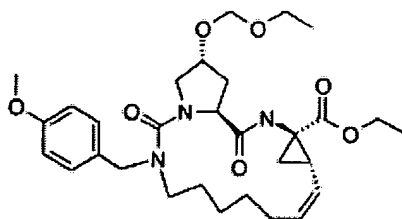
O Composto 25 (406 mg, 0,6 mmol) foi dissolvido em DCE (250 ml) e desgaseificado. Catalisador Hoveyda-Grubbs de 2ª geração (26 mg, 0,042 mmol) foi adicionado e a solução foi aquecida até o refluxo. Depois de 3 horas, a solução foi evaporada e empregada direto na próxima etapa.

Exemplo 14



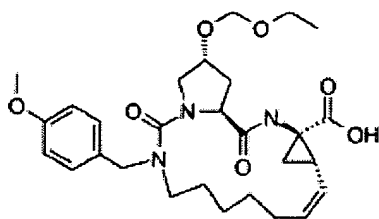
Éster de etila de ácido 18-hidróxi-14-(4-metóxi-benzil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]-nonadec-7-eno-4-carboxílico (27)

O Composto bruto 26 (445 mg) foi dissolvido em THF (20 ml), MeOH (10 ml) e água (10 ml). Depois de resfriar a 0°C, 1M de LiOH (2 ml) foi adicionado. Depois de 1,5 hora, a hidrólise foi concluída e HOAc (1 ml) foi adicionado e a solução foi evaporada até aproximadamente 10 ml. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com DCM (2 x 30 ml). A fase orgânica agrupada foi lavada com NaHCO₃ (aq), água, salmoura e seca em MgSO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (DCM / MeOH: 100/0 - 80/20) para produzir o composto do título (201 mg, 67%).

Exemplo 15

Éster de etila de ácido 18-etoximetóxi-14-(4-metóxi-benzil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo-[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (28)

Em uma solução agitada do álcool 27 (1,35 g, 2,70 mmols, 75%
 5 de pureza) e N-etil-di-isopropilamina (1,42 ml, 8,1 mmols) em diclorometano (15 ml) a 0°C foi adicionado éter de clorometiletila (0,5 ml, 5,4 mmols). Depois de agitar em temperatura ambiente, a mistura de reação foi resfriada a 0°C e mais N-etildi-isopropilamina (1 ml, 5,7 mmols) e éter de clorometiletila (0,3 ml, 3,2 mmols) foram adicionados, em seguida agitados 16 horas adi-
 10 cionais em temperatura ambiente. A mistura de reação foi em seguida diretamente aplicada em uma coluna de sílica gel e eluída empregando-se eluição de gradiente em etapas (acetato de etila em hexano 50-80%). A concentração das frações apropriadas produziu o composto do título como um xarope levemente marrom que cristalizou-se em repouso (0,8 g, 53%). LR-MS:
 15 Calculada para C₃₀H₄₄N₃O₇: 558. Encontrado: 558 [M+H].

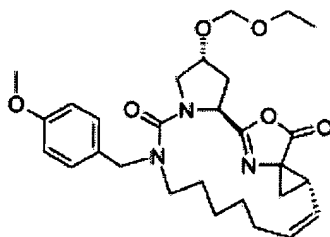
Exemplo 16

Ácido 18-etoximetóxi-14-(4-metóxi-benzil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (29)

Uma solução do éster 28 (0,775 g, 1,39 mmol) em 1:1:1 THF-
 20 metanol-LiOH aq. a 1M (36 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3,5 horas, depois da qual, TLC (95:5 e 9:1 diclorometano-metanol) e a LC-MS indicou conversão completa no ácido carboxílico. A mistura de reação foi

- em seguida concentrada em aproximadamente 1/3 do volume, em seguida diluída com água (10 ml) e acidificada até aprox. pH 4 empregando-se ácido cítrico a 10% aq. (60 ml) em que um precipitado formou-se. A mistura foi lavada com acetato de etila (3 x 25 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 50 ml), em seguida secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo foi concentrado a partir de tolueno (3 x 10 ml), o que produziu o composto do título bruto como uma espuma esbranquiçada (0,75 g, quantitativo). LR-MS: Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7$: 530. Encontrado: 530 [M-H].

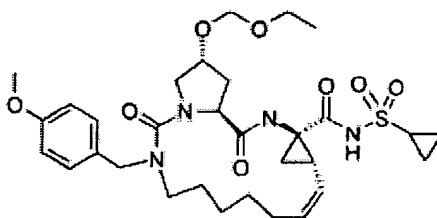
10 Exemplo 17



Composto 30

- Em uma solução do ácido carboxílico 29 (aprox. 1,39 mmol) em diclorometano (10 ml) em temperatura ambiente foi adicionada N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida x HCl (0,32 g, 1,67 mmol), em seguida agitada durante a noite depois que a LC-MS indicou conversão completa do ácido no produto. A mistura de reação foi em seguida diluída com diclorometano (10 ml), lavada com água (3 x 10 ml), em seguida seca (Na_2SO_4) filtrada e concentrada em um sólido incolor (rendimento bruto: 0,7 g) que foi imediatamente empregado na próxima etapa. LR-MS: Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$: 512. Encontrado: 512 [M+H].

Exemplo 18

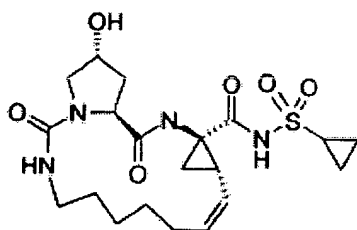


(18-etoximetóxi-14-(4-metóxi-benzil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-

tricyclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carbonil]-amida de ácido ciclopropanossulfônico (31)

Em uma solução agitada da oxazolinona bruta 30 (0,328 g, 0,64 mmol) em diclorometano (4 ml) foram adicionados ciclopropilsulfonamida (0,117 g, 0,96 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (0,19 ml, 1,3 mmol), em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi monitorada por LC-MS em seguida diluída com diclorometano (20 ml), lavada sucessivamente com ácido cítrico aq. a 10% (3 x 15 ml) e salmoura (1 x 15 ml), em seguida seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em uma espuma esbranquiçada. Cromatografia de coluna do resíduo empregando-se eluição de gradiente em etapas (acetato de etila em tolueno 60-100%) seguida por concentração e secagem das frações apropriadas produziram o composto do título como uma espuma incolor (0,27 g, 66% durante 3 etapas). Dados de RMN (500 MHz, DMSO-d_6): ^1H , 0,9-1,6 (m, 14H), 1,80 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,0-2,2 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,50 (q, 2H), 3,7-3,8 (m, 4H), 3,97 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,12 (m, 1 H), 5,70 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 8,12 (s, 1H). LR-MS: Calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 633. Encontrado: 633 [M+H].

20 Exemplo 19

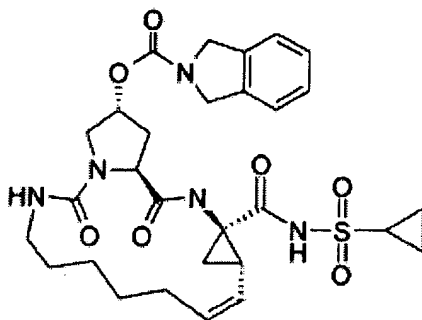


(18-Hidróxi-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-tricyclo-[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-eno-4-carbonil)-amida de ácido ciclopropanossulfônico (32)

Uma solução do acetal 31 (0,038 g, 0,06 mmol) em 1:1:1 THF-metanol- ácido clorídrico aq. A 2 M (1,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida ácido clorídrico conc. adicional (0,1 ml) foi adicionado e em seguida agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi em seguida neutralizada empregando-se hi-

drogenocarbonato de sódio saturado aq., em seguida concentrada em sílica. Cromatografia *instantânea* do resíduo empregando-se 9:1 acetato de etila-metanol produziu uma espuma incolor (0,020 g, 73%). LR-MS: Calculada para $C_{20}H_{29}N_4O_6S$: 453. Encontrado: 453 [M-H].

5 Exemplo 20-1

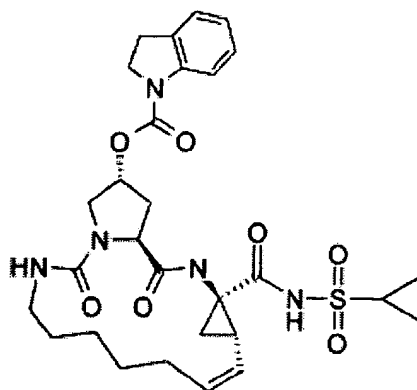


Éster de 4-ciclopropanossulfonilaminocarbonyl-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-18-ila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-2-carboxílico (33)

Álcool 32 (25 mg, 55 μ ols) foi dissolvido em DCM seco (2 mL).

- 10 A esta solução foi adicionado $NaHCO_3$ sólido (14 mg, 165 μ ols) e fosgênio (1,9 M em tolueno, 868 μ L, 1,65 mmol). A mistura foi agitada durante 48 horas para proporcionar o intermediário cloroformiato. LC/MS (Método F): t_R = 2,32 minutos, m/z (ESI⁺) = 516 (MH⁺). O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi coevaporado com DCM para remover qualquer fosgênio residual.
- 15 O cloroformiato proporcionado foi redissolvido subsequentemente em DCE seco (2 ml) e isoindolina (83 μ ols) foi adicionada seguido por K_2CO_3 sólido (110 μ ols) e peneiras moleculares de 4Å pulverizadas (1 espátula). A mistura foi aquecida a 100°C durante 45 minutos depois do tempo em que a análise por LC/MS mostrou nenhum cloroformiato restante. A reação foi filtrada e o filtrado concentrado em vácuo para proporcionar um produto bruto que foi purificado por LC preparativa/MS para produzir o composto do título.
- 20 LC/MS (Método H): t_R = 1,55 minuto, > 95%, m/z (ESI⁺) = 600 (MH⁺).

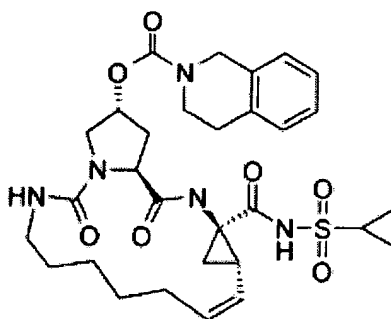
Exemplo 20-2



Éster de 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-18-ila de ácido 2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico (34)

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20-1, a não ser que indolina tenha sido empregada em vez da isoindolina. LC/MS (Método H): $t_R = 1,68$ minuto, 95%, m/z (ESI⁺) = 600 (MH⁺).

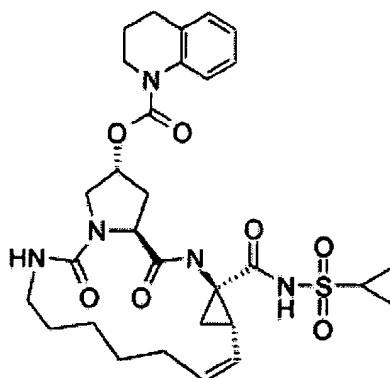
Exemplo 20-3



Éster de 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-18-ila de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (35)

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20-1, a não ser que 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina tenha sido empregada em vez da isoindolina. LC/MS (Método H): $t_R = 1,60$ minuto, 95%, m/z (ESI⁺) = 614 (MH⁺).

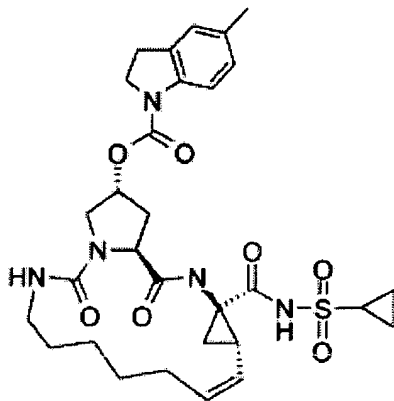
Exemplo 20-4



Éster de 4-ciclopropanossulfonilaminocarbonyl-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-18-ila de ácido 3,4-di-hidro-2H-quinolina-1-carboxílico (36)

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20-1, a não ser que 1, 2,3,4-tetra-hidro-quinolina tenha sido empregada em vez da isoindolina. LC/MS (Método H): $t_R = 1,77$ minuto, 95%, m/z (ESI⁺) = 614 (MH⁺).

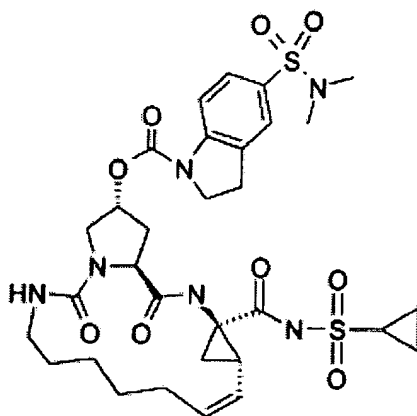
Exemplo 20-5



Éster de 4-ciclopropanossulfonilamino-carbonyl-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-18-ila de ácido 5-metil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico (37)

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20-1, a não ser que 5-metil-2,3-di-hidro-1H-indol tenha sido empregado em vez da isoindolina. LC/MS (Método H): $t_R = 1,91$ minuto, 95%, m/z (ESI⁺) = 614 (MH⁺).

Exemplo 20-6

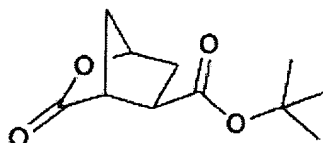


Éster de 4-ciclopropanossulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-18-ila de ácido 5-dimetilsulfamoil-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (38)

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20-1, a não ser que dimetilamida de ácido de 2,3-di-hidro-1H-indol-5-sulfônico tenha sido empregada em vez da isoindolina. LC/MS (Método H): $t_R = 1,53$ minuto, 95%, m/z (ESI⁺) = 707 (MH⁺).

Exemplo 21: Síntese de ciclopentano cristalino

Síntese de Éster de *tert*-butila de ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (40)

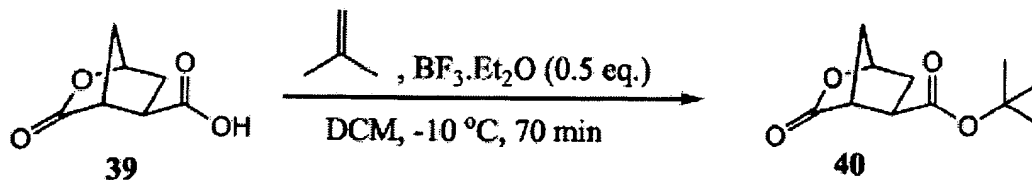


DMAP (14 mg, 0,115 mmol) e BoC_2O (252 mg, 1,44 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de **39** (180 mg, 1,15 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 sob atmosfera de argônio inerte a 0°C. A reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna *instantânea* (gradiente de tolueno/ acetato de etila 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1), o que produziu o composto do título (124 mg, 51%) como cristais brancos.

¹H-RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,45 (s, 9H), 1,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,10-2,19 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 4,99 (s, 1H); ¹³C-RMN (75,5

MHz, CD₃OD) δ 27,1, 33,0, 37,7, 40,8, 46,1, 81,1, 81,6, 172,0, 177,7.

Método alternativo para a preparação de composto 40



O composto **39** (13,9 g, 89 mmols) foi dissolvido em diclorometano (200 ml) e em seguida resfriado a aproximadamente -10°C sob nitrogênio. Isobutileno foi em seguida borbulhado na solução até que o volume total tivesse aumentado em aproximadamente 250 mL, o que produziu uma solução turva. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5,6 ml, 44,5 mmols, 0,5 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi mantida a aproximadamente -10°C sob nitrogênio. Depois de 10 minutos, uma solução clara foi obtida. A reação foi monitorada por TLC (EtOAc-tolueno 3:2 acidificada com algumas gotas de ácido acético e hexano-EtOAc 4:1, manchando com solução de permanganato básica). Em 70 minutos, apenas traços de composto **39** permaneceram e NaHCO_3 saturado aq. (200 ml) foi adicionado à mistura de reação que foi em seguida agitada vigorosamente durante 10 minutos. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (3 x 200 ml) e salmoura (1 x 150 ml), em seguida seca com sulfito de sódio, filtrada e o resíduo foi evaporado até um resíduo oleoso. Na adição de hexano ao resíduo, o produto precipitou-se. A adição de mais hexano e aquecimento até o refluxo produziu uma solução clara da qual o produto cristalizou-se. Os cristais foram coletados por filtração e foram lavados com hexano (temperatura ambiente), em seguida secos a ar durante 72 horas produzindo agulhas incolores (12,45 g, 58,7 mmols, 66%).

Exemplo 22: Atividade de compostos de fórmula (I)

Ensaio de Réplicon

Os compostos de fórmula (I) foram examinados quanto à atividade na inibição de replicação de RNA de HCV em um ensaio celular. O ensaio demonstrou que os compostos de fórmula (I) exibiram atividade contra réplicons de HCV funcionais em uma cultura celular. O ensaio celular foi baseado em um construto de expressão bicistrônico, como descrito por Loh-

mann e outros (1999) Science vol. 285 pp. 110-113 com modificações descritas por Krieger e outros (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, em uma estratégia de avaliação de múltiplos alvos. Na essência, o método foi como segue.

5 O ensaio utilizou a linhagem celular estavelmente transfectada Huh-7 luc/neo (daqui por diante chamada Huh-Luc). Esta linhagem celular aloja um RNA que codifica um construto de expressão bicistrônico compreendendo as regiões NS3-NS5B tipo silvestre do tipo HCV 1b transladadas a partir de um Sítio de Entrada de Ribossoma Interno (IRES) do vírus de encefalomiocardite (EMCV), precedido por uma porção repórter (F_lL-luciferase), e
10 uma porção de marcador selecionável (neo^R, neomicina fosfotransferase). O construto é limitado por NTRs 5' e 3' (regiões não transladadas) de HCV tipo 1b. Cultura continuada das células de réplicon na presença de G418 (neo^R) é dependente da replicação do RNA de HCV. As células de réplicon esta-
15 velmente transfectadas que expressam RNA de HCV, que replicam-se autonomamente e em níveis altos, codificando *inter alia* luciferase, são empregados para avaliar os compostos antivirais.

As células de réplicon foram semeadas em placas de 384 cavidades na presença de compostos de teste e controle em várias concentra-
20 ções. Seguindo uma incubação de três dias, a replicação de HCV foi medida ensaiando-se a atividade de luciferase (empregando-se reagentes e substratos de ensaio de luciferase padrão e um formador de imagem de microplaca ViewLux[®] ultraHTS Perkin Elmer). Células de réplicon nas culturas de controle têm expressão de luciferase alta na ausência de qualquer inibidor. A
25 atividade inibidora do composto na atividade de luciferase foi monitorada nas células Huh-Luc, permitindo uma curva de dose-resposta para cada composto de teste. Valores de EC₅₀ foram em seguida calculados, cujo valor representa a quantidade do composto requerido para diminuir por 50% o nível de atividade de luciferase detectada, ou mais especificamente, a capacidade do
30 RNA de réplicon de HCV geneticamente ligado replicar-se.

Ensaio de inibição

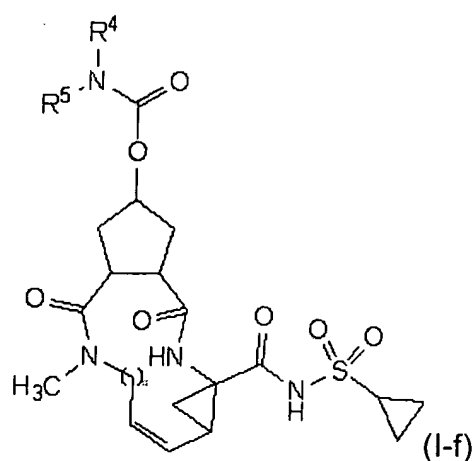
O objetivo deste ensaio *in vitro* foi medir a inibição de complexos

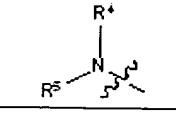





de NS3/4A protease de HCV pelos compostos da presente invenção. Este ensaio fornece uma indicação de como os compostos eficazes da presente invenção estariam inibindo a atividade proteolítica de NS3/4A de HCV.

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

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

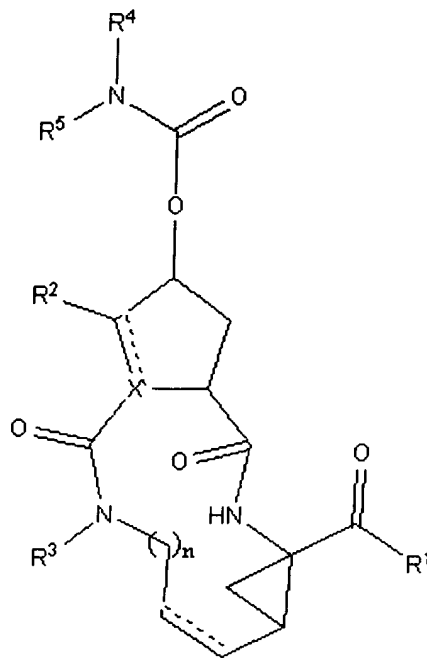
A seguinte Tabela 1 lista compostos que foram preparados de acordo com qualquer um dos exemplos anteriores. As atividades dos compostos testados são da mesma forma descritas na Tabela 1.



Composto No.		n	EC50 (μM) Ensaio de réplicon	Ki (nM) Ensaio enzimático
1		4	0,809	5,1
2		4	3,369	14,7
3		4	>10	62
5		4	>10	12
6		4	>10	24

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que a fórmula



(I)

um *N*-óxido, sal, ou estereoisômero, do mesmo,

em que cada linha tracejada (representada por -----) representa uma ligação dupla opcional;

5

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

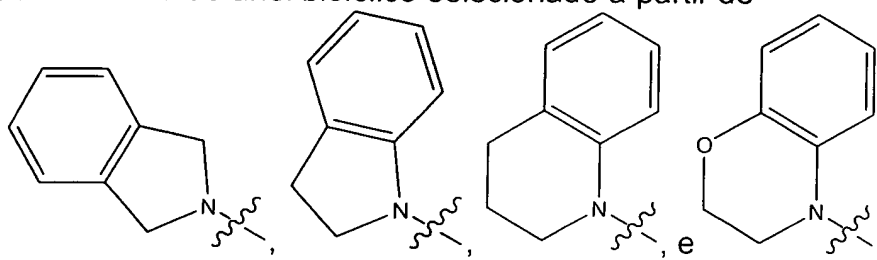
R¹ é -OR⁶, NH-SO₂R⁷;

R² é hidrogênio, e onde **X** é C ou CH, **R**² pode da mesma forma ser C₁₋₆alquila;

10 **R**³ é hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, ou C₃₋₇cicloalquila;

n é 3, 4, 5, ou 6;

R⁴ e **R**⁵, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado a partir de



em que o referido sistema de anel pode opcionalmente ser substituído com

15 um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de

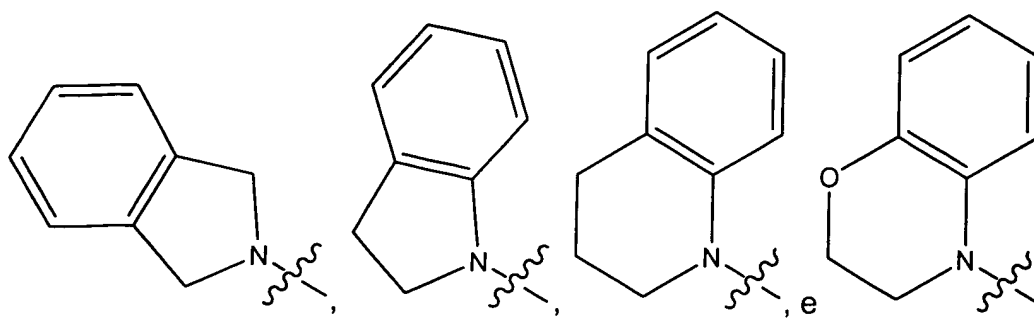
halo, hidróxi, oxo, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, C₁₋₆alcoxicarbonila, amino, azido, mercapto, poli-haloC₁₋₆alquila;

R⁶ é hidrogênio; arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het;

R⁷ é arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het; **arila** como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, poli-haloC₁₋₆alquila, poli-haloC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquil-piperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila;

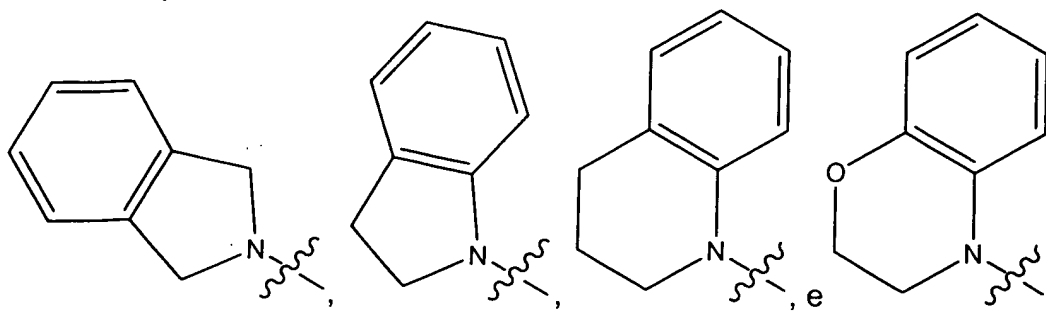
Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e sendo opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilcarbonila, amino, mono- ou di-C₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, poli-haloC₁₋₆alquila, poli-haloC₁₋₆alcóxi, C₃₋₇cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C₁₋₆alquil-piperazinila, 4-C₁₋₆alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou com dois radicais de C₁₋₆alquila.

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



em que a fenila do referido sistema de anel bicíclico é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de halo, hidróxi, ciano, carboxila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alcóxi-carbonila, amino, e poli-haloC₁₋₆alquila.

- 5 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que R⁴ e R⁵, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado a partir de



- em que os anéis de pirrolidina, piperidina, ou morfolina do referido sistema de anel bicíclico são opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, e C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que:
- 15 (a) R¹ é -OR⁶, em que R⁶ é C₁₋₆alquila ou hidrogênio; ou
 (b) R¹ é -NHS(=O)₂R⁷, em que R⁷ é metila, ciclopropila, ou fenila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser diferente de um N-óxido, ou sal.

7. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende:
- 20 (a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

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

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo, e como um ingrediente ativo uma quantidade antiviralmente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou uma combinação como definida na reivindicação 7.

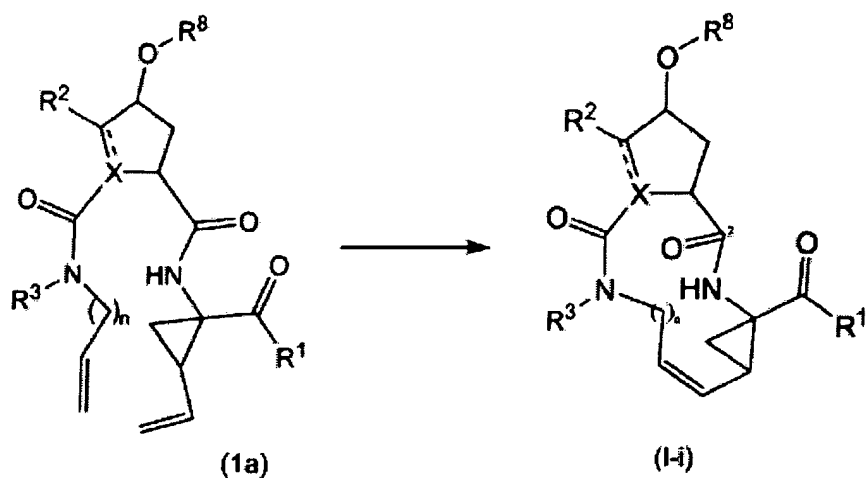
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou uma combinação como definida na reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que para uso como um medicamento.

10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou uma combinação como definida na reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que para a fabricação de um medicamento para inibir a replicação de HCV.

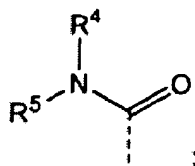
11. Método de inibir a replicação de HCV em um animal homeotérmico, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou uma quantidade eficaz de cada componente da combinação como definida na reivindicação 7.

12. Processo para preparar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que compreende:

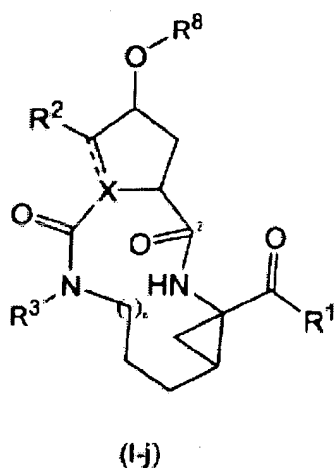
(a) preparar um composto da fórmula (I) em que a ligação entre C_7 e C_8 é uma ligação dupla, a qual é um composto da fórmula (I-i), formando-se uma ligação entre C_7 e C_8 , em particular por meio de uma reação de metátese de olefina, com ciclização concomitante ao macrociclo como esboçado no seguinte esquema de reação:



em que no anterior e segundo esquemas de reação R^8 representa um radical



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

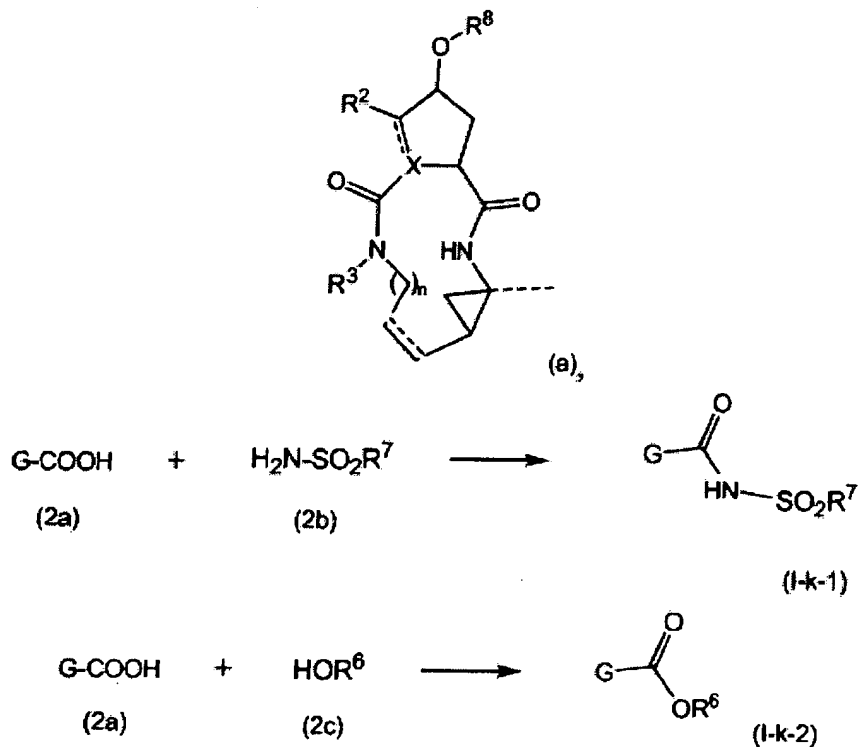


por uma redução da ligação dupla C7-C8 nos compostos da fórmula (I-j);

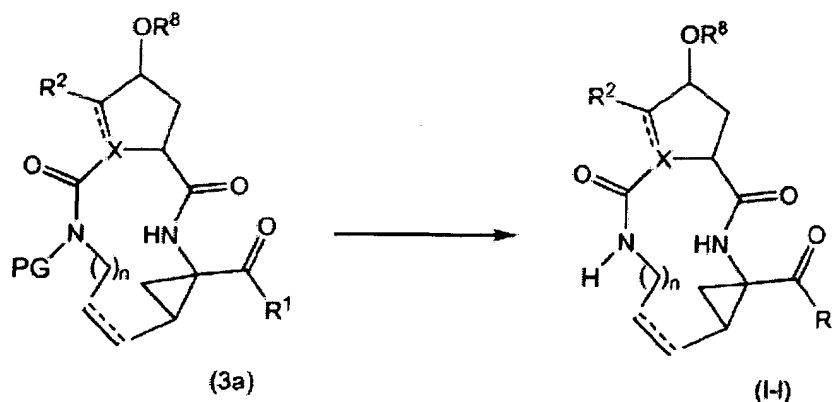
(c) preparar um composto da fórmula (I) em que R^1 representa $-NH\text{SO}_2R^7$, os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-k-1), formando-se uma ligação de amida entre um intermediário (2a) e uma sulfonilamina

- 10 (2b), ou preparando-se um composto da fórmula (I) em que R^1 representa $-OR^6$, isto é um composto (I-k-2), formando-se uma ligação de éster entre um

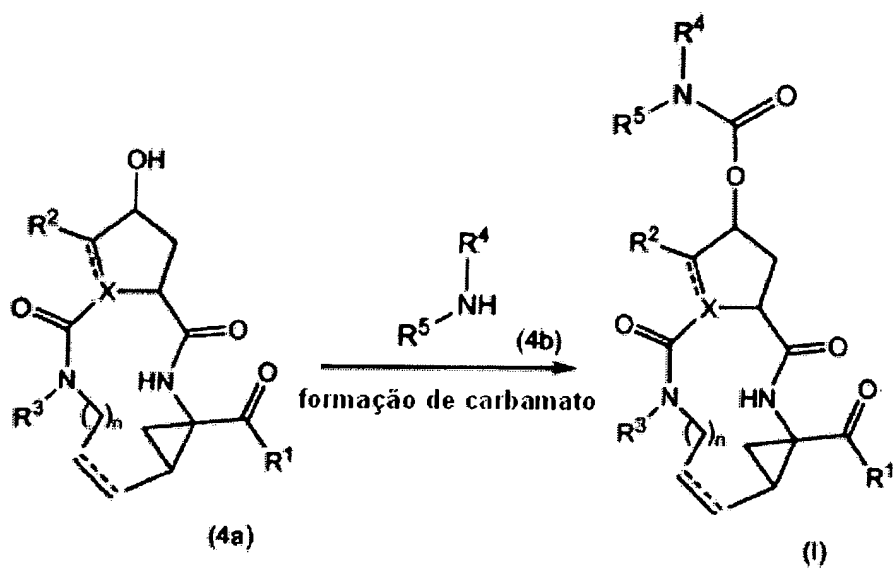
4. intermediário (2a) e um álcool (2c) como esboçado no seguinte esquema de reação em que G representa um grupo:



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



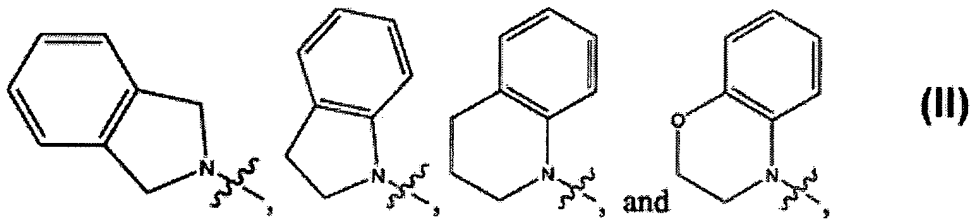
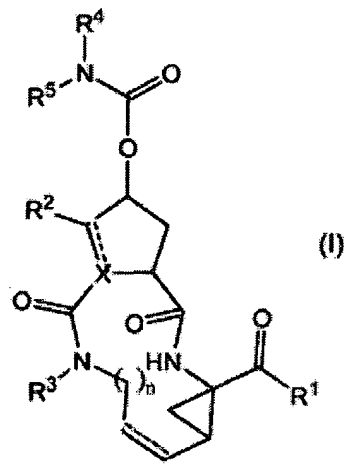
- (e) reagir um intermediário (4a) com uma amina (4b) na presença de um reagente de formação de carbamato como esboçado no seguinte esquema de reação:



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

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

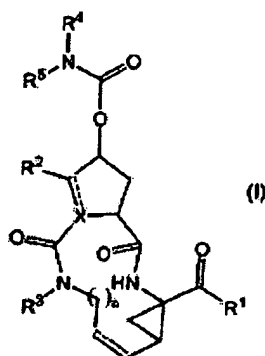
PI 0614620-1



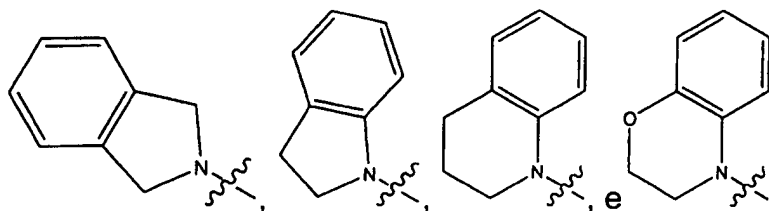
RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS INIBIDORES MACROCÍCLICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C, USO DOS MESMOS, PROCESSO PARA PREPARAR OS REFERIDOS COMPOSTOS, COMBINAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

A presente invenção refere-se a inibidores de replicação de HCV da fórmula (I)



e os N-óxidos, sais, estereoisômeros dos mesmos, em que cada linha tracejada representa uma ligação dupla opcional; X é N, CH e onde X suporta uma ligação dupla ele é C; R¹ é -OR⁶, NH-SO₂R⁷; R² é hidrogênio, e onde X é C ou CH, R² pode da mesma forma ser C₁₋₆alquila; R³ é hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxiC₁₋₆alquila, ou C₃₋₇cicloalquila; n é 3, 4, 5, ou 6; R⁴ e R⁵, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um sistema de anel bicíclico selecionado a partir da fórmula (II)



em que o referido sistema de anel pode opcionalmente ser substituído com 1 - 3 substituintes, R⁶ é hidrogênio; arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het; R⁷ é arila; Het; C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com C₁₋₆alquila; ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com C₃₋₇cicloalquila, arila ou com Het; arila é fenila ou naftila, cada uma das quais

pode ser opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes; Het é um anel heterocíclico completamente insaturado, parcialmente insaturado ou saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir de N, O ou S, e sendo opcionalmente substituído com composições farmacêuticas de 1 a 3 substituintes contendo compostos (I) e processos para preparar compostos (I). Combinações biodisponíveis dos inibidores de HCV da fórmula (I) com ritonavir são também fornecidas.