

DELEGATURA DE PROPIEDAD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-028271-A-00000-0000

Fecha: 2013-06-20 08:43:57

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 10

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 11-028271-A

54. TÍTULO Inhibidores macrocíclicos de
serina proteasas de hepatitis
C.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 38/12

71. SOLICITANTE Inanta Pharmaceuticals, Inc;
DOMICILIO Abbvie Inc.

74. APODERADO Margarita Castellanos A.

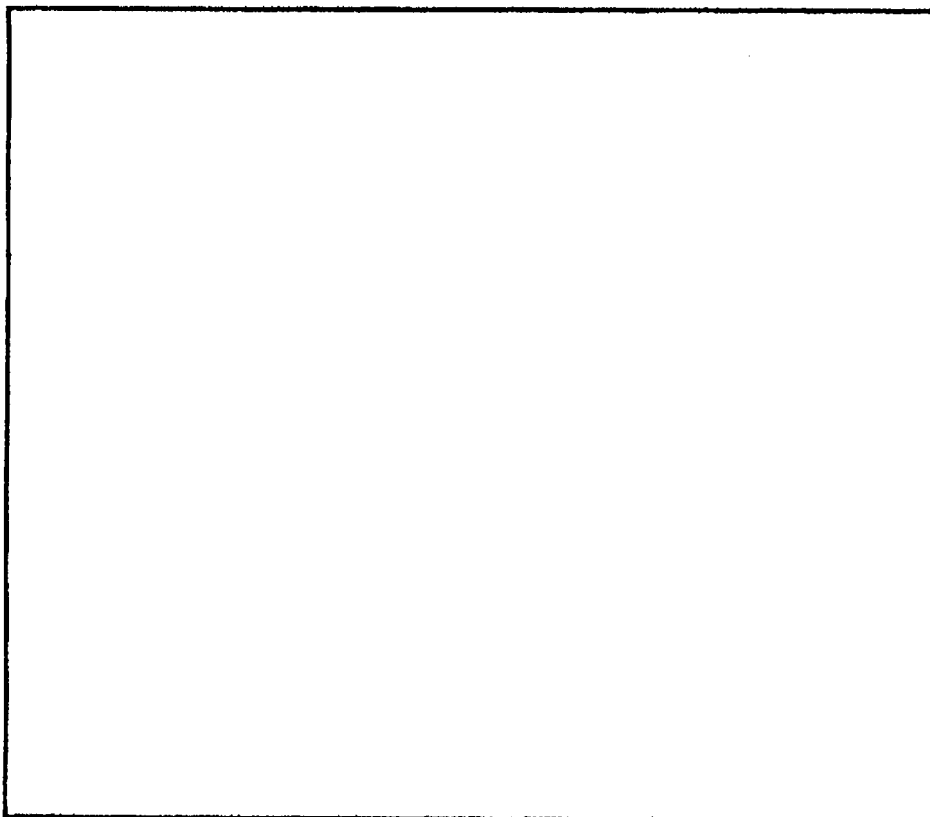
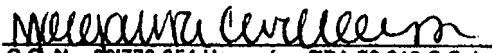
22. BOGOTÁ, D. C., _____

PETITORIO		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
		 No. 11-028271-00000-0000 Fecha: 2011-03-08 14:45:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 233	
FORMULARIO UNICO DE SO PCT ENTRADA EN FAS		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
SOLICITUI		 No. 11-028271-A-00000-0000 Fecha: 2013-06-20 08:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 10	
①		Capítulo II	
☒ Patente de Invención.			
☒ Capítulo I			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: 1. ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. 2. ABBOTT LABORATORIES Dirección: 1. 500 Arsenal Street Watertown, MA 02472 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA 2. 100 Abbott Park Rd. Abbott Park, IL 60089 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Nacionalidad o Domicilio: 1. Watertown, MA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA 2. Abbott Park, IL, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número Cual
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A. Dirección: CALLE 94A No. 7A-09 Teléfono: 756 07 70 Fax: 755 01 58 E-mail: info@castellanosyco.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39'779.654 TPA 70.819
④ INVENTOR (ES) (72)	VER ANEXO # 1		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2009/005082 Fecha 10/09/2009 Publicación Internacional No. WO 2010/030359 A2 Fecha 18/03/2010			
⑥ Título (54) INHIBIDORES MACROCICLICOS DE SERINA PROTEASAS DE HEPATITIS C			
⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 38/12			
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	11/09/2008	61/191,725
	US	10/03/2009	61/209,689
⑨ Comprobante de pago No. 11-0020937 y 11-0020939 Fecha Marzo 7 de 2011			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

000002

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:**12 Solicito la concesión de la patente,**NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANOFIRMA: 

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

08 MAR. 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P2161

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio libre para el adhesivo de radicación
---	--

**DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES**

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión
 ☒ División
 ☐ Fusión

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐
 Persona Jurídica ☒

1. ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. ; 2. ABBVIE INC.

Nombre o Denominación / Nombre social _____

Nombre del representante legal _____

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	1. 500 Arsenal Street	1. Watertown, MA 02472
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	2. 1 North Waukegan Road	2. North Chicago, IL 60064
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO **39.779.654 de Bogotá** **70.819 de C.S.J.**
 Apellidos y Nombre Documento de Identificación T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax Número telefónico
info@castellanosyco.co	7 550158 7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

A

2

4. Datos del trámite

CONVERSION
Expediente _____
De: _____
A: _____

DIVISION
Expediente <u>11 028271</u>
No. de Divisional <u>UNO (1)</u>

FUSION
Expediente _____
De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No. 13-0010956

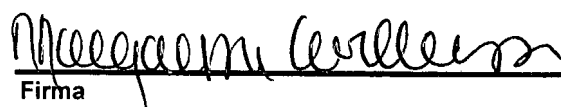
Fecha Febrero 5 de 2013

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Texto de la descripción, reivindicaciones y resumen en español

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos


Firma

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

06 FEB. 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0010956

Bogotá D.C., Febrero 05 de 2013 - 08:52:50

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535292715	04/02/2013	11.005.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-028271-A-00000-0000

Fecha: 2013-06-20 08:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10

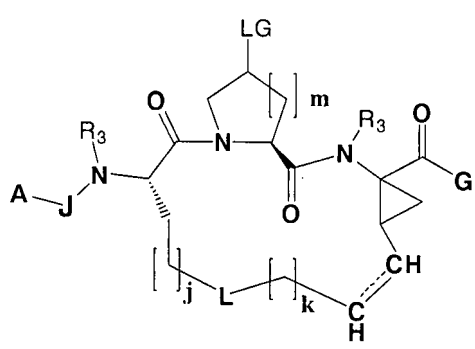
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 5 de 2013 - 08:53:15

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un método para producir un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADA PORQUE comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



(II);

donde,

J es -C(O)-;

A es heteroarilo opcionalmente sustituido;

G es -E-R₅;

donde E es -N(R₃)S(O_p)-;

p es 2;

R₅ es carbociclo opcionalmente sustituido;

Cada R₃ es hidrógeno;

L se encuentra ausente

j = 2;

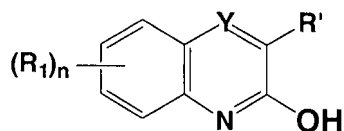
k = 2;

m = 1; y

==== denota una unión carbono-carbono doble; y

LG es un grupo saliente;

con un compuesto de fórmula III:



(III);

donde:

Cada R_1 se selecciona independientemente entre

- (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, o $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;
- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o
- (vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

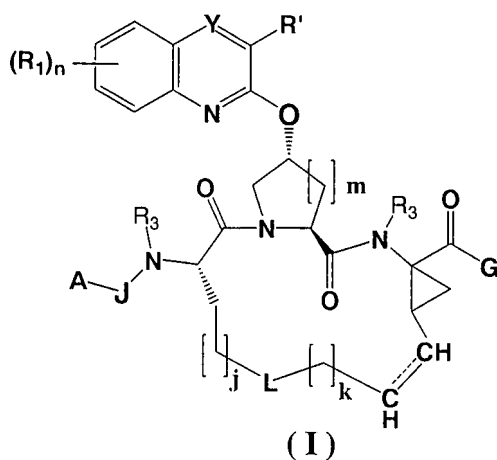
R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

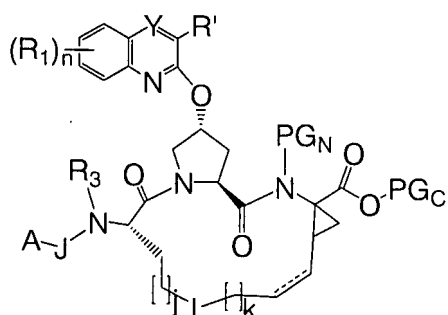
Y es CR'' ;

donde R' y R'' juntos forman un anillo arilo;

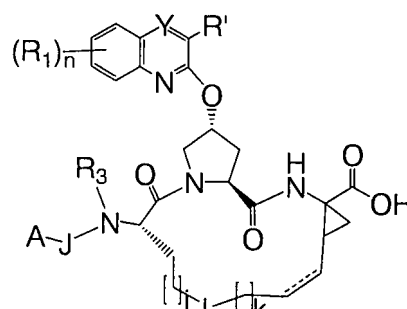
para de esa manera producir un compuesto de fórmula I



2. Un método para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE comprende desproteger



para formar



el cual

luego se hace reaccionar con H-G para formar dicho compuesto, donde PG_N es grupo protector de amino y PG_C es un grupo protector de ácido carboxílico.

3. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)- 5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamida)-1,2,3,5,6,7,8,9, 10, 11, 13a, 14,14a, 15,16,16a-hexadeca hidro ciclo propa[e] pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)- -1,2,3,5,6,7,8, 9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4] di aza ciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2, 3,5,6, 7,8,9, 10, 11, 13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] [1,4] diaza ciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3, 5,6,7,8, 9, 10, 11, 13a,14,14a, 15,16, 16^a - hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazin-4-carboxamido)-1,2,3, 5,6,7, 8,9, 10,11, 13a,14,14a,15,16,16a-hexadeca hidrociclopropa[e]pirrolo [1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3, 5,6,7,8, 9,10, 11, 13a, 14,14a,15,16,16a-hexadeca hidrociclopropa[e] pirrolo [1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5, 6,7,8,9,10, 11, 13a, 14,14a, 15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo [1,2-a][1,4] diaza ciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE SERINA

PROTEASAS DE HEPATITIS C

SOLICITUDES RELACIONADAS

- Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Patente de los
- 5 EE.UU. N° Acta: 61/191.725, presentada el 11 de septiembre, 2008, y la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 61/209.689, presentada el 10 de marzo, 2009. Las divulgaciones de las Solicitudes mencionadas se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

CAMPO TÉCNICO

- 10 La presente invención se relaciona con macrociclos novedosos que poseen actividad contra el virus de la hepatitis C (HCV), y son útiles en el tratamiento de las infecciones por HCV. Más particularmente, la invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos, con composiciones que contienen dichos compuestos y métodos para usar los mismos, y también con procesos para obtener dichos compuestos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- El HCV es la principal causa de hepatitis no A, no B y es un grave y creciente problema de la salud pública, tanto en el mundo desarrollado como en el mundo en desarrollo. Se estima que el virus infecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, lo que sobrepasa el número de individuos que están infectados con el virus de
- 20 inmunodeficiencia humana (VIH) en aproximadamente cinco veces. Los pacientes infectados con HCV, debido al alto porcentaje de individuos afectados por infecciones crónicas, tienen un elevado riesgo de desarrollar cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular subsiguiente y enfermedad terminal del hígado. El HCV es la causa de mayor prevalencia de cáncer hepatocelular y de pacientes que requieren transplante de
- 25 hígado en el mundo occidental.

Hay obstáculos considerables para el desarrollo de terapéuticas anti-HCV, que incluyen, pero en un sentido no limitativo, la persistencia del virus, la diversidad genética del virus durante la replicación en el huésped, el alto índice de incidencia de mutantes del

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos y métodos de tratamiento de una infección por hepatitis C en un sujeto que necesita de dicha terapia con dichos compuestos macrocíclicos. Los compuestos de la presente invención interfieren con el ciclo de vida del virus de la hepatitis C y son útiles como agentes antivirales. La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, o las sales, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

The image displays two chemical structures, (I) and (I'), which are macrocyclic compounds. Both structures feature a quinoxaline core substituted with an $(R_1)_n$ group at the 8-position, a R' group at the 6-position, and an oxygen atom at the 5-position. The oxygen atom is part of a chain that includes a cyclopropane ring. The chain also contains a carbonyl group, a nitrogen atom substituted with R_3 and $A-J$, and a carbonyl group. The chain is closed by a carbonyl group and a nitrogen atom substituted with R_3 . The chain length is defined by m , j , L , and k . The structures are labeled (I) and (I') respectively.

donde:

J se encuentra ausente, o es alquileo opcionalmente sustituido, alquilenilo
20 opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-
C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -N(R₃)-;

A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o carbociclo opcionalmente sustituido;

Cada R_1 se selecciona independientemente entre

- (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, o $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;
- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o
- (vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

G es $-\text{E}-\text{R}_5$;

- donde E se encuentra ausente; o es alquilenilo opcionalmente sustituido, alquenilenilo opcionalmente sustituido, alquinilenilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; o $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{OS}(\text{O}_p)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O}_p)-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$;

p es 0, 1, o 2;

- R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los

siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

- 5 L se encuentra ausente o se selecciona entre alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

Y es N o $-C(R'')$ —;

donde A, R_1 , R' y/o R'' se pueden tomar juntos para formar un anillo;

- 10 $j = 0, 1, 2, 3, \text{ o } 4$;

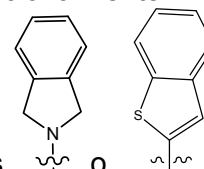
$k = 0, 1, 2, \text{ o } 3$;

$m = 0, 1, \text{ o } 2$;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

==== denota una unión carbono-carbono simple o doble,

- 15 donde si Y es N, luego R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente



sustituido, y comprende dos o más anillos fusionados, y donde R' no es

donde si Y es $-C(R'')$ —, luego R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a

los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de dichos

- 20 anillos se sustituye opcionalmente;

siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-

(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

- 25 En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o I', o

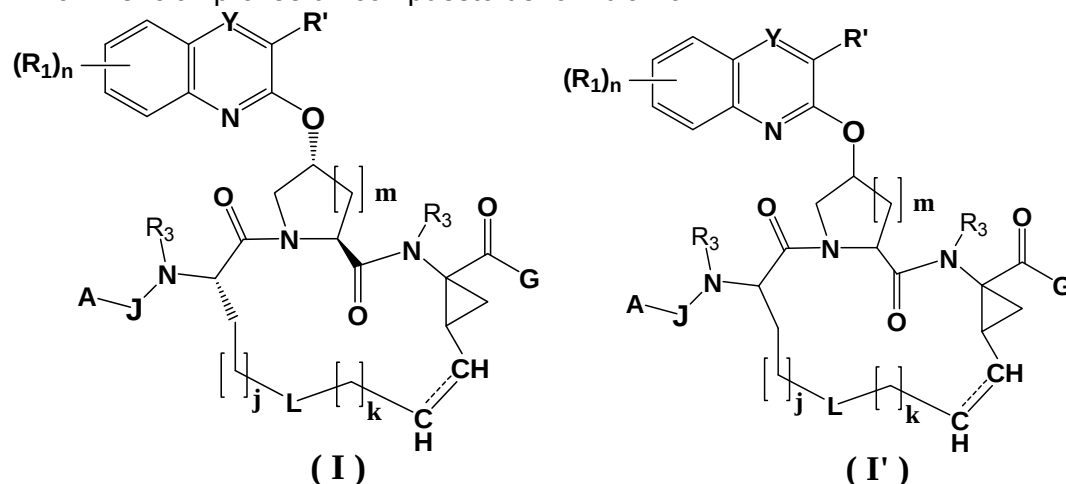
una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención provee un método para el tratamiento de una infección viral en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente

5 efectiva de un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención provee un compuesto de fórmula I o I':



10 o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde:

J se encuentra ausente, o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)-, o -N(R₃)-;

15 A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o carbociclo opcionalmente sustituido;

20 Cada R_1 se selecciona independientemente entre

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄,

$-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, o $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;

- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 5 (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o
- (vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

10 G es $-\text{E}-\text{R}_5$;

donde E se encuentra ausente; o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; o $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{OS}(\text{O}_p)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O}_p)-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$;

15 p es 0, 1, o 2;

R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo

20 opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo

25 opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

L se encuentra ausente o se selecciona entre alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

Y es N o $-C(R'')$;

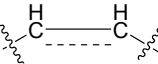
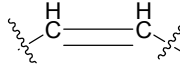
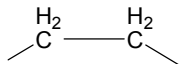
donde A, R_1 , R' y/o R'' se pueden tomar juntos para formar un anillo;

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

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

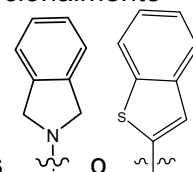
5 $m = 0, 1$, o 2;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

==== denota una unión carbono-carbono simple o doble (por ejemplo,
 significa  o ,

donde si Y es N, luego R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo

10 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente



sustituido, y comprende dos o más anillos fusionados, y donde R' no es

donde si Y es $-C(R'')$, luego R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a

los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de los

cuales se sustituye opcionalmente;

15 siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

20 Se debe entender que las realizaciones de la invención que se discuten a continuación respecto a las selecciones de variables preferidas se pueden tomar solas o en combinación con una o varias otras realizaciones, o selecciones de variables preferidas, de la invención, como si cada combinación estuviese listada explícitamente en la presente.

25 En un aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR'' , y R' y R'' tomados

junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR", y R' y R"

- 5 tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo opcionalmente sustituido, preferentemente fenilo.

De manera alternativa o adicional, k=3, j=1 y L se encuentra ausente.

- De manera alternativa o adicional, R' y R", y los átomos a los cuales se encuentran unidos, forman un arilo el cual se sustituye con (R₂)_x, donde cada R₂ se selecciona
- 10 independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, -N(R₃)S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, o -N(R₃)C(O)R₄; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo
- 15 opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; y x es 0, 1, 2, 3, o 4.

- De manera alternativa o adicional, R₁ se encuentra ausente (por ejemplo, n=0) o es halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, -N(R₃)S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, o -
- 20 N(R₃)C(O)R₄.

De manera alternativa o adicional, R' y R", y los átomos a los cuales se encuentran unidos, forman un arilo el cual se sustituye con (R₂)_x, donde cada R₂ independientemente se encuentra ausente (por ejemplo, x=0) o es halógeno.

- De manera alternativa o adicional, R₁ se encuentra ausente (por ejemplo, n=0) o
- 25 es halógeno.

De manera alternativa o adicional, E es -NH-, -NHS(O_p)-, o -NH(CO)S(O_p)-, y p es 2.

De manera alternativa o adicional, E es -NHS(O_p)-, y p es 2.

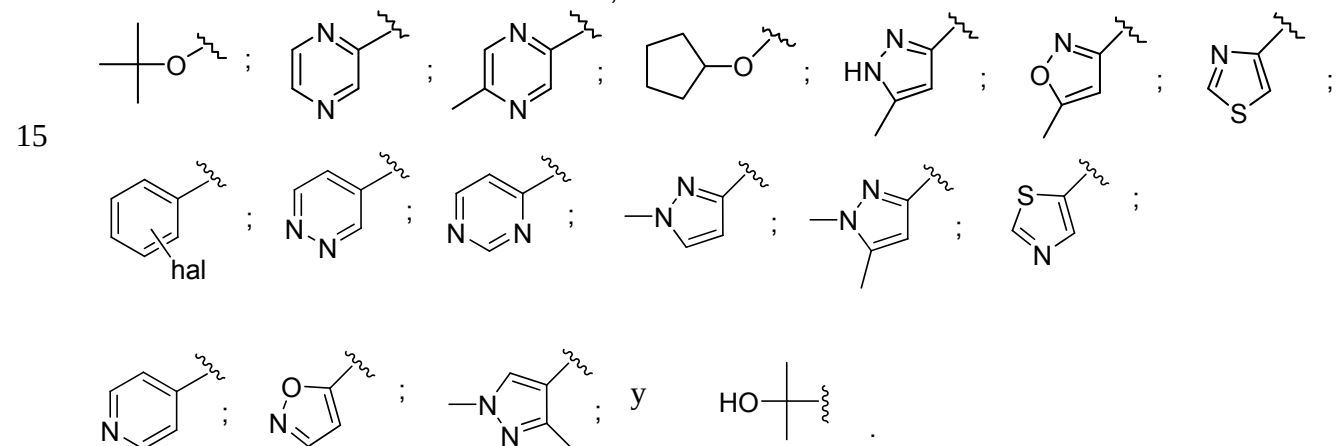
De manera alternativa o adicional, R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En una realización adicional, R_5 es ciclopropilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido, preferentemente ciclopropilo o tienilo.

De manera alternativa o adicional, J es $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, o $-S(O_2)-$. Preferentemente, J es $-C(O)-$.

De manera alternativa o adicional, m es 1.

De manera alternativa o adicional, cada R_3 es H.

De manera alternativa o adicional, A es $-C_1-C_8$ alquilo opcionalmente sustituido, con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, $-C_1-C_8$ alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o $-C_3-C_{12}$ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, A se selecciona entre



Preferentemente, A es a 5-metil-pirazin-2-ilo.

En aun otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR'' , y R' y R''

tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido. Las variables restantes son como se definen precedentemente, incluyendo las realizaciones alternativas o preferidas, como si se repitiesen aquí.

La invención también presenta un compuesto de fórmula I o I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR", y R' y R" tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo, el cual se sustituye

5 opcionalmente con uno o más R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3 o 4, y L es C₃-C₆alquileo, C₃-C₆alquenileo o C₃-C₆alquinileo y se sustituye opcionalmente con uno o más R₇ (preferentemente butileno);

J es -C(O)- o -O-C(O)- (preferentemente -C(O)-);

A es C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀carbociclo, arilo, heteroarilo
10 o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, y A se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

G es -E-R₅, E es -NHS(O₂)-; R₅ es C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀carbociclo (preferentemente ciclopropilo), heteroarilo (preferentemente tienilo) o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, y R₅ se sustituye opcionalmente

15 con uno o más R₇;

cada R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, C₂-C₆haloalquinilo, C₃-C₁₀carbociclo opcionalmente sustituido con uno
20 o más R₇, o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más R₇,

donde cada R₆ y R₇ se selecciona independientemente en cada oportunidad entre halógeno, hidroxilo, amino, -CF₃, -CN, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆alquilo (preferentemente metilo), C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo (y, preferentemente, R₁ y R₂ se encuentran ausentes en cada oportunidad); y

25 R₃ y R₄ cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, o C₂-C₆alquinilo y R₃ es preferentemente hidrógeno.

La invención además presenta un compuesto de fórmula I o I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR", R' y R" tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂;

5 k=3, j=1, m=1, n=0,1, 2, 3, o 4, y L se encuentra ausente; o es

J es -C(O)- o -O-C(O)-;

A es C₁-C₆alquilo, arilo, heteroarilo, C₅-C₆carbociclo o heterociclo que comprende entre 5 y 6 átomos del anillo, y se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

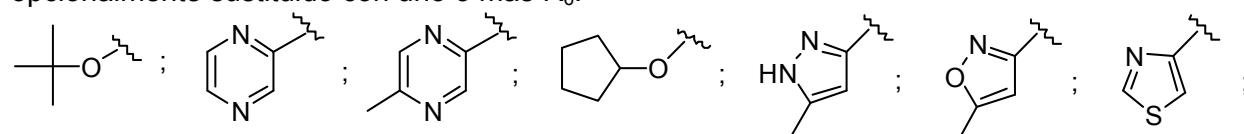
10 G es -E-R₅, E es -NHS(O₂)-; R₅ es C₃-C₆carbociclo o heteroarilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más R₇; en una realización, R₅ se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R₇; preferentemente, R₅ es ciclopropilo;

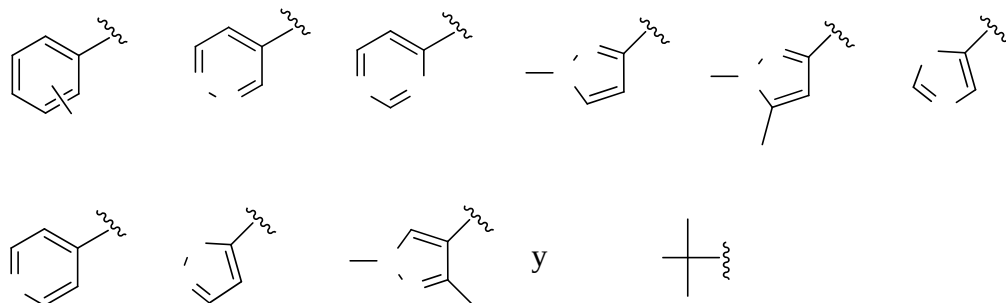
15 cada R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -N₃, -CF₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo;

20 R₃ es hidrógeno; y cada R₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, o C₂-C₆alquinilo;

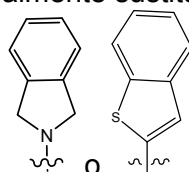
R₆ y R₇ se selecciona independientemente en cada oportunidad entre halógeno, hidroxilo, amino, -CF₃, -CN, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆alquilo (preferentemente metilo), C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo;

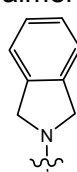
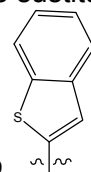
25 A se puede seleccionar, por ejemplo, entre los siguientes grupos, cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más R₆:



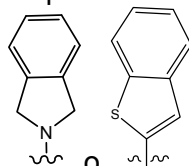


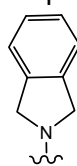
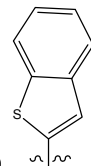
En aun otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos



fusionados, y donde R' no es  o ; e Y es N.

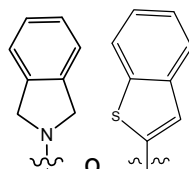
En aun otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, comprende dos o más

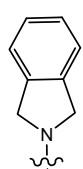
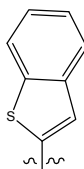


anillos fusionados, y donde R' no es  o ; e Y es N. Preferentemente, R' es un heterociclo bicíclico o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. De manera alternativa o adicional, R' se sustituye opcionalmente con uno o más R₂, y preferentemente con un alquilo o arilo.

Las variables restantes son como se definen precedentemente, inclusive en las realizaciones preferidas y alternativas.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I' o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos



fusionados, y donde R' no es  o , e Y es N; donde k=3, j=1 y L se encuentra ausente.

Preferentemente, el compuesto tiene la fórmula I.

De manera alternativa o adicional, m es 1.

5 De manera alternativa o adicional, cada R₃ es H.

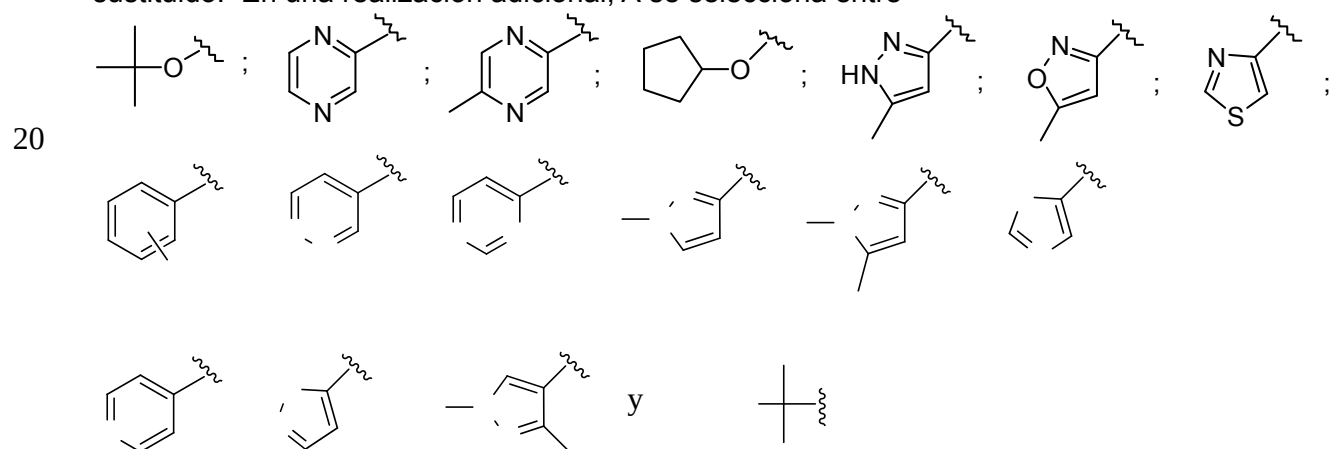
De manera alternativa o adicional, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o halógeno.

De manera alternativa o adicional, E es -NHS(O_p)-, y p es 2.

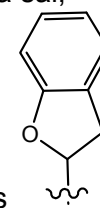
De manera alternativa o adicional, R₅ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 10 ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En una realización adicional, R₅ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido, y preferentemente ciclopropilo o tienilo.

De manera alternativa o adicional, J es -C(O)-.

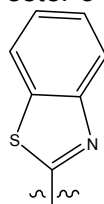
15 De manera alternativa o adicional, A es -C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, -C₁-C₈ alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o -C₃-C₁₂ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, A se selecciona entre



En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I' o una sal,



éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es N, y R' es



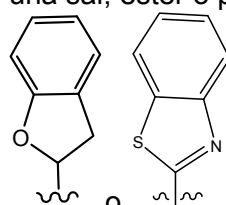
, y se sustituye opcionalmente; siempre que dicho compuesto no sea

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

- 5 (ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

La invención también presenta un compuesto de fórmula I o fórmula I'

(preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del



- 10 mismo, donde Y es N, y R' es , y se sustituye opcionalmente con uno o más R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3, o 4, y L es C₃-C₆alkylene, C₃-C₆alquenileno o C₃-

C₆alquinileno y se sustituye opcionalmente con uno o más R₇;

J es -C(O)- o -O-C(O)-;

- 15 A es C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀carbociclo, arilo, heteroarilo, o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, y A se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

G es -E-R₅, E es -NHS(O₂)-; R₅ es C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-

C₁₀carbociclo, arilo, heteroarilo, o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del

- 20 anillo, y R₅ se sustituye opcionalmente con uno o más R₇;

cada R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -

CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, C₂-C₆haloalquinilo, C₃-C₁₀carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más R₇, o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo y se sustituye

5 opcionalmente con uno o más R₇,

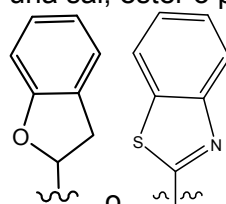
donde cada R₆ y R₇ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo; y R₃ o R₄ cada uno se selecciona

independientemente en cada oportunidad entre hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, o

10 C₂-C₆alquinilo;

siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

15 La invención además presenta un compuesto de fórmula I o fórmula I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del



mismo, donde Y es N, y R' es  o , y se sustituye opcionalmente con uno o más R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0,1, 2, 3, o 4, y L es C₃-C₆alquilenilo, C₃-C₆alquenilenilo o C₃-

20 C₆alquinilenilo y se sustituye opcionalmente con uno o más halo;

J es -C(O)- o -O-C(O)-; A es C₁-C₆alquilo, arilo, heteroarilo, C₃-C₁₀carbociclo o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, y se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

G es -E-R₅, E es -NHS(O₂)-; R₅ es C₃-C₁₀carbociclo o heteroarilo, y se sustituye

25 opcionalmente con uno o más R₇;

cada R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -

CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, C₂-C₆haloalquinilo, C₃-C₁₀carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más R₇, o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo y se sustituye

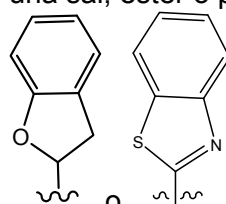
5 opcionalmente con uno o más R₇,

donde cada R₆ y R₇ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, - C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo; R₃ es hidrógeno; y cada R₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, o C₂-

10 C₆alquinilo;

siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropano[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

15 Además, la invención presenta un compuesto de fórmula I o fórmula I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del



mismo, donde Y es N, y R' es  o , y se sustituye opcionalmente con uno o más R₂;

k=3, j=1, m=1, n=0,1, 2, 3, o 4, y L se encuentra ausente; o es J es -C(O)- o -O-C(O)-; A es C₅-C₆carbociclo o un heterociclo que comprende entre 5 y 6 átomos del anillo, y se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

G es -E-R₅, E es -NHS(O₂)-; R₅ es C₃-C₆carbociclo o heteroarilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más R₇;

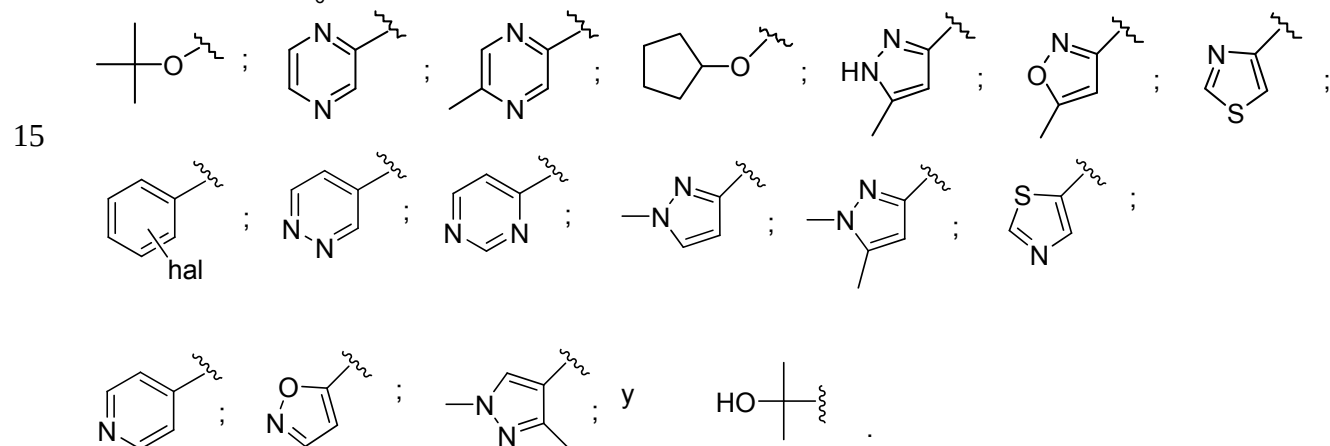
25 cada R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo,

C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo;

R₃ es hidrógeno; y cada R₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, o C₂-C₆alquinilo y R₆ y R₇ son como se definen precedentemente;

- 5 siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

- En una realización, R₅ se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R₇. Preferentemente, R₅ es ciclopropilo. A se puede seleccionar, por ejemplo, entre los siguientes grupos y se sustituye opcionalmente con uno o más R₆:



Los compuestos representativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos:

- (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- 20 (2) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

- (ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (3) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
- 5 (ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (4) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- 10 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilsoxazol-3-carboxamida;
- (5) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 15 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (6) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- 20 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-carboxamida;
- (7) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- (8) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 25 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (9) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-

- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (10) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 5 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (11) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 10 (12) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- 15 (13) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
- (14) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
- 20 (ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (15) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 25 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (16) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-

- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (17) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-
- 5 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (18) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-
- 10 butilo;
- (19) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
- 15 (20) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (21) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
- 20 (ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (22) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 25 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (23) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-

- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (24) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- 5 (25) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 10 (26) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
- (27) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 15 (28) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
- 20 (29) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 25 (30) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida;
- (31) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-

- 2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidroxiciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
(32) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- 5 hexadecahidroxiciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
(33) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidroxiciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
(34) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidroxiciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
(35) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- 15 hexadecahidroxiciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
(36) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidroxiciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
(37) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidroxiciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
(38) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidroxiciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
(39) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-

- 6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- (40) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de
- 5 ciclopentilo;
- (41) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-14a-(tiofen-2-ilsulfonilcarbamoil)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- (42) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-
- 10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (43) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2-fluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexa
- 15 decahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de ciclopentilo;
- (44) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(9-fluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca
- hidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;
- (45) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(8-fluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro
- 20 ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;
- (46) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(isonicotinamido)-3,8-dioxo-
- 1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
- 25 a][1,4]diazaciclopentadecin-1a-carboxamida;
- (47) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-1a-

carboxamida;

(48) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;

5 (49) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2,9-difluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(50) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2,10-difluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro

10 ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(51) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(3-(naftalen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(52) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(3-(naftalen-1-il)quinoxalin-2-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro

15 ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

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

20 (54) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(1H-indol-6-il)quinoxalin-2-iloxi)-1a-(ciclo propilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca hidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(55) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-5-(3-(quinolin-3-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca

25 hidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(56) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)quinoxalin-2-iloxi)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-

butilo;

(57) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14, 16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-1a-carboxamida; y

(58) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-5-(tiazolo[4,5-c]quinolin-4-iloxi)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo; y

(59) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(3,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a, 15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o I' descritos en la presente, o las formas de realización descritas previamente, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además uno o más agentes anti-HCV adicionales. Los ejemplos de agentes anti-HCV incluyen, pero en un sentido no limitativo, α -interferón; β -interferón; interferón- α PEGilado; interferón-lambda PEGilado; ribavirina; viramidina; R-5158; nitazoxanida; amantadina; Debio-025, NIM-811; inhibidores de la HCV polimerasa tales como R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 o GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; inhibidores de sitios de entrada, de helicasa o sitio de entrada interno a ribosomas; u otros inhibidores de la replicación del HCV, tales como GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. Para consultar otros detalles, véanse S. Tan; A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg,

Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, **1**, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002).

De acuerdo con una forma de realización adicional, las composiciones
5 farmacéuticas de la presente invención pueden contener además otro inhibidor de proteasa del HCV, tal como telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136 o IDX316.

En otras formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que además comprende interferón PEGilado, otro agente anti-viral, anti-bacteriano, anti-
10 fúngico o anti-canceroso, o un modulador inmune, y/o que además comprende un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas formas de realización, el inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa es ritonavir.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de la invención en la
15 elaboración de un agente para prevenir o tratar una infección viral. En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de la invención en la elaboración de un agente para prevenir o tratar una infección por hepatitis C. La presente invención también contempla el uso de un solvato (por ejemplo, hidrato) de un compuesto de la invención en la elaboración de composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar una infección por
20 hepatitis C. Tal como se usa en la presente, "solvato" se refiere a la asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física a menudo incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato permite el aislamiento, por ejemplo, cuando se incorpora una o más moléculas de solvato en la red cristalina del sólido cristalino.

25 En otra forma de realización, los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la invención se administran con ritonavir, ya sea simultánea o sucesivamente. En determinadas formas de realización, un compuesto, o una composición farmacéutica, de la invención se administra en la misma composición que ritonavir. En otra forma de

realización, un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, de la invención se administra en una composición diferente que ritonavir.

De acuerdo con aún otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además inhibidor(es) de otros blancos en el ciclo de vida del HCV, incluyendo, pero en un sentido no limitativo, helicasa, polimerasa, metaloproteasa, CD81, NS5A, ciclofilina y sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

En un aspecto, la invención provee un método de tratamiento de una infección viral en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o I' descrito en la presente, o una sal, un éster o una prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende al mismo.

De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención incluye métodos para tratar infecciones por hepatitis C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, mediante la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz como agente antiviral anti-HCV de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención.

De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención incluye métodos para tratar infecciones por hepatitis C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, mediante la administración a dicho sujeto de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención. Los métodos pueden incluir además la administración de un agente terapéutico adicional, en donde se incluye un agente antiviral o un agente anti-HCV, como se describió anteriormente. El agente adicional se puede co-administrar, (tal como administrar al mismo tiempo o administrar en forma consecutiva) con un compuesto (una sal farmacéuticamente aceptable, éster o prodroga del mismo) o composición farmacéutica de la presente invención. El o los agentes adicionales y un compuesto (o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo) de la presente invención se pueden formular en la misma composición, o en composiciones diferentes, pero se pueden coadministrar de manera concurrente o sucesiva. Los métodos de la presente también pueden incluir el paso de determinar si el sujeto necesita tratamiento

contra una infección por hepatitis C. La identificación puede ser por medios subjetivos (por ejemplo, determinación por un profesional de la salud) u objetivos (por ejemplo, pruebas de diagnóstico).

En un aspecto, la invención provee un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C, donde dicho método comprende poner un virus de la hepatitis C en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto o de una composición farmacéutica de la invención.

En otra forma de realización, la invención provee un método como se describió precedentemente, que además comprende administrar un agente anti-virus de la hepatitis C adicional. Los ejemplos de agentes anti-virus de la hepatitis C incluyen, pero en un sentido no limitativo, α -interferón; β -interferón; interferón- α PEGilado; interferón-lambda PEGilado; ribavirina; viramidina; R-5158; nitazoxanida; amantadina; Debio-025, NIM-811; inhibidores de la HCV polimerasa tales como R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 o GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; inhibidores de sitios de entrada, de helicasa o sitio de entrada interno a ribosomas; u otros inhibidores de la replicación del HCV, tales como GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. Para consultar otros detalles, véanse S. Tan; A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, **1**, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002). Preferentemente, un compuesto, o una composición farmacéutica, de la presente invención se co-administra, o se usa en combinación, con interferón PEGilado (por ejemplo, interferón alfa-2a o 2b PEGilado) y ribavirina. También se puede usar ritonavir u otro inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa para mejorar la farmacocinética del compuesto de la presente invención. El paciente bajo tratamiento preferentemente está infectado con el genotipo-1 del HCV (por ejemplo, el genotipo 1a o 1b). Los pacientes infectados con otros genotipos del HCV, tales como los genotipos 2, 3,

4, 5 ó 6, también pueden ser tratados con un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra forma de realización, la invención provee un método como se describió precedentemente, que además comprende administrar otro inhibidor de proteasa del HCV, un inhibidor de una polimerasa del HCV, un inhibidor de una helicasa del HCV o un inhibidor del sitio interno de interno al ribosoma (IRES), tal como telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, interferón PEGilado, otro agente anti-viral, anti-bacteriano, anti-fúngico o anti-canceroso, o un modulador inmune y/o que además comprende un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas formas de realización, el inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa es ritonavir.

Una forma de realización adicional de la presente invención incluye métodos de tratamiento de muestras biológicas que comprenden poner muestras biológicas en contacto con los compuestos de la presente invención.

Otro aspecto adicional de la presente invención es un proceso para preparar cualquiera de los compuestos de se indican en la presente empleando cualquiera de los medios que se indican en la presente.

Definiciones

A continuación se indican las definiciones de diferentes términos que se usan para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se limite de otra manera en casos específicos, ya sea en forma individual o como parte de un grupo más grande. La cantidad de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo se puede indicar con el prefijo "C_x-C_y," donde x es la cantidad mínima e y es la cantidad máxima de átomos de carbono en el sustituyente.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al cual se refiere dicho prefijo está sustituido con uno o varios radicales halógeno seleccionados de forma independiente

entre sí. Por ejemplo, “haloalquilo” se refiere a un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical hidrógeno es reemplazado por un radical halógeno.

Si un elemento conector en una estructura representada está “ausente”, entonces el elemento de la izquierda en la estructura representada está ligada directamente al elemento de la derecha en la estructura representada. Por ejemplo, si una estructura química se representa como X–L–Y en donde L está ausente, entonces la estructura química es X–Y.

El término “alquilo” como se lo usa aquí, refiere un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente entre 1 y 20 átomos de carbono. Por ejemplo, “C₁–C₆ alquilo” o “C₁–C₈ alquilo” contiene de uno a seis, o de uno a ocho, átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término “alquenilo” como se lo usa aquí, denota un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene una o más uniones dobles y típicamente entre 2 y 20 átomos de carbono. Por ejemplo, “C₂–C₆ alquenilo” o “C₂–C₈ alquenilo” contiene entre dos y seis, o entre dos y ocho átomos de carbono, respectivamente. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término “alquinilo” como se lo usa aquí, denota un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene una o más uniones triples y típicamente entre 2 y 20 átomos de carbono. Por ejemplo, “C₂–C₆ alquinilo” o “C₂–C₈ alquinilo” contiene entre dos y seis, o entre dos y ocho, átomos de carbono, respectivamente. Grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término “alquileo” refiere a un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarburo saturada de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente entre 1 y 20 átomos de carbono, más típicamente entre 1 y 8 átomos de carbono, y aun más

típicamente entre 1 y 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

- El término “alquilenilo” refiere a un grupo hidrocarburo divalente no saturado el cual puede ser lineal o ramificado y el cual tiene el menos una unión carbono-carbono doble. Un grupo alquilenilo típicamente contiene entre 2 y 20 átomos de carbono, más típicamente entre 2 y 8 átomos de carbono, y aun más típicamente entre 2 y 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alquilenilo incluyen $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, y $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

El término “alquinileno” refiere a un grupo hidrocarburo no saturado divalente el cual puede ser lineal o ramificado y el cual tiene al menos una unión carbono-carbono triple. Grupos alquinileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, y $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

- El término “cicloalquilo” denota un grupo monovalente derivado de un compuesto anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2,2,1] heptilo, y biciclo [2,2,2] octilo y similares.

- Los términos “carbociclo” o “carbocíclico” o “carbociclilo” refieren a un sistema de anillos saturado (por ejemplo, “cicloalquilo”), parcialmente saturado (por ejemplo, “cicloalqueno” o “cicloalquinilo”) o completamente no saturado (por ejemplo, “arilo”) que contiene cero heteroátomos del anillo y típicamente entre 3 y 18 átomos de carbono del anillo. Un carbociclilo puede ser, sin limitación, un anillo simple, o dos o más anillos fusionados, o anillos con un puente o espiro. Un carbociclilo puede contener, por ejemplo, entre 3 y 14 miembros del anillo (por ejemplo, C_3 - C_{14} carbociclilo, tal como C_3 - C_{14} cicloalquilo), entre 3 y 10 miembros del anillo (por ejemplo, C_3 - C_{10} carbociclilo, tal como C_3 - C_{10} cicloalquilo), entre 3 y 8 miembros del anillo (por ejemplo, C_3 - C_8 carbociclilo, tal como C_3 - C_8 cicloalquilo), o entre 3 y 6 miembros del anillo (por ejemplo, C_3 - C_6 carbociclilo,

tal como C₃-C₆cicloalquilo). Un carbociclilo sustituido puede tener tanto geometría cis como trans. Los ejemplos representativos de grupos carbociclilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, fluorenilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, indenilo, isoindenilo, bicicloodecanilo, antracenilo, fenantreno, benzonaftenilo (también conocido como “fenalenilo”), decalinilo, y norpinanilo y similares. Un grupo carbociclilo se puede unir a la porción molecular madre a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

- 10 El término “arilo” refiere a un carbociclilo aromático que contiene entre 6 y 14 átomos de carbono del anillo. Ejemplos no limitantes de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, antracenilo, y indenilo y similares. Un grupo arilo se puede conectar con la porción molecular madre a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

- 15 El término “aralquilo” o “arilalquilo” refiere a un residuo alquilo unido a un anillo arilo. Los ejemplos de aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo y similares.

- El término “heteroarilo” significa un heterociclilo aromático que contiene típicamente entre 5 y 18 átomos del anillo. Un heteroarilo puede ser un anillo simple, o dos o más anillos fusionados. Ejemplos no limitantes de heteroarilos de cinco miembros incluyen imidazolilo; furanilo; tiofenilo (o tienilo o tiofuranilo); pirazolilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, y 1,3,4-oxadiazolilo; y isotiazolilo. Ejemplos no limitantes de heteroarilos de seis miembros incluyen piridinilo; pirazinilo; pirimidinilo; piridazinilo; y 1,3,5-, 1,2,4-, y 1,2,3-triazinilo. Ejemplos no limitantes de heteroarilos de anillos fusionado de 6/5 miembros incluyen benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo. Ejemplos no limitantes de heteroarilos de anillo fusionado de 6/6 miembros incluyen quinolinilo; isoquinolinilo; y benzoxazinilo (incluyendo cinnolinilo y quinazolinilo).
- 20
- 25

El término “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” refiere a un residuo alquilo unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo,

pirimidiniletilo y similares.

El término "heterocicloalquilo" refiere a un anillo no aromático de 3-, 4-, 5-, 6- o 7- miembros o un sistema fusionado bi o tricíclico, donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene entre 0 y 1 uniones dobles y cada anillo de 6 miembros tiene entre 0 y 2 uniones dobles, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, (iv) el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, y (v) cualquiera de los anillos precedentes se puede fusionar a un anillo benceno. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahidrofurilo y similares.

Los términos "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterociclilo" refieren a un sistema de anillos saturado (por ejemplo, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturado (por ejemplo, "heterocicloalquenilo" o "heterocicloalquinilo") o completamente no saturado (por ejemplo, "heteroarilo") que contiene típicamente entre 3 y 18 átomos del anillo, donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre), siendo el resto de los átomos del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heterociclilo se puede unir a la porción molecular madre a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible del grupo, siempre que dé como resultado una molécula estable. Un heterociclilo puede ser, sin limitación, un anillo simple, el cual contiene típicamente entre 3 y 14 átomos del anillo, entre 3 y 8 átomos del anillo, entre 3 y 6 átomos del anillo, o entre 5 y 6 átomos del anillo. Ejemplos no limitantes de heterociclilos de anillo simple incluyen furanilo, dihidrofuranilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo, piranilo,

- dihidropiraniilo, piridinilo, piperidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, isoxazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo, oxadiazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, o diazepinilo. Un heterociclilo también puede incluir, sin limitación, dos o más anillos fusionados, tal como, por ejemplo, naftiridinilo,
- 5 tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, o piridopirimidinilo. Un heterociclilo puede comprender uno o más átomos de azufre como miembros del anillo; y en algunos casos, los átomos de azufre se oxidan a SO o SO₂. El/los átomo/s de nitrógeno en un heterociclilo se pueden o no cuaternizar, y se pueden o no oxidar a N-óxido. Además, el/los heteroátomo/s de nitrógeno se pueden o no proteger con N.
- 10 Los términos “opcionalmente sustituido”, “alquilo opcionalmente sustituido,” “alquenilo opcionalmente sustituido,” “alquinilo opcionalmente sustituido”, “carbociclo opcionalmente sustituido,” “arilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilo opcionalmente sustituido,” “heterociclo opcionalmente sustituido,” y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido como se lo usa aquí, refiere a grupos que se sustituyen o no se sustituyen
- 15 mediante el reemplazo independiente de uno, dos, o tres o más átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a:
- F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, hidroxí protegido, alcoxi, oxo, tiooxo,
 - NO₂, -CN, CF₃, N₃,
 - 20 -NH₂, amino protegido, -NH alquilo, -NH alquenilo, -NH alquinilo, -NH cicloalquilo, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH -heterociclo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,
 - O- alquilo, -O- alquenilo, -O- alquinilo, -O- cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclo,
 - 25 -C(O)- alquilo, -C(O)- alquenilo, -C(O)- alquinilo, -C(O)- cicloalquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo,
 - CONH₂, -CONH- alquilo, -CONH- alquenilo, -CONH- alquinilo, -CONH-cicloalquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo,

- OCO₂- alquilo, -OCO₂- alqueno, -OCO₂- alquino, -OCO₂- cicloalquilo, -OCO₂- arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH- alquilo, -OCONH- alqueno, -OCONH- alquino, -OCONH- cicloalquilo, -OCONH- arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH- heterocicloalquilo,
- 5 -NHC(O)- alquilo, -NHC(O)- alqueno, -NHC(O)- alquino, -NHC(O)- cicloalquilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂- alquilo, -NHCO₂- alqueno, -NHCO₂- alquino, -NHCO₂- cicloalquilo, -NHCO₂- arilo, -NHCO₂- heteroarilo, -NHCO₂- heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH- alquilo, -NHC(O)NH- alqueno, -NHC(O)NH- alquino, -NHC(O)NH- cicloalquilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH- alquilo, -NHC(S)NH- alqueno, -NHC(S)NH- alquino, -NHC(S)NH- cicloalquilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- alquilo, -NHC(NH)NH- alqueno, -NHC(NH)NH- alquino, -NHC(NH)NH- cicloalquilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)- alquilo, -NHC(NH)- alqueno, -NHC(NH)- alquino, -NHC(NH)- cicloalquilo, -NHC(NH)- arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo,
- 10 -C(NH)NH- alquilo, -C(NH)NH- alqueno, -C(NH)NH- alquino, -C(NH)NH- cicloalquilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo,
- S(O)- alquilo, -S(O)- alqueno, -S(O)- alquino, -S(O)- cicloalquilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo -SO₂NH₂, -SO₂NH- alquilo, -SO₂NH- alqueno, -SO₂NH- alquino, -SO₂NH- cicloalquilo, -SO₂NH- arilo, -SO₂NH- heteroarilo, -SO₂NH- heterocicloalquilo,
- 15 -NHSO₂- alquilo, -NHSO₂- alqueno, -NHSO₂- alquino, -NHSO₂- cicloalquilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo,
- 20 -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -alquilo, -alqueno, -alquino, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbociclo, -heterociclo, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S- alquilo, -S- alqueno, -S- alquino, -S- cicloalquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.
- 25

Se sobreentiende que los arios, heteroarilos, carbocíclicos, heterocíclicos, alquilos y semejantes también pueden estar sustituidos.

Los términos "halo" o "halógeno" tal como se usan en la presente, se refieren a un átomo que se selecciona entre flúor, cloro, bromo e iodo.

- 5 El término "sujeto" tal como se usa en la presente se refiere a un animal. Un sujeto se refiere entonces, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayos y similares. Preferentemente el sujeto es un ser humano. Cuando el sujeto es un ser humano, dicho sujeto puede ser un paciente o una persona saludable.

- 10 El término "grupo activador de hidroxilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico lábil conocido en la técnica por activar un grupo hidroxilo de modo que el mismo saldrá durante los procedimientos de síntesis tales como en una reacción de sustitución o de eliminación. Los ejemplos de grupos activadores de hidroxilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

- 15 El término "grupo saliente", o "LG", tal como se usa en la presente, se refiere a cualquier grupo que sale en el transcurso de una reacción química que comprende al grupo e incluye, pero en un sentido no limitativo, por ejemplo, grupos halógeno, brosilato, mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato.

- 20 El término "hidroxilo protegido," como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se definió anteriormente, incluyendo, por ejemplo, grupos benzoílo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo.

- 25 El término "grupo protector de hidroxilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico lábil conocido en la técnica por proteger a un grupo hidroxilo contra reacciones indeseadas durante los procedimientos de síntesis. Luego de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo protector de hidroxilo, tal como se describe en la presente, se puede eliminar en forma selectiva. Los grupos protectores de hidroxilo conocidos en la técnica se describen en forma general en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos protectores en síntesis orgánica), 3ra

edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, metoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, 2-furfuriloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoílo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil-etilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo, para-metoxibencildifenilmetilo, trifenilmetil (tritilo), tetrahidrofurilo, metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, metansulfonilo, para-toluensulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo y similares. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos para la presente invención comprenden acetilo (Ac o $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), benzoílo (Bz o $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$) y trimetilsililo (TMS o $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

El término “grupo protector de amino”, tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico lábil conocido en la técnica por proteger a un grupo amino contra reacciones indeseadas durante los procedimientos de síntesis. Luego de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo protector de amino, tal como se describe en la presente, se puede eliminar en forma selectiva. Los grupos protectores de amino conocidos en la técnica se describen en forma general en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos protectores en síntesis orgánica), 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero en un sentido no limitativo, t-butoxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo y similares.

El término “amino protegido”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se definió anteriormente.

El término “alquilamino” se refiere a un grupo que tiene la estructura $-\text{N}(\text{R}_a\text{R}_b)$, donde R_a y R_b son, de manera independiente, H o alquilo.

El término “acilo” incluye residuos que derivan de ácidos, que incluyen, pero en un sentido no limitativo, ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos

sulfónicos y ácidos fosforosos. Los ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfinilos aromáticos, sulfinilos alifáticos, fosfatos aromáticos y fosfatos alifáticos. Los ejemplos de carbonilos alifáticos incluyen, pero en un sentido no limitativo, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxiacetilo y similares.

- 5 Tal como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de los compuestos preparados de acuerdo con el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico válido, apropiadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin provocar una toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y semejantes, y que son compatibles con
- 10 una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en S. M. Berge, *et al.* se describen con detalles sales farmacéuticamente aceptables J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante los procedimientos finales de aislamiento y purificación de los compuestos de la invención, o por separado mediante reacción de la
- 15 función base libre con un ácido orgánico apropiado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, en un sentido no limitativo, las sales de adición ácida no tóxicas o sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido
- 20 cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos que se usan en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero en un sentido no limitativo, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formato,
- 25 fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, iodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato,

pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinos térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, o sales de magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando fuera apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y cationes amina que se forman usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Según se usa en la presente, el término “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a ésteres de los compuestos obtenidos por el proceso de la presente invención que hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una sal del mismo. Los grupos éster apropiados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcandioico, donde se prefiere que cada unidad alquilo o alquenilo no tenga más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero en un sentido no limitativo, formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término “prodrogas farmacéuticamente aceptables”, tal como se usa en la presente, se refiere a las prodrogas de los compuestos obtenidos por el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico válido, apropiadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y de animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida, y similares, con una proporción razonable de relación beneficio/riesgo, y efectivas para el uso que se pretende, así como las formas zwitteriónicas, cuando es posible, de los compuestos de la presente invención. “Prodroga”, en el contexto de la presente se refiere a un compuesto, que se puede convertir *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) para dar cualquier compuesto que responda a las fórmulas de la presente invención. En la técnica se conocen diversas formas de prodrogas o profármacos, por ejemplo, los que se analizan en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, (Diseño de prodrogas, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.),

Methods in Enzymology (Métodos en enzimología, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Appplication of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, (Diseño y aplicación de prodrogas, libro de diseño y desarrollo de drogas) Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver*
 5 *Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 y sig. (1988); Higuchi y Stella (eds.) *Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems* (Prodrogas como nuevos sistemas de administración), American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "*Hidrólisis In Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and enzymology*, (Hidrólisis en el metabolismo de drogas y prodrogas: química,
 10 bioquímica y enzimología)" John Wiley y Sons, Ltd. (2002).

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen prodrogas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención y métodos de tratamiento de infecciones virales que comprenden la administración de las mismas. Por ejemplo, los compuestos de la invención que contienen grupos amino, amido,
 15 hidroxilo o carboxílico libres se pueden convertir en prodrogas. Las prodrogas incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido se une covalentemente, a través de un enlace amida o éster, a un grupo hidroxilo o ácido carboxílico libre de los compuestos de la invención. Los residuos de aminoácido incluyen, pero en un sentido no
 20 limitativo, los 20 aminoácidos naturales que se designan comúnmente mediante símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y sulfona de metionina. También están abarcados otros tipos de prodrogas. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar como amidas o
 25 ésteres de alquilo. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar usando grupos que incluyen, pero en un sentido no limitativo, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se expone en *Advanced Drug Delivery Reviews* (Resúmenes de administración de drogas avanzado), 1996, 19, 1 15.

Las prodrogas de carbamato de grupos hidroxilo y amino también están incluidas, como así también las prodrogas de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También está incluida la derivatización de los grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero en un sentido no limitativo, funciones éter, amino, ácido carboxílico, o en donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió más arriba. Las prodrogas de este tipo se describen en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos grupos de prodrogas pueden incorporar grupos que incluyen, pero en un sentido no limitativo, funciones éter, amina y ácido carboxílico.

Las combinaciones de sustituyentes y variables vislumbradas por esta invención son solamente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables. El término “estable”, tal como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la elaboración y que conservan la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente como para ser útiles para los propósitos que se detallan en la presente (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Según se usa en la presente, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” significa un transportador, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación no tóxica, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo como polvos, ungüentos o gotas), bucal, o como un aerosol oral o nasal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener los diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales

5 como, por ejemplo, agua, alcohol u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, polisorbato, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), mono- o diglicéridos, glicerol,

10 alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, antioxidantes, agentes endulzantes, saborizantes y aromatizantes. La forma de dosificación líquida también se puede encapsular en una

15 cápsula de gelatina, en donde un compuesto de la presente invención se puede disolver en un vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene, por ejemplo, uno o más agentes solubilizantes (por ejemplo, polisorbato 80 y mono y diglicéridos) y otros excipientes adecuados (por ejemplo, un antioxidante tal como palmitato de ascorbilo o un agente edulcorante o saborizante).

20 Los preparados inyectables, por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas o al aceite se pueden formular de acuerdo con el arte conocido usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución, suspensión o emulsión estéril inyectable en un diluyente o solvente aceptable para uso parenteral, no tóxico, por ejemplo, como una

25 solución en 1,3-butandiol. Los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear son agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para tal fin, se puede emplear cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono

o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de los inyectables se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Para prolongar el efecto de una droga, frecuentemente es deseable demorar la absorción de la droga de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede
5 efectuar usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. Entonces, la velocidad de absorción de la droga depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción demorada de una droga administrada en forma parenteral se lleva a cabo por medio de la disolución o dispersión de la droga en un
10 vehículo oleoso. La presente invención también contempla formas de liberación inmediata.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios, que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes apropiados tales como manteca de cacao,
15 polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal y que por lo tanto se van a fundir en el recto o la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o
20 azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, etcétera.

Los compuestos activos también pueden estar en una forma microencapsulada con uno o más de los excipientes que se acaban de mencionar.

Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como
25 recubrimientos entéricos, recubrimientos para controlar la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con por lo menos un diluyente inerte como por ejemplo sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de

dosificación también pueden comprender, al igual que en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes a diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de tabletas y otros coadyuvantes para formación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes reguladores del pH.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, atomizados, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o solución amortiguadora de pH que puedan ser necesarios. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas para los ojos, ungüentos, polvos y soluciones.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicatos, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además los propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proveer al cuerpo una administración controlada de un compuesto. Dichas formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dosificando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden utilizar mejoradores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana controladora de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales se tratan o previenen en un sujeto, tal como un humano u otro animal, administrándole al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo), en dichas cantidades y durante dichos tiempos como sea necesario para conseguir el resultado deseado. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención, como se usa en la presente, significa una cantidad suficiente del compuesto de modo de disminuir la carga viral en un sujeto y/o disminuir los síntomas de HCV en el sujeto. Como está bien entendido en las artes médicas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención estará en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

Actividad antiviral

Una cantidad o dosis inhibidora de los compuestos de la presente invención puede oscilar entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, como alternativa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg. Las cantidades o dosis inhibidoras también dependerán de la vía de administración, así como de la posibilidad de coadministración con otros agentes.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales se tratan o previenen en un sujeto, tal como un ser humano o mamífero inferior, administrándole al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención como agente anti hepatitis C, en dichas cantidades y durante dichos tiempos como sea necesario para conseguir el resultado deseado. Un método adicional de la presente invención es el tratamiento de las muestras biológicas con una cantidad inhibidora de un compuesto de la composición de la presente invención en cantidades tales y durante un tiempo tal como sea necesario para lograr el resultado deseado.

El término "cantidad eficaz como agente antiviral anti-hepatitis C" de un compuesto de la invención, en el contexto de la presente, significa una cantidad suficiente del compuesto de modo de disminuir la carga viral en una muestra biológica o en un sujeto.

Como está bien entendido en las artes médicas, una cantidad eficaz como agente anti-hepatitis C de un compuesto de esta invención estará en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término “cantidad inhibidora” de un compuesto de la presente invención significa
5 una cantidad suficiente para disminuir la carga viral de hepatitis C en una muestra biológica o un sujeto. Se podrá comprender que cuando dicha cantidad inhibidora de un compuesto de la presente invención es administrada a un sujeto, se hará con una relación de riesgo/beneficio razonable para cualquier tratamiento médico según lo determine un médico. El término “muestra(s) biológica(s)” tal como se usa en la presente, significa una
10 sustancia de origen biológico que se usa para su administración a un sujeto. Los ejemplos de muestras biológicas incluyen, pero en un sentido no limitativo, sangre y componentes de la misma tales como plasma, plaquetas, subpoblaciones de células sanguíneas y similares; órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, y similares; espermatozoides y óvulos; médula ósea y componentes de la misma; o células madre. Por
15 consiguiente, otra forma de realización de la presente invención es un método para tratar una muestra biológica poniendo dicha muestra biológica en contacto con una cantidad inhibidora de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

Ante la mejora de la condición del sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si fuera
20 necesario. A continuación, se puede reducir la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, del nivel al que se detuvo la condición mejorada en donde se han aliviado los síntomas a un nivel deseado, o si el tratamiento se debería interrumpir. El sujeto puede, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

25 Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. La dosis inhibidora específica para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está

tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico que se está empleando; la composición específica que se está empleando; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico que se está empleando; la duración del tratamiento; las drogas que se utilizan en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico que se está empleando; y otros factores bien conocidos en la ciencia médica.

La dosis inhibidora diaria total de los compuestos de esta invención se administra a un sujeto en una única dosis o en dosis divididas que pueden comprender cantidades de, por ejemplo, entre 0,01 y 50 mg/kg de peso corporal o más habitualmente entre 0,1 y 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para conformar la dosis diaria. En una forma de forma de realización, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1.000 mg del o de los compuestos de la presente invención por día en dosis únicas o múltiples. En otra forma de realización, el régimen de tratamiento comprende la administración aun paciente que necesita de dicho tratamiento de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 6000 mg de un o más compuestos de esta invención por día en una sola dosis o en múltiples dosis, ya sea con o sin un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa tal como ritonavir. Una dosis diaria adecuada para el inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa (por ejemplo, ritonavir) co-administrado puede variar en un rango, en un sentido no limitativo, entre 10 y 200 mg. Preferentemente, se administra uno o más compuestos de la presente invención, o una combinación de uno o más compuestos de la invención, y ritonavir, una vez por día o dos veces por día para lograr la cantidad de dosis diaria deseada. Por ejemplo, cuando se usa sin ritonavir, se puede administrar un compuesto de la presente invención a un paciente dos veces por día con a una dosis diaria total de 4000, 4200, 4400, 4600, 4800 o 5000 mg. Como otro ejemplo, cuando se usa en combinación con ritonavir, se puede

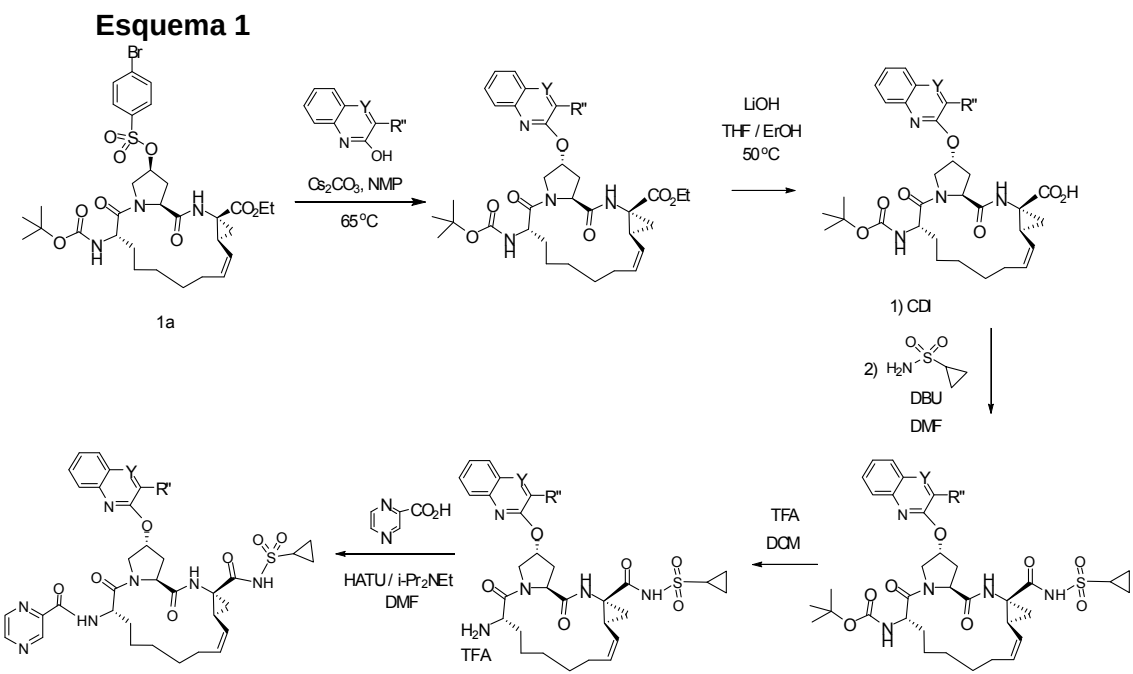
administrar un compuesto de la presente invención a un paciente una vez o dos veces por día con una dosis diaria total de 200, 400, 600 ú 800 mg, donde la cantidad de ritonavir puede comprender 25, 50 ó 100 mg por administración.

Métodos de síntesis

5 Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor con relación a los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos por medio de los que se pueden preparar los compuestos de la invención.

Las definiciones de las variables en las estructuras indicadas en los esquemas de la presente son comparables a las posiciones correspondientes en las fórmulas

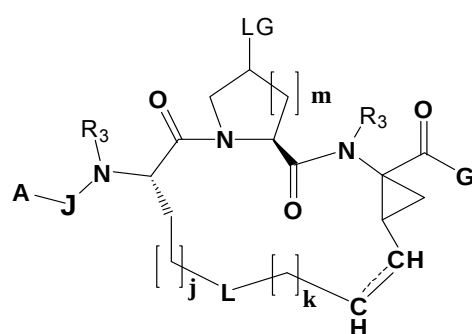
10 delineadas en la presente.



En el Esquema 1 se describe la síntesis de diversos compuestos de la invención. El material de partida fue desplazado en los grupos salientes por reacción con un nucleófilo para proporcionar un macrociclo sustituido con un nucleófilo. La hidrólisis

15 básica del éster en el ácido fue seguido por acoplamiento de un derivado sulfonamida. A continuación, se desprotegió el nitrógeno protegido y se sustituyó por otro grupo.

En un aspecto, la invención provee un método para producir un compuesto de fórmula I, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



(II);

donde,

J se encuentra ausente, o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno
opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-
5 C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)-, o -N(R₃)-;

A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o
alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados
entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente
10 sustituido, o carbociclo opcionalmente sustituido;

G es -E-R₅;

donde E se encuentra ausente; o es alquileo opcionalmente sustituido,
alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con
0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; o -O-, -S-, -N(R₃)-, -N(R₃)S(O_p)-, -
15 N(R₃)C(O)-, -N(R₃)C(O)S(O_p)-, -OS(O_p)-, -C(O)S(O_p)-, o -C(O)N(R₃)S(O_p)-;

p es 0, 1, o 2;

R₅ es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente
sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3
heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; carbociclo opcionalmente sustituido,
heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo
20 opcionalmente sustituido;

Cada R_3 y R_4 se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquínilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo
5 opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

L se encuentra ausente o se selecciona entre alquilenilo opcionalmente sustituido, alquenilenilo opcionalmente sustituido o alquínilenilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

$j = 0, 1, 2, 3, \text{ o } 4$;

10 $k = 0, 1, 2, \text{ o } 3$;

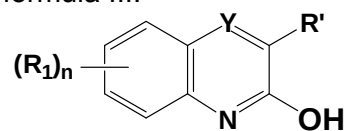
$m = 0, 1, \text{ o } 2$;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

==== denota una unión carbono-carbono simple o doble; y

LG es un grupo saliente;

15 con un compuesto de fórmula III:



(III);

donde:

Cada R_1 se selecciona independientemente entre

- (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$,
20 $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)(\text{SO}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, o $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;
- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- 25 (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o

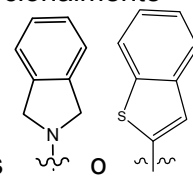
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

Y es N o C(R'');

10

donde si Y es N, luego R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente



sustituido, y comprende dos o más anillos fusionados, y donde R' no es

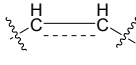
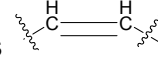
además siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-

15 (benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;

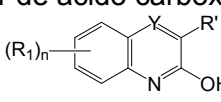
donde si Y es -C(R'')-, luego R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de dichos
20 anillos se sustituye opcionalmente;

donde A, R_1 , R' y/o R'' se pueden tomar juntos para formar un anillo; para de esa manera producir un compuesto de fórmula I o I'.

Un compuesto de fórmula I también se puede producir de acuerdo con el proceso ilustrado en el Esquema 2, donde A, J, L, G, Y, R', R_1 , R_3 , n, m, j, y k se definen

25 precedentemente, y  es , y donde Q es halógeno o un grupo saliente, PG y PG_N son cada uno independientemente un grupo protector de amino, y PG_C

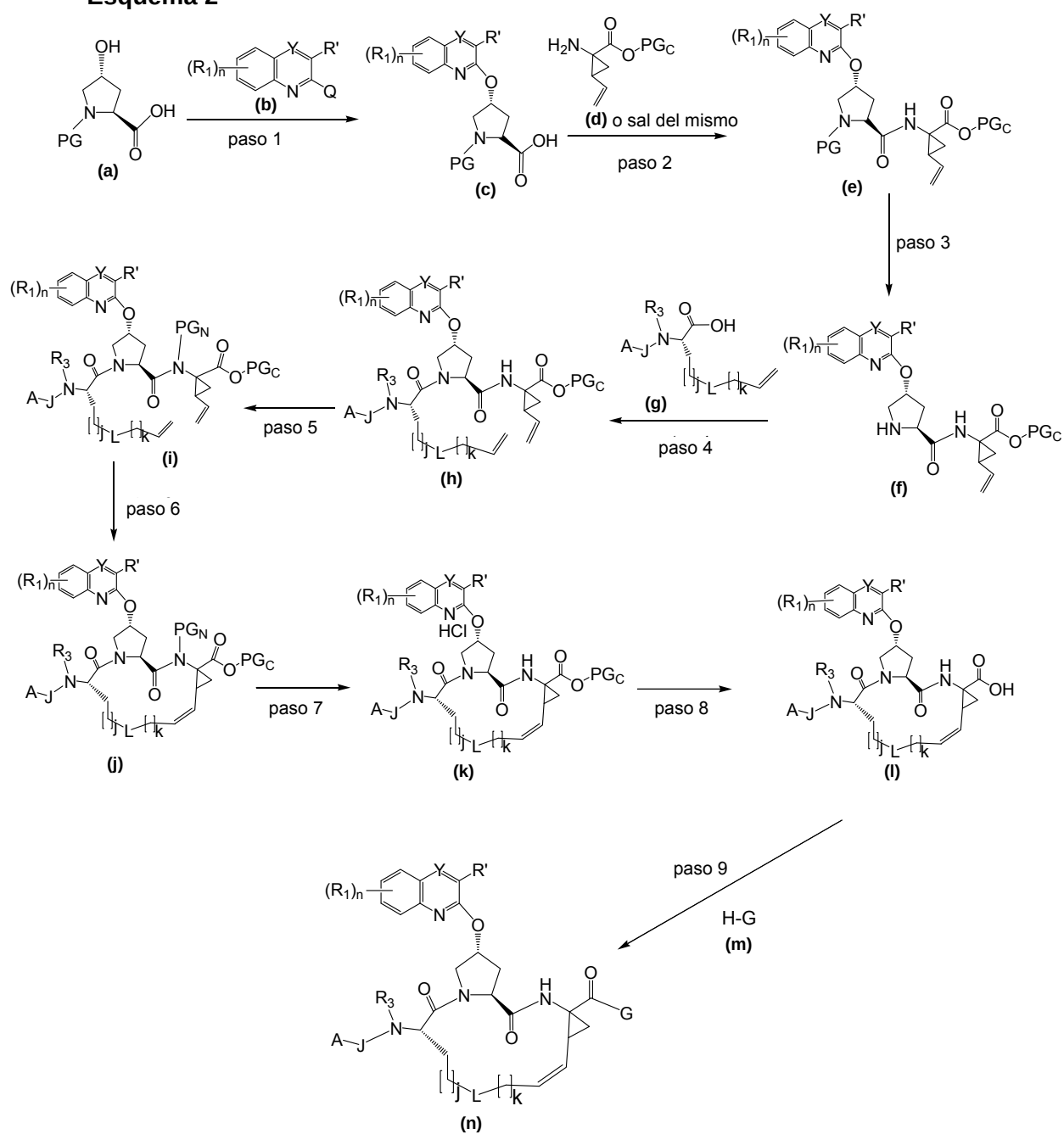
es un grupo protector de ácido carboxílico. El compuesto **(b)** también se puede preparar

haciendo reaccionar  con un agente de halogenación tal como POCl₃.

Ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino incluyen C₁-C₈alcoxycarbonilo (por ejemplo, tert-butoxycarbonilo o Boc), carboxibencilo, p-metoxibencilcarbonilo, 9-

- 5 fluorenilmetiloxycarbonilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p-metoxifenilo, benzoilo, o tosilo o otras sulfonamidas adecuadas. Ejemplos no limitantes de grupos protectores de ácido carboxílico incluyen C₁-C₆alquilo (por ejemplo, tert-butilo, metilo o etilo), bencilo, o sililo, todos los cuales protegen las porciones ácido carboxílico de forma de ésteres.

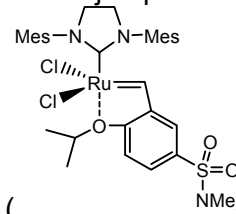
Esquema 2



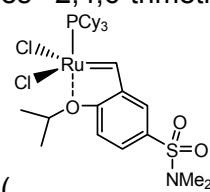
En el paso 1, el compuesto **(a)** reacciona con el compuesto **(b)** para formar el compuesto **(c)**, donde dicha reacción se puede conducir, a modo de ejemplo no limitativo, en la presencia de ter-butóxido de sodio o ter-butóxido de potasio. Preferentemente, la reacción se conduce en la ausencia de cloruro de lantano. También se prefiere que el rendimiento de esta reacción sea de al menos 50%. Más preferentemente, el rendimiento de la reacción es de al menos 60%, 70% u 80%. Muy preferentemente, el rendimiento de

la reacción es de al menos 90%, 95% o 95%. El PG preferido es C₁-C₆alcoxycarbonilo, tal como ter-butoxycarbonilo o Boc.

Luego se puede hacer reaccionar el compuesto **(c)** con el compuesto **(d)**, o una sal del mismo tal como la sal TsOH, para formar el compuesto **(e)** (paso 2), seguido por
 5 desprotección del grupo amino para crear el compuesto **(f)** o una sal del mismo (por ejemplo, la sal HCl) (paso 3). El PG_C preferido incluye, pero en un sentido no limitativo, C₁-C₆alquilo tal como etilo. A continuación, se puede hacer reaccionar el compuesto **(f)** con el compuesto **(g)** para formar el compuesto **(h)** (paso 4), que luego es amino-
 protegido para formar el compuesto **(i)** (paso 5) y luego es sometido a metatesis de cierre del anillo para formar el compuesto **(j)** (paso 6). El PG_N preferido incluye, pero en un
 10 sentido no limitativo, C₁-C₆alcoxycarbonilo, tal como ter-butoxycarbonilo o Boc. Los procesos generales para la metatesis de cierre de anillo (RCM) son bien conocidos en la técnica. Los procesos preferidos comprenden el uso de catalizadores de metales de transición, tales como los que se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 6.921.753 y
 15 en la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 20070043180. Los ejemplos no limitativos de



catalizadores adecuados incluyen el Catalizador Zhan-1B (es 2,4,6-trimetilfenilo; también conocido como Zhan-B) y el Catalizador Zhan-1C



(Cy es ciclohexilo), ambos disponibles comercialmente de Zannan

Pharma, Ltd. (Shanghai, China). La desprotección de la porción amino en el compuesto
 20 **(j)** conduce al compuesto **(k)** (o su base libre) (paso 7). En determinados casos, el compuesto **(h)** puede pasar directamente a la reacción de metatesis de cierre de anillo para obtener el compuesto **(k)** (o su base libre), sin los pasos de protección y desprotección del amino.

La porción de ácido carboxílico en el compuesto **(k)** puede ser desprotegido luego para formar el compuesto **(l)** (paso 8), que reacciona con el compuesto **(m)** para formar el compuesto **(n)** (paso 9). En el compuesto **(m)** G se define como $-E-R_5$, en donde E y R_5 son como se definieron precedentemente.

- 5 De manera similar se puede preparar un compuesto de la fórmula I', descrito en la presente, de acuerdo con el Esquema 2.

- Los compuestos que se describen en la presente contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos por medio de los procedimientos que se describen en la presente, o por medio de la separación de mezclas racémicas. La separación se puede llevar a cabo en presencia de un agente de separación, por medio de cromatografía o por medio de cristalizaciones repetidas o mediante alguna combinación de estas técnicas que son conocidas por los especialistas en la técnica. Otros detalles con respecto a las separaciones se pueden encontrar en Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (Enantiómeros racematos y separaciones) (John Wiley & Sons, 1981).
- 20 Cuando los compuestos que se describen en la presente contienen dobles enlaces olefinicos, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Asimismo, se incluyen también todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en la presente solamente se selecciona a efectos de una mayor conveniencia, y no se pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por consiguiente un doble enlace carbono-carbono que se represente arbitrariamente en la presente como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

- Los compuestos sintetizados se pueden separar de una mezcla de reacción y posteriormente purificar por medio de un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta resolución o recristalización. Como podrá apreciar un especialista en la técnica, serán evidentes otros métodos de síntesis de los compuestos
- 5 de las fórmulas de la presente para un especialista en la técnica. Además, los diferentes pasos de síntesis se pueden llevar a cabo en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Además, los solventes, las temperaturas, la duración de las reacciones, etc. que se ilustran en la presente solamente se ofrecen como ejemplos y los especialistas con conocimientos normales en la técnica reconocerán que las variaciones
- 10 en las condiciones de reacción permitirán producir los productos macrocíclicos con puentes deseados de la presente invención. Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) que son útiles en la síntesis de compuestos son conocidos para un especialista en la técnica e incluyen, por ejemplo, los que se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2da. Ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Enciclopedia de reactivos para síntesis orgánica), John Wiley y Sons (1995), y las ediciones subsiguientes de los mismos.
- 15
- 20 Los compuestos de esta invención se pueden modificar agregando diversas funcionalidades por medio de las vías de síntesis que se describen en la presente para mejorar las propiedades de selectividad biológica. Dichas modificaciones son conocidas en la técnica y pueden incluir las que aumentan la penetrancia biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), que
- 25 incrementan la disponibilidad oral, que incrementan la solubilidad para permitir la administración por inyección, que alteran el metabolismo y que alteran la velocidad de excreción.

La enumeración de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente incluye las definiciones de dicha variable como cualquier grupo o combinación individual de los grupos enumerados. La enumeración de una forma de realización para una variable en la presente incluye dicha forma de realización como cualquier forma de realización individual o en combinación con cualquier otra forma de realización o porción de la misma.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor con relación a los siguientes ejemplos, que solamente se ofrecen a efectos ilustrativos y no de limitativo del alcance de la invención. Los siguientes ejemplos se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 o con el Esquema 2 descritos previamente. Para los especialistas en la técnica resultarán evidentes diferentes cambios y modificaciones de las formas de realización expuestas y dichos cambios y modificaciones incluyen, sin limitaciones, los que se relacionan con estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención, que pueden se efectuar sin apartarse del espíritu de la invención y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo

Ejemplo 1a. 2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo

Una solución de 6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo y DABCO en tolueno se agitó a temperatura ambiente (rt). A esta solución se agregó una solución de cloruro de 4-bromobencen-1-sulfonilo en tolueno. Luego de completarse la adición la

mezcla de reacción se detuvo con carbonato de sodio acuoso al 10% y la mezcla se agitó por 15 min. Se agregó tetrahidrofurano y la mezcla se lavó con 0,5 M HCl, agua, y luego cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida y se secó para dar el compuesto del título.

Ejemplo 1b.

6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-etilo (1b)

A una solución de compuesto 1a (15,0 g, 21,0 mmol) en NMP (55 ml) se agregó 3-cloroquinoxalin-2-ol (4,56 g, 25,3 mmol) seguido por Cs₂CO₃ (17,1 g, 52,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C por 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se particionó entre acetato de etilo (300 ml) y HCl 1 N (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido (6,2 g., 45% de rendimiento); MS(ESI): *m/z* = 656,3 [M+H]

Ejemplo 1c.

6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(3-fenilquinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-etilo(1c)

A un recipiente de microondas se agregó el producto de 1b (700 mg. 1,07 mmol), 2-(tributilestanil)benzo[d]tiazol (905 mg., 2,13 mmol), paladio-tetrakis(trifenilfosfino) (113 mg., 11 mmol) y dioxano (5 ml.). El recipiente se evacuó y se introdujo nitrógeno, lo cual se repitió dos veces. La mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 grados C por 1 hr. La reacción se diluyó con MeCN y se lavó 3 veces con hexano. La capa de MeCN se evaporó y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de

sílice (gradiente de CHCl₃-EtOAc) para obtener el compuesto del título (692 mg., 86% de rendimiento). MS(ESI): m/z = 755,2 [M+H].

Ejemplo 1d.

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

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

hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico(1d)

A una solución del producto de Ejemplo 1c (692 mg, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml)

/ etanol (2,5 ml) / agua (2,5 ml.) se agregó hidróxido de litio monohidratado (154 mg., 3,7

mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C por una hora y se enfrió a temperatura

10 ambiente. Los solventes orgánicos se eliminaron mayormente bajo presión reducida,

EtOAc (100 ml.) se agregó y luego se lavó con HCl 1 N (30 ml.). La capa orgánica se

separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró bajo

presión reducida para dar 666 mg de producto 1d.

Ejemplo 1f.

15 A una solución del producto del Ejemplo 1d (666 mg, 0,92mmol) en 1,2-dicloroetano (9 ml)

se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (246 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

40 grados C por 2 horas. A la solución precedente luego se agregó la

ciclopropansulfonamida (184 mg, 1,52 mmol) seguida por DBU (0,23ml, 1,52 mmol). La

mezcla resultante se agitó a 40 grados C por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con

20 EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (20 ml.) luego cloruro de sodio saturado (20 ml). La

capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de

sílice (CHCl₃ /EtOAc gradiente) para obtener el compuesto del título (322 mg, 38% de

rendimiento). MS (ESI): m/z = 830,0 [M+H].

25 **Ejemplo 2. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-**

(ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

Ejemplo 2a.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

- 5 A una suspensión del producto de Ejemplo 1 (320 mg, 0,39 mmol) en EtOAc (3 ml) se agregó una solución 4 M de HCl en dioxano (1,9 ml, 7,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el sólido resultante se secó baso vacío para dar (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-
- 10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, ácido clorhídrico (295 mg, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 2b.

- A una solución de Ejemplo 2a (28 mg, 0,037 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se agregó
- 15 ácido isonicotínico (5,0 mg, 0,040 mmol), HATU (16,7 mg, 0,044 mmol) y diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 hrs. y se evaporó. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
- MS (ESI): m/z = 835,0 [M+H].

- 20 **Ejemplo 3. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

- El Ejemplo 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del
- 25 Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido 2-fluorobenzoico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.
- MS (ESI): m/z = 851,9 [M+H].

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

5 El Ejemplo 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 838,9 [M+H].

10 **Ejemplo 5. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 5 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del

15 Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

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

20 **Ejemplo 6. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-carboxamida**

El Ejemplo 6 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido isoxazol-5-carboxílico. La

25 purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 824,9 [M+H].

Ejemplo 7. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida

Ejemplo 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido tiazol-4-carboxílico. La purificación

5 del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 840,9 [M+H].

Ejemplo 8. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

Ejemplo 8 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 838,0 [M+H].

Ejemplo 9. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 9 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del

20 Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico con ácido pirimidin-4-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 835,9[M+H].

Ejemplo 10. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 10 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico con ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-

carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 852,0[M+H].

Ejemplo 11. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 11 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico con cloruro de 3-fluorobenzoilo. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 838,0 [M+H].

Ejemplo 12. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo

Ejemplo 12a. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

A una solución de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(9H-fluoren-9-ilidenaminooxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo (20,0 g, 26,8 mmol) en ácido acético (80 ml) agitando a 40 °C se agregó polvo de cinc (10,52 g, 166 mmol). Luego de completarse la adición la mezcla de reacción se agitó a 40 °C por 1 hora. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con tolueno, y se filtró a través de Celite. El licor madre se lavó con agua, HCl 1 N, y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El material filtrado luego se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título 12a (14,8 g, 97% de rendimiento).

Ejemplo 12b. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

- 5 Una solución de compuesto 12a (10,0 g, 17,6 mmol), carbonato de cesio (17,2 g, 52,8 mmol), y 2,3-dicloroquinoxalina (3,50 g, 17,6 mmol) en dimetilformamida (175 ml) se calentó a 70°C por 18 horas. Se agregó una porción adicional de 2,3-dicloroquinoxalina (0,70 g, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se particionó entre acetato de etilo
- 10 (300 ml) y HCl 1 N (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido (4,7 g., 37% de rendimiento); MS(ESI): m/z = 731,1 [M+H].
- 15 Ejemplo 12c.
A un recipiente de microondas se agregó el producto de 12b (0,40 g 0,547 mmol), benzofuran-2-iltributilestanano (0,245 g., 0,602 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (50 mg, 0,055 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fenil-6-fosfa-adamantano (32 mg, 0,11 mmol), bicarbonato de sodio (46 mg, 0,547
- 20 mmol) y dioxano (3 ml). El recipiente se evacuó y se introdujo nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 grados C por 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N seguido por cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo y
- 25 se lavó con hexano (cinco veces) y luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de CHCl₃-EtOAc) para obtener el compuesto del título (386 mg., 87% de rendimiento). MS(ESI): m/z = 813,0 [M+H].

Ejemplo 13. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida.

5 Ejemplo 13a.

clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El producto del Ejemplo 12 (0,386 g, 0,475 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (2,4 ml) y HCl 4 N en dioxano (2,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente por una hora. La mezcla luego se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,338 mg, 100% de rendimiento).

Ejemplo 13b.

Una mezcla del producto de Ejemplo 13a (30 mg, 0,040 mmol), ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (5,1 mg, 0,040 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,6 mg, 0,12 mmol), y HATU (18,3 mg, 0,048 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente por una hora y luego se evaporó. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título (14 mg, 42% de rendimiento). MS (ESI): $m/z = 822,0[M+H]$.

20 **Ejemplo 14. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 14 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

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

Ejemplo 15. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

- 5 El Ejemplo 15 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 821,1 [M+H].

- 10 **Ejemplo 16. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

Ejemplo 16 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del

- 15 Ejemplo 13, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

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

- 20 **Ejemplo 17. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 17 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido pirimidin-4-

- 25 carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

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

Ejemplo 18. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-

**14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo**

El Ejemplo 18 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación
5 del Ejemplo 12, reemplazando benzofuran-2-iltributilestanano con benzo[b]tiofen-2-
iltributilestanano. La purificación del material crudo mediante cromatografía sobre gel de
sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:2) dio el compuesto del título.

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

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

Ejemplo 19a.

clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-
15 iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El producto del Ejemplo 18 (0,296 g, 0,357 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de
etilo (1,7 ml) y HCl 4 N en dioxano (1,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente por una
hora. La mezcla luego se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título
20 (0,262 mg, 96% de rendimiento).

Ejemplo 19b.

Una mezcla del producto de Ejemplo 19a (30 mg, 0,039 mmol), ácido 5-metilisoxazol-3-
carboxílico (5,0 mg, 0,039 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,2 mg, 0,118
mmol), y HATU (17,9 mg, 0,047 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se agitó a temperatura
25 ambiente por una hora y luego se evaporó. La purificación del material crudo mediante
cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del
título (18 mg, 53% de rendimiento). MS (ESI): m/z = 837,9[M+H].

Ejemplo 20. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

**(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación

5 del Ejemplo 19, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

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

Ejemplo 21. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

10 **(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 21 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación

del Ejemplo 19, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 1-metil-1H-

15 pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

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

Ejemplo 22. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

20 **(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 22 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación

del Ejemplo 19, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 1,5-dimetil-

1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de

25 fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 851,0 [M+H].

Ejemplo 23. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 23 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 19, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido pirimidin-4-

5 carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 835,1 [M+H].

Ejemplo 24. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-

2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo

Ejemplo 24a.

(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

15 Una solución de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo (22,1 g, 44,8 mmol) y DABCO (8,5 g, 76,7 mmol) en tolueno (88 ml) se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se agregó
20 una solución de cloruro de 4-bromobencen-1-sulfonilo 17,2 g, 67,2 mmol) en tolueno (44 ml). Luego de completarse la adición la mezcla de reacción se detuvo con carbonato de sodio acuoso al 10% (110 ml) y la mezcla se agitó por 15 min. Se agregó tetrahidrofurano (44 ml) y la mezcla se lavó con HCl 0,5 M, agua, y luego cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se
25 evaporó bajo presión reducida y se secó para dar el compuesto del título (27,7 g, 87% de rendimiento), el cual se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 24b

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 24a (11,0 g, 15,4 mmol) en NMP (100 ml) se agregó fenantridin-6(5*H*)-ona (3,15 g, 16,2 mmol) seguida por Cs₂CO₃ (7,53 g, 23,1

- 5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55°C por cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se particionó entre acetato de etilo (250 ml) y solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (200 ml) seguida por salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida
- 10 para obtener el producto crudo como un sólido. El sólido luego se disolvió en éter metílico t-butilico (200 ml), la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se filtró. El material filtrado, que contenía el producto deseado, se concentró bajo presión reducida para obtener 7,95 g de producto 24b como un sólido; MS-DCI / NH₃: 671 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 24c

ácido (2*R*,6*S*,13*aS*,14*aR*,16*aS*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14*a*-carboxílico (24c)

A una solución del producto de Ejemplo 24b (7,8 g, 11,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml)

- 20 /etanol (40 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (0,84 g de hidróxido de litio en 40 ml de H₂O). La mezcla resultante se calentó a 50°C por dos horas y se enfrió a temperatura ambiente. Los solventes orgánicos se eliminaron mayormente bajo presión reducida, y el residuo resultante se acidificó con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera
- 25 (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo claro, el cual se secó adicionalmente en un horno de vacío a 45°C por 18 h para dar 7,5 g de producto 24c como un sólido amarillo claro; MS-DCI / NH₃: 643 (M+H)⁺.

Ejemplo 24d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-
iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-
ilcarbamato de tert-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 24c (7,46 g, 11,6 mmol) en DMF (80 ml) se
agregó 1,1'-carbomildimidazol (5,64 g, 34,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente por 6 horas. A la solución precedente luego se agregó
ciclopropanesulfonamida (4,21 g, 34,8 mmol) seguida por DBU (5,73 ml, 36,0 mmol). La
mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. A la mezcla de reacción
se agregó EtOAc (200 ml), solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (200 ml) y cloruro de
sodio acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de sodio
acuoso saturado (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró bajo
presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de
sílice (gradiente de acetato de etilo / heptano) para obtener el compuesto del título como
un sólido blanco (6,40 g, 74% de rendimiento). MS (ESI): *m/z* = 746,1 [M+H].

**Ejemplo 25. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fen
antridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

Ejemplo 25a

Clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-
(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

A una suspensión del producto de Ejemplo 24 (0,35 g, 0,47 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se
agregó una solución 4 M de HCl en dioxano (0,6 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se
agitó a temperatura ambiente por 4 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el
sólido resultante se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (0,32 g, rendimiento
cuantitativo).

Ejemplo 25b.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

- 5 A una solución de Ejemplo 25a (320 mg, 0,47 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agregó ácido pirazincarboxílico (0,065 g, 0,52 mmol), HATU (214 mg, 0,56 mmol) y diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 h y luego se particionó entre bicarbonato de sodio acuoso al 5 % y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó. El residuo se
- 10 purificó mediante cristalización a partir de acetato de etilo / hexano para dar el producto deseado (155 mg, 44% de rendimiento) como un sólido blanco opaco.
- MS (ESI): m/z = 752,0 [M+H].

Ejemplo 26. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

15

Ejemplo 26a

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

20

El Ejemplo 26a se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24b, reemplazando el compuesto del Ejemplo 24a con el compuesto

(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

- 25 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo, para dar el compuesto del título.

MS (DCI/NH₃): m/z = 683,0 [M+H]

Ejemplo 26b

ácido (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico

El Ejemplo 26b se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24c, reemplazando compuesto 24b con compuesto 26a, para dar el compuesto del título.

MS (DCI/NH₃): *m/z* = 655,0 [M+H].

Ejemplo 26c.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

El compuesto del título del Ejemplo 26 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24, reemplazando compuesto 24c con compuesto 26b, para dar el compuesto del título.

MS (DCI/NH₃): *m/z* = 758,0 [M+H].

Ejemplo 27. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

Ejemplo 27 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): *m/z* = 754,2 [M+H].

Ejemplo 28. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

El Ejemplo 28 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

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

Ejemplo 29. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

10 El Ejemplo 29 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 766,1 [M+H].

15 **Ejemplo 30. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida**

El Ejemplo 30 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido tiazol-5-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 757,1 [M+H].

25 **Ejemplo 31. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 31 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 2-fluorobenzoico. La

purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 768,1 [M+H].

Ejemplo 32. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 32 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido piridazin-4-carboxílico.

La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

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

Ejemplo 33. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 33 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido pirimidin-4-carboxílico.

La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

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

Ejemplo 34. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 34 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa

eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 754,2 [M+H].

Ejemplo 35. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 35 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 732,2 [M+H].

Ejemplo 36. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 36 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 768,1 [M+H].

Ejemplo 37. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a, 14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

Ejemplo 37a.

5'-Fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato

A un recipiente de microondas se agregó ácido 2-(metoxicarbonil)fenilborónico (63,4 mg, 0,352 mmol), 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (77 mg, 0,35 mmol), diacetoxipaladio (0,93

mg, 4,1 μ mol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (3,47 mg, 8,45 μ mol). Se agregó etanol (1760 μ l) y carbonato de sodio (176 μ l, 0,352 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 100 °C por 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (eluyente: 9:1 hexano/acetato de etilo) para dar 5'-fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo (37a, 54,8 mg, 0,199 mmol, 56,6 % de rendimiento).

Ejemplo 37b.

2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona

A una solución del producto de Ejemplo 37a (5'-fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo, 56,79 mg, 0,206 mmol) en metanol (9 ml) se agregó paladio sobre carbono al 10% (15,6 mg, 0,015 mmol). El recipiente se equipó con un globo de hidrógeno y se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó, se diluyó con dimetilformamida, y se filtró. El material filtrado se concentró para dar 2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona (37b, 46,36 mg, 0,202 mmol, 98 % de rendimiento).

Ejemplo 37c.

2-Fluorofenantridin-6(5H)-ona

Una mezcla del producto de Ejemplo 37b (2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona, 46,4 mg, 0,202 mmol), ácido acético (3 ml), y cinc (99 mg, 1,517 mmol) se calentó bajo reflujo a 130 °C por 1 h. La mezcla se diluyó con dimetilformamida y se filtró y el material filtrado se concentró para dar un sólido parduzco (100 mg). El sólido se particionó entre diclorometano/dimetilformamida (2/1, 50 ml) y carbonato de sodio (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10ml) y se concentró para dar 2-fluorofenantridin-6(5H)-ona (37c, 38,2 mg, 88% de rendimiento).

Ejemplo 37d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

El Ejemplo 37d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 37b, utilizando (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-bromofenilsulfonilo)-6-

(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

- 5 en lugar de 1a, y utilizando 2-fluorofenantridin-6(5H)-ona (80c) en lugar de fenantridin-6(5H)-ona, para dar el compuesto del título en 48% de rendimiento.

Ejemplo 37e.

ácido (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

- 10 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico

Ejemplo 37e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 67c, utilizando el producto del Ejemplo 37d en lugar del producto del Ejemplo 24b.

Ejemplo 37f.

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

hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

El compuesto del Ejemplo 37 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la

- 20 preparación de Ejemplo 24, utilizando el producto del Ejemplo 37e en lugar del producto del Ejemplo 24c (14,6 mg, 78% de rendimiento).

MS (ESI): m/z = 776,1 [M+H].

Ejemplo 38. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a, 15,16,16a-

- 25 **hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo**

Ejemplo 38a.

5,5'-difluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo

A 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (185,16 mg, 0,842 mmol) se agregó Pd_2dba_3 (23,12 mg, 0,025 mmol) y cobre en polvo (271 mg, 4,26 mmol). Se agregó dimetilsulfóxido (2,3 ml) y 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (0,122 ml, 0,842 mmol) y la mezcla se agitó con fuerza a 100 °C por 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se filtró. El material filtrado se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró para dar un aceite amarillo (279,8 mg). Este aceite se utilizó sin purificación para la preparación de Ejemplo 38b.

Ejemplo 38b.

2,9-Difluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona

Al producto del Ejemplo 38a (279,8 mg) se agregó metanol (7,5 ml) y paladio sobre carbono al 10% (76 mg, 0,071 mmol). El recipiente se equipó con un globo de hidrógeno y la mezcla se desgasificó y se llenó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno por 16 h, se diluyó con dimetilformamida y se filtró. El material filtrado se concentró para dar un sólido rojo. Este material se trituró con diclorometano/hexano (9/1) y se filtró para dar el compuesto del título (Ejemplo 38b, 43,15 mg, 0,175 mmol, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 38c.

2,9-Difluorofenantridin-6(5H)-ona

El Ejemplo 38c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 37c, utilizando el producto del Ejemplo 38b en lugar del producto del Ejemplo 80b.

Ejemplo 38d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

El Ejemplo 38d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 24c, utilizando el producto del Ejemplo 38c en lugar de fenantridin-6(5H)-ona.

Ejemplo 38e.

ácido (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico

El Ejemplo 38e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de

- 5 Ejemplo 24c, utilizando el producto del Ejemplo 38d en lugar del producto del Ejemplo 24b.

Ejemplo 38f.

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

- 10 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo

El Ejemplo 38 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 24, utilizando el producto del Ejemplo 38e en lugar del producto del Ejemplo 24c.

MS (ESI): m/z = 782,1 [M+H].

- 15 **Ejemplo 39. (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo**

Se agregó etanol desgasificado con argón (0,8 ml) al producto del Ejemplo 24 (79,1 mg, 0,106 mmol) y catalizador de Crabtree (3,45 mg, 4,24 μ mol) (4 mol %) en una botella de presión de 4 ml. El recipiente se roció tres veces con argón y luego se presurizó con hidrógeno (50 psi). La mezcla se calentó a 50 °C bajo hidrógeno y se agitó por 4,5 hr a 50 °C.

La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo(1% TFA)/agua para dar el compuesto del título

- 25 como un sólido blanco (70,41 mg, 0,094 mmol, 89 % de rendimiento).

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

Ejemplo 40. (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-

6-ilcarbamato de ciclopentilo

El Ejemplo 40 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 39, reemplazando el producto del Ejemplo 24 con el producto del Ejemplo 26.

MS (ESI): m/z = 760,2 [M+H].

- 5 **Ejemplo 41. (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-14a-(tiofen-2-ilsulfonilcarbamoil)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo**

El Ejemplo 41 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24, reemplazando ciclopropansulfonamida con tiofen-2-sulfonamida.

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

Ejemplo 42. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

- 15 Ejemplo 42a.

ácido (S)-2-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)non-8-enoico.

Se suspende sal dicitohexilamina de ácido Boc-2(S)-amino-non-8-enoico en acetato de isopropilo, se lava varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico y luego una vez con agua. El producto lavado, concentrado y luego disuelto nuevamente en acetato de

- 20 isopropilo, se hace reaccionar con HCl para dar sal HCl de ácido 2(S)-amino-non-8-enoico.

Se disuelve ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, y N,N-dimetilaminopiridina en N-metil-2-pirrolidona (NMP) y se agita. Luego se agrega sal HCl de ácido 2(S)-amino-non-8-enoico, seguida por trietilamina, y se agita para dar el compuesto del título de Ejemplo 42a, el cual se cristaliza agregando HCl seguido por

- 25 agua.

Ejemplo 42b.

(1R,2S)-1-((2S,4R)-N-(tert-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)non-8-enoil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-

vinilciclopropancarboxilato de etilo

Se hace reaccionar (2S,4R)-N-Boc-4-hidroxirolina con 2-cloro-3-(tiofen-2-il)quinoxalina en NMP, en presencia de *t*-butoxido de sodio, para dar ácido (2S,4R)-1-(tert-

butoxicarbonil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxílico. Luego se

5 agrega éter metílico butílico terciario (MTBE) y agua. La capa acuosa se separa, se lava, y luego se agrega HCl, seguido por extracción con MTBE. El producto de la extracción se mezcla con diisopropiletilamina (DIPEA) y HATU (CAS # 148893-10-1), y luego se hace reaccionar con sal tosilato de (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropancarboxilato de etilo en dimetilformamida (DMF) y tolueno. La reacción produce (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-

10 (etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo, el cual se extrae con MTBE y se lava con HCl, se extrae adicionalmente, se lava, se seca, y se disuelve en 2-propanol.

Se agrega HCl a la solución de 2-propanol para dar (1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-

15 vinilciclopropancarboxilato de etilo, el cual se cristaliza neutralizando con NaOH.

Se mezcla (1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de etilo, el compuesto del título de Ejemplo 42a, N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboximida, y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y se agita en DMF por horas, seguido por la adición de N,N-

20 dimetiletilendiamina. La reacción produce (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)non-8-enol)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de etilo, el cual se disuelve en acetato de isopropilo y se extrae con H₃PO₄ acuoso, y luego se extrae con K₂HPO₄ acuoso. El producto se hace reaccionar con di-tert-butildicarbonato en presencia de

25 dimetilaminopiridina, seguido por extracción con una mezcla de una solución de ácido cítrico y una solución de cloruro de sodio, para producir el compuesto del título de Ejemplo 42b.

Ejemplo 42c.

clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

El producto del Ejemplo 42b se somete a metátesis de cierre de anillo en presencia de catalizador Zhan-B en tolueno para producir 6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a,15(1H)-dicarboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butilo y 14a-etilo. El catalizador se puede detener con imidazol luego de la reacción.

El producto de anillo cerrado en tolueno se cambia de solvente a acetonitrilo, seguido por la adición de cloruro de hidrógeno en dioxano y se calienta para producir el compuesto del título de Ejemplo 42c.

Ejemplo 42d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El producto aislado de Ejemplo 42c se mezcla con tetrahidrofurano, agua y LiOH·H₂O, y luego se calienta y se agita. La mezcla de reacción luego se enfría, se agrega con H₃PO₄ acuoso, NaCl acuoso y 2-metiltetrahidrofurano, y la capa orgánica se separa, se lava y se filtra. Se agrega MeCN a la capa orgánica concentrada, se calienta y se enfría, y luego se agrega dietilamina. La lechada se calienta y se enfría para formar sal

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de dietilamina, la cual lava adicionalmente y se seca.

La sal de dietilamina se mezcla con tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y H₃PO₄ acuoso. La capa orgánica se separa, se lava con NaCl acuoso, y luego se concentra y/o

purifica. El producto luego se mezcla con NMP, seguido por la adición de carbonildiimidazol (CDI) y luego 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Luego se agrega ciclopropilsulfonamida. La mezcla de reacción se agita por horas. Luego se agrega acetato de isopropilo, seguido por KH_2PO_4 acuoso y luego H_3PO_4 acuoso. La capa orgánica se aísla, se lava, y se purifica para producir el compuesto del título de Ejemplo 42d.

Ejemplo 43. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-3-metilisoxazol-5-carboxamida

El Ejemplo 43 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 3-metilisoxazol-5-carboxílico en Ejemplo 43a para producir ácido (S)-2-(3-metilisoxazol-5-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 43.

Ejemplo 44. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

El Ejemplo 44 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico en Ejemplo 44a para producir ácido (S)-2-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 44.

Ejemplo 45. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 45 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 3-fluorobenzoico en Ejemplo 45a para producir ácido (S)-2-(3-fluorobenzamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 45.

Ejemplo 46. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 46 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido pirimidin-4-carboxílico en Ejemplo 46a para producir ácido (S)-2-(pirimidin-4-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 46.

Ejemplo 47. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-carboxamida

El Ejemplo 47 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido isoxazol-5-carboxílico en Ejemplo 47a para producir ácido (S)-2-(isoxazol-5-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 47.

Ejemplo 48. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 48 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de

Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico en Ejemplo 48a para producir ácido (S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 48.

5 **Ejemplo 49. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

Ejemplo 49a.

10 ácido (S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoico.

Se suspende sal dicitclohexilamina del ácido Boc-2(S)-amino-non-8-enoico en acetato de isopropilo, se lava varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico y luego una vez con agua. El producto lavado, concentrado y luego diluido nuevamente en acetato de isopropilo, se hace reaccionar con HCl para producir sal HCl del ácido 2(S)-amino-non-8-15 eoico. Se disuelve ácido 5-metil-2-pirazincarboxílico, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, y N,N-dimetilaminopiridina en N-metil-2-pirrolidona (NMP) y se agita. Luego se agrega sal HCl del ácido 2(S)-amino-non-8-eoico, seguida por trietilamina, y se agita para producir el compuesto del título de Ejemplo 49a, el cual se cristaliza agregando HCl seguido por agua.

20 Ejemplo 49b.

(1R,2S)-1-((2S,4R)-N-(tert-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo

Se hace reaccionar (2S,4R)-N-Boc-4-hidroxirolina con 6-clorofenantridina en NMP, en presencia de *t*-butóxido de sodio, para producir ácido (2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-

25 (fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxílico. Luego se agrega éter metílico butílico terciario (MTBE) y agua. La capa acuosa se separa, se lava, y luego se agrega HCl, seguido por la extracción con MTBE. El producto de la extracción se mezcla con diisopropiletilamina (DIPEA) y HATU (CAS # 148893-10-1), y luego se hace reaccionar con sal tosilato de

- (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo en dimetilformamida (DMF) y tolueno. La reacción produce (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo, el cual se extrae con MTBE y se lava con HCl, se extrae adicionalmente, se lava, se seca y se
- 5 disuelve en 2-propanol.
- Se puede agregar HCl a la solución de 2-propanol para producir (1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo, el cual se cristaliza neutralizando con NaOH.
- Se mezcla (1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-
- 10 vinilciclopropanocarboxilato de etilo, el compuesto del título de Ejemplo 49a, N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboximida, y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y se agita en DMF, seguido por la adición de N,N-dimetiletilendiamina. La reacción produce (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo, el cual
- 15 se disuelve en acetato de isopropilo y se extrae con H₃PO₄ acuoso, y luego se extrae con K₂HPO₄ acuoso. El producto se hace reaccionar con dicarbonato de di-tert-butilo en presencia de dimetilaminopiridina, seguido por la extracción con una mezcla de una solución de ácido cítrico y una solución de cloruro de sodio, para producir el compuesto del título de Ejemplo 49b.
- 20 Ejemplo 49c.
- clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo
- El producto del Ejemplo 49b se somete metátesis de cierre de anillo en presencia de
- 25 catalizador Zhan-B en tolueno para producir 6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a,15(1H)-dicarboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butilo y 14a-etilo. El catalizador se detiene con

imidazol luego de la reacción.

El producto de anillo cerrado en tolueno se cambia de solvente a acetonitrilo, seguido por la adición de cloruro de hidrógeno en dioxano y se calienta para producir el compuesto del título de Ejemplo 49c.

5 Ejemplo 49d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonyl)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El producto aislado de Ejemplo 49c se mezcla con tetrahidrofurano, agua y LiOH·H₂O, y

10 luego se calienta y se agita. La mezcla de reacción luego se enfría, se agrega con H₃PO₄ acuoso, NaCl acuoso y 2-metiltetrahidrofurano, y la capa orgánica se separa, se lava y se filtra. Se agrega MeCN a la capa orgánica concentrada, se calienta y se enfría, y luego se agrega dietilamina. La lechada se calienta y se enfría para formar sal

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-Metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-

15 iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de, la cual se lava adicionalmente y se seca.

La sal de dietilamina se mezcla con tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y H₃PO₄ acuoso. La capa orgánica se separa, se lava con NaCl acuoso, y luego se concentra y/o purifica. El producto luego se mezcla con NMP, seguido por la adición de

20 carbonildiimidazol (CDI) y luego 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Luego se agrega ciclopropilsulfonamida. La mezcla de reacción se agita por horas. Luego se agrega acetato de isopropilo, seguido por KH₂PO₄ acuoso y luego H₃PO₄ acuoso. La capa orgánica se aísla, se lava y se purifica para producir el compuesto del título de Ejemplo 49d. El producto aislado se disuelve adicionalmente en acetato de isopropilo y luego la

25 solución se diluye con etanol. Se agrega agua a la solución resultante por porciones con tiempos de espera adecuados luego de cada adición para asegurar la desupersaturación.

La adición de agua se termina justo en el momento en el cual el sistema de solventes ternario se vuelve bifásico debido a la inmiscibilidad parcial del sistema de solventes de

acetato de isopropilo, etanol, agua. La lechada se agita por horas y luego el sólido se aísla mediante filtración y se seca para producir el hidrato cristalino del compuesto del título.

Ejemplo 50. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 50 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 49, reemplazando ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico en Ejemplo 50a para producir ácido (S)-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 49 para producir Ejemplo 50.

Ejemplo 51. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 51 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 49, reemplazando ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en Ejemplo 51a para producir ácido (S)-2-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 49 para producir Ejemplo 51.

Ejemplo 52. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 52 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 49, reemplazando ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido 2-fluorobenzoico en Ejemplo 52a para producir ácido (S)-2-(2-fluorobenzamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 49 para

producir Ejemplo 52.

Ejemplo 53. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

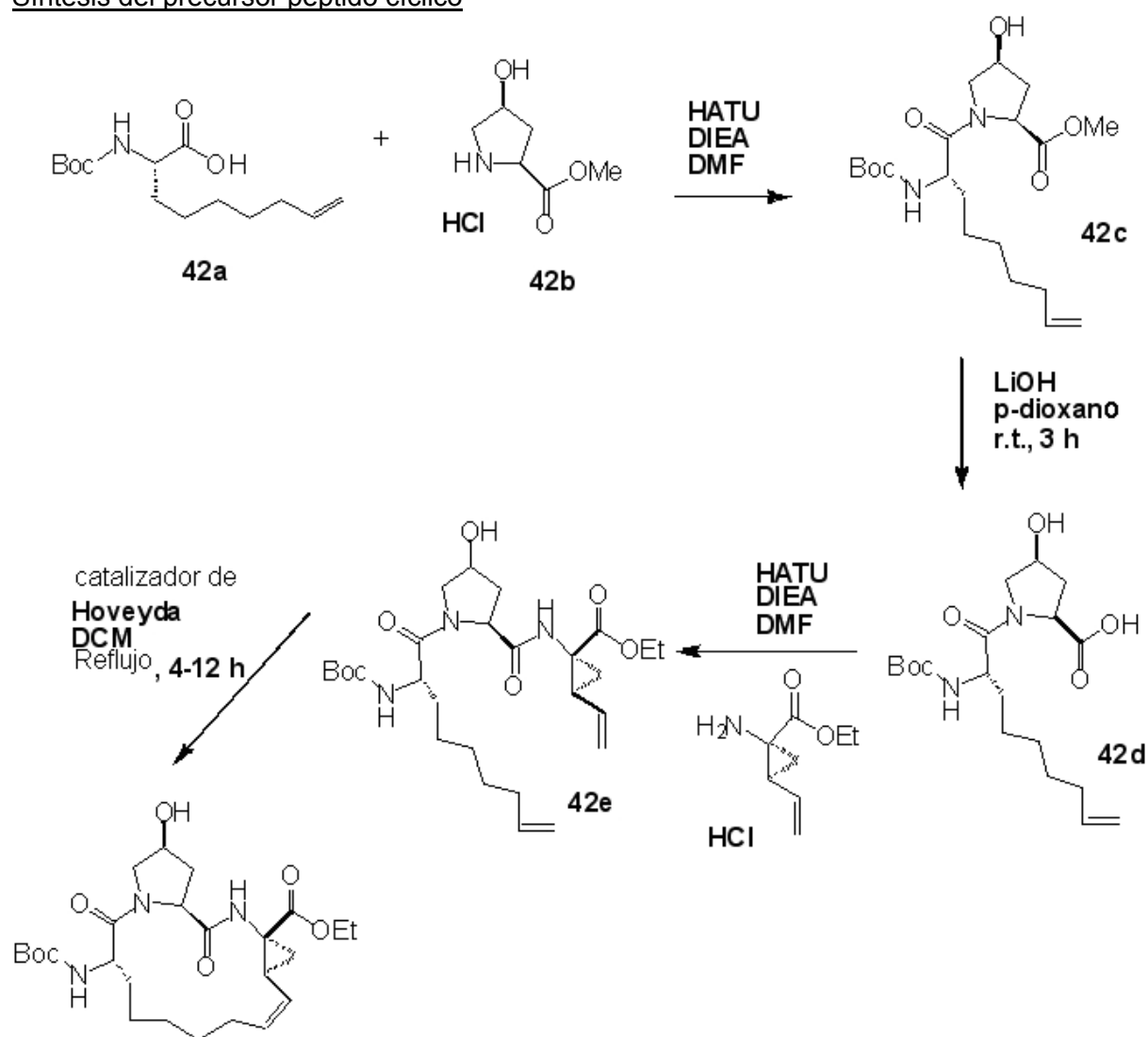
5 El Ejemplo 53 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 49, reemplazando ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido pirazincarboxílico en Ejemplo 53a para producir ácido (S)-2-(pirazin-2-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 49 para producir Ejemplo 53.

10 **Ejemplo 54 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(tiazolo[4,5-c]quinolin-4-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo**

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromotiazol-4-carboxílico (0,521 g, 2,35 mmol),
 15 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,514 g, 2,35 mmol), cloruro de 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (0,060 g, 0,094 mmol), y carbonato de sodio (1,17 ml de una solución acuosa 2M) en tetrahidrofurano (12 ml) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla de reacción luego se calentó a 50 °C por otras 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con
 20 diclorometano (120 ml) y dimetilformamida (40 ml) y se lavó con agua (20 ml). El sólido resultante se aisló mediante filtración al vacío para dar el compuesto del título (0,251 mg, 53% de rendimiento, tiazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-ona).

Ejemplo 55

Síntesis del precursor péptido cíclico



- A una solución de ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **42a** (1,36g, 5 mol) y el éster
- 5 metílico de cis-L-hidroxiprolina disponible en el comercio **42b** (1,09g, 6 mmol) en 15 ml DMF, se agregó DIEA (4 ml, 4eq.) y HATU (4g, 2eq). El acoplamiento se llevó a cabo a 0 °C a lo largo de un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc, y luego se lavó con ácido cítrico al 5% 2x 20 ml, agua 2x20 ml, NaHCO₃ 1M 4x20 ml y salmuera 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro
- 10 y luego se evaporó, para dar el dipéptido **42c** (1,91g, 95,8%) el cual se identificó mediante HPLC (Tiempo de retención = 8,9 min, 30-70%, 90%B), y MS (encontrado 421,37, M+Na⁺).

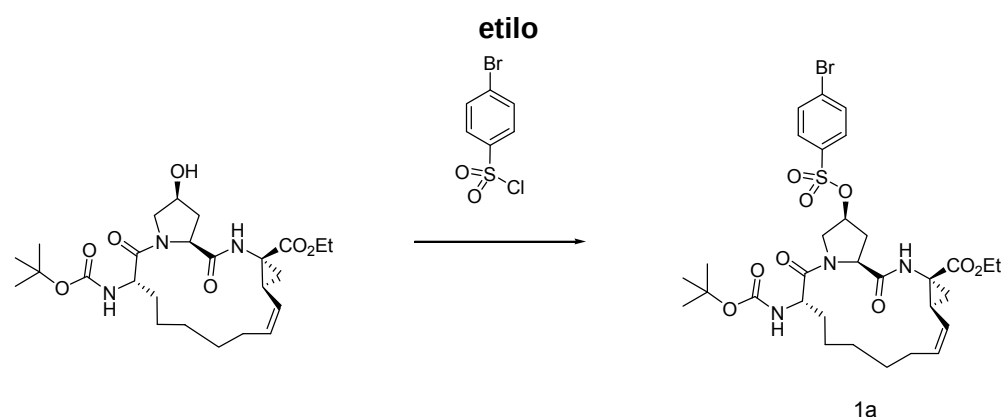
El dipéptido **42c** (1,91g) se disolvió en 15 ml de dioxano y 15 ml de solución acuosa 1 N de LiOH y la reacción de hidrólisis se llevó a cabo a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 5% y se extrajo con 100 ml de EtOAc, y luego se lavó con agua 2x20 ml, y salmuera 2x20 ml, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se retiró al vacío, para dar el compuesto ácido carboxílico libre **42d** (1,79g, 97%), el cual se usó para el siguiente paso de la síntesis sin la necesidad de purificación adicional.

A una solución del ácido libre obtenido precedentemente (1,77, 4,64 mmol) en 5 ml de DMF, se agregó etiléster del D-β-vinilciclopropan aminoácido (0,95g, 5 mmol), DIEA (4 ml, 4eq.) y HATU (4g, 2eq). El acoplamiento se llevó a cabo a 0 °C a lo largo de un periodo de 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 80 ml de EtOAc, y luego se lavó con ácido cítrico al 5% 2x 20 ml, agua 2x20 ml, NaHCO₃ 1M 4x20 ml y salmuera 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando diferentes relaciones de hexanos:EtOAc como fase de elución (5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El tripéptido lineal **42e** se aisló como un aceite luego de la eliminación de los solventes de elución (1,59g, 65,4%), se identificó mediante HPLC (Tiempo de retención = 11,43 min) y MS (encontrado 544,84, M+Na⁺).

Una solución del tripéptido lineal **42e** (1,51g, 2,89 mmol) en 200 ml de DCM seco se desoxigenó burbujeando con N₂. Catalizador de Hoveyda de primera generación (5 mol% eq.) luego se agregó como un sólido. La reacción se sometió a reflujo bajo una atmósfera de N₂ por 12 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando diferentes relaciones de hexanos:EtOAc como fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El precursor péptido cíclico se aisló como un polvo blanco luego de la eliminación de los solventes de elución (1,24g, 87%), se identificó mediante HPLC (Tiempo de retención = 7,84 min, 30-70%, 90%B), y MS (encontrado 516,28, M+Na⁺).

(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-bromofenilsulfonilo)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-

5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de

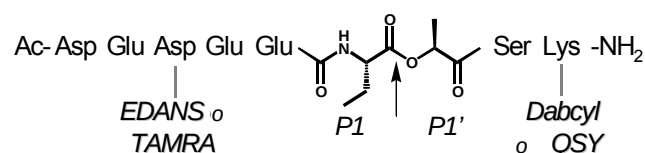


- 5 Una solución de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo (22,1 g, 44,8 mmol) y DABCO (8,5 g, 76,7 mmol) en tolueno (88 ml) se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se agregó una solución de cloruro de 4-
- 10 bromobencen-1-sulfonilo (17,2 g, 67,2 mmol) en tolueno (44 ml). Luego de completarse la adición la mezcla de reacción se detuvo con carbonato de sodio acuoso al 10% (110 ml) y la mezcla se agitó por 15 min. Se agregó tetrahidrofurano (44 ml) y la mezcla se lavó con HCl 0,5 M, agua, y luego cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida y se secó
- 15 para dar el compuesto del título (27,7 g, 87% de rendimiento), el cual se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 56

Medición de la potencia de inhibición con la enzima NS3 proteasa purificada

- La actividad de las proteasas NS3 HCV recombinantes derivadas de formas
- 20 aisladas que representan los genotipos 1, 2, 3 ó 4 se mide por clivaje del siguiente sustrato de péptidos:



El sustrato se marca con flúor y un neutralizador de fluorescencia. El clivaje da como resultado la liberación del neutralizador y un incremento en la fluorescencia. La proteasa NS3 se incubaba con una dilución en serie del inhibidor en NaCl 150 mM, glicerol 10%, DTT 5 mM, con o sin dodecilmaltósido 0,01% ya sea durante 30 minutos o 300 minutos. Se agrega sustrato a una concentración de 5 uM para iniciar la reacción y la fluorescencia se mide a intervalos de 2 minutos durante 30 minutos. Las concentraciones de enzima varían en un rango entre 10 y 100 nM en la ausencia de detergente, o 10 veces menos en la presencia de detergente. Los péptidos del sustrato se marcan con EDANS y DABCYL (excitación 355 nm, emisión 485 nm) o TAMRA y QSY (excitación 544 nm, emisión 590 nm). Para la determinación de la IC₅₀ de rutina, se usan diluciones en serie 3X comenzando con concentraciones iniciales de 100 µM, 200 µM o 2 mM. Para los compuestos con valores K_i cercanos o inferiores que la concentración de la enzima, se usa un formato de cálculo de unión fuerte, con 24 diluciones de inhibidor que cubre un rango de 0 a 100 nM de inhibidor. Los valores de K_i se calculan usando el formato de ensayo de unión fuerte, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$V = A\{[(K + I - E)^2 + 4KE]^{1/2} - (K + I - E)\}, \text{ donde } I = \text{concentración total de inhibidor, } E = \text{concentración de enzima activa, } K = \text{valor de } K_i \text{ aparente y } A = [k_{cat}]/S/2/[K_m = (S)].$$

20 Líneas celulares de replicones

Se usaron dos líneas celulares de replicones subgenómicos para la caracterización de los compuestos en cultivo celular: una derivaba del genotipo 1a y la otra derivaba del genotipo 1b. Ambas construcciones de replicones son replicones subgenómicos bicistrónicos esencialmente similares a los descritos por Bartenschlager y colaboradores (Lohmann et al., *Science* (1999) **285**(5424):110-113). La construcción con el replicón de genotipo 1a contiene a la región de codificación NS3-NS5B derivada de la

cepa H77 de HCV (1a-H77) (Blight et al., *J Virol* (2003) **77**(5):3181-3190). El primer cistrón de la construcción consiste de los primeros 36 nucleótidos del gen nuclear [core] 1a-H77 HCV fusionado a un informante de luciferasa de luciérnaga y un marcador seleccionable de neomicina fosfotransferasa (Neo). Las regiones de codificación Neo y luciferasa están separadas por la proteasa FMDV 2a. El segundo cistrón contiene a la región de codificación NS3-NS5B derivada de 1a-H77 con la adición de las mutaciones adaptables E1202G en NS3, K1691R en NS4A, y K2040R y S2204I en NS5A. La construcción del replicón 1b-Con-1 es idéntica al replicón 1a-H77, excepto que las NTRs 5' y 3' y la región de codificación NS3-NS5B puede derivar de la cepa 1b-Con-1 (Blight et al., *Science* (2000) **290**(5498):1972-1974), y las mutaciones adaptables son E1202G y T1280I en NS3 y S2204I en NS5A.

Pruebas de compuestos con replicones

Las líneas celulares del replicón se pueden mantener en el medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 mg/ml (Invitrogen), G418 200 mg/ml (Invitrogen) y suero fetal bovino 10% (v/v) (FBS). Las células que contienen al replicón se pueden sembrar en placas de 96 cavidades a una densidad de 5000 células por cavidad en 100 µl de DMEM que contiene FBS 5%. Al día siguiente, el compuesto se puede diluir inicialmente en dimetilsulfóxido (DMSO) para generar una solución madre 200x del inhibidor en una serie de 8 diluciones semilogarítmicas. Las series de dilución se pueden diluir luego 100X en el medio que contiene FBS 5%. Se puede agregar 100 microlitros de medio con el inhibidor a cada cavidad de la placa de cultivo celular de toda la noche que ya contiene 100 µl de DMEM con FBS 5%. En los ensayos donde se evalúa el efecto de unión de la proteína sobre la potencia del inhibidor, se puede reemplazar el medio de las placas de cultivo celular de toda la noche por 200 µl de DMEM que contiene plasma humano 40% (Innovative Research) más FBS 5% así como el compuesto. Las células se pueden cultivar durante 4 días en incubadores de cultivo tisular. Los efectos inhibidores de los compuestos contra los replicones se pueden determinar midiendo el nivel de luciferasa o de ARN del HCV. El

ensayo de luciferasa se puede conducir usando el conjunto de elementos *Luciferase Assay System* (Promega) según las instrucciones del proveedor. Brevemente, se remueve el medio de cultivo celular y las cavidades se lavan con 200 µl de solución amortiguadora de fosfato salina. Se agrega solución amortiguadora de lisis Passive Lysis (Promega, WI) a cada cavidad y las placas se incuban durante 30 min con agitación rotatoria suave para lisar las células. Se agrega solución de luciferina (50 µl, Promega) y luego se mide la actividad luciferasa con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Para determinar los niveles de ARN del HCV, se pueden efectuar extracciones de ARN usando el conjunto de elementos *CellsDirect* (Invitrogen), y se puede medir el número de copias de ARN del HCV usando el sistema de PCR SuperScript III Platinum One-Step qRT-PCR (Invitrogen) y cebadores específicos de la región no traducida 5' del HCV. La citotoxicidad se puede determinar con el ensayo colorimétrico usando bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) de la siguiente manera. Las células con el replicón se plaquean en placas de 96 cavidades (4000 células por cavidad), al día siguiente se agregan diluciones del compuesto como en el ensayo de actividad y las células se cultivan en la presencia de los inhibidores durante 4 días. La solución MTT se diluye en DMEM que contiene FBS 5% y 60 µl de la solución se agrega a las células. Después de 4 hs, las células se solubilizan por la adición de 30 µl de SDS (20% en HCl 0,02 N). Las placas se incuban durante la noche y la densidad óptica se puede medir a 570 nm. Para determinar los valores de EC₅₀ y TD₅₀ de los compuestos, se pueden analizar los datos de luciferasa, inhibición de ARN y MTT usando el software GraphPad Prism 4 (ecuación: dosis-respuesta sigmoide – pendiente variable).

Mutantes en replicones transitorios

Las mutaciones detectadas en los estudios de selección de resistencia se pueden introducir en construcciones de replicones transitorios de tipo salvaje en base a los genotipos 1a-H77 y 1b-N. Ambos replicones son construcciones subgenómicas bicistrónicas que contiene un informante de luciferasa de luciérnaga similar a los que se describieron previamente, pero no contienen un marcador seleccionable Neo y por ello

solamente son adecuados para ensayos de replicación transitoria. El replicón 1a-H77 los ensayos transitorios difiere además del replicón en la línea celular estable en que contiene NS2 a NS5B en el segundo cistrón. El replicón de la cepa 1b-N contiene NS3 a NS5B en el segundo cistrón, con las mutaciones adaptables E1202G en NS3 y S2204I en NS5A.

- 5 La mutagénesis se puede efectuar usando el conjunto de elementos para mutagénesis dirigida al sitio QuikChange XL II de Stratagene. Se pueden confirmar las secuencias de los mutantes, los plásmidos se pueden linealizar con la enzima de restricción *Xba* I y usar como templado para reacciones de transcripción *in vitro* para obtener el ARN del replicón mutante para las transfecciones transitorias. La transcripción *in vitro* se puede efectuar
- 10 con el conjunto de elementos T7 Megascript (Ambion).

- Las transfecciones transitorias del replicón se pueden llevar a cabo esencialmente como se describe en Mo et al., (*Antimicrob Agents Chemother* (2005) **49**(10):4305-4314) con ligeras modificaciones. Se pueden usar 15 microgramos de ARN templado para electroporar 3×10^6 células en un volumen de 200 μ l en una cubeta de 0,2 cm. Las células
- 15 usadas para las transfecciones transitorias pueden ser células Huh7 obtenidas por curado de células que contienen al replicón con IFN (Mo et al., *supra*). La electroporación se puede realizar con un equipo Gene Pulser II (Bio-Rad, CA) a 480V y 25 μ F, usando dos pulsos manuales. Las células transfectadas se pueden diluir a $7,5 \times 10^4$ células/ml y plaquear en placas de 96 cavidades a $7,5 \times 10^3$ células por cavidad en DMEM con FBS 5%
 - 20 y penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 mg/ml (Invitrogen). Cuatro horas después de la transfección, se cosecha una placa para la medición de luciferasa; esta placa puede proporcionar una medida de la cantidad de ARN introducida que puede ser traducida y por ende de la eficiencia de la transfección. A las placas restantes, se pueden agregar diluciones en serie de compuesto de prueba en DMSO (concentración final de DMSO
 - 25 0,5%) y las placas se incuban luego durante 4 días.

Se evaluaron ejemplos de compuestos de la presente invención por sus actividades anti-HCV. Muchos de los compuestos evaluados mostraron actividades anti-HCV inesperadas, incluyendo excelentes actividades en ensayos bioquímicos contra

proteasas del HCV que representan diversos genotipos de HCV, actividades superiores en ensayos con replicón de HCV estándar, incluyendo actividad contra las cepas de HCV 1a-H77 y 1b-con1 en ausencia o presencia de plasma humano 40%, y/o excelentes actividades en ensayos con replicones transitorios contra mutantes resistentes a la droga

5 en una cantidad de diferentes antecedentes genéticos de HCV.

El contenido de todas las referencias (incluyendo las referencias en la literatura, patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas y solicitudes de patente co-pendientes) citadas en todas esta solicitud se incorporan por completo y expresamente en la presente a modo de referencia. A menos que se defina de otra manera, todos los

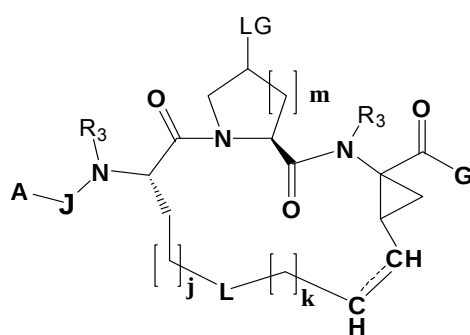
10 términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el comúnmente comprendido por el especialista en la técnica.

Los especialistas en la técnica podrán reconocer, o determinar tan solo con experimentos de rutina, muchos equivalentes de las formas de realización específicas de la invención que se describe en la presente. Se considera que dichos equivalentes están

15 comprendidos dentro de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un método para producir un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADA PORQUE comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



5 (II);

donde,

J es -C(O)-;

A es heteroarilo opcionalmente sustituido;

G es -E-R₅;

10 donde E es -N(R₃)S(O_p)-;

p es 2;

R₅ es carbociclo opcionalmente sustituido;

Cada R₃ es hidrógeno;

L se encuentra ausente

15 j = 2;

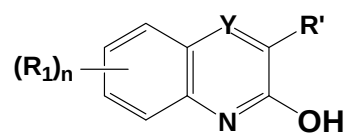
k = 2;

m = 1; y

==== denota una unión carbono-carbono doble; y

20 LG es un grupo saliente;

con un compuesto de fórmula III:



(III);

donde:

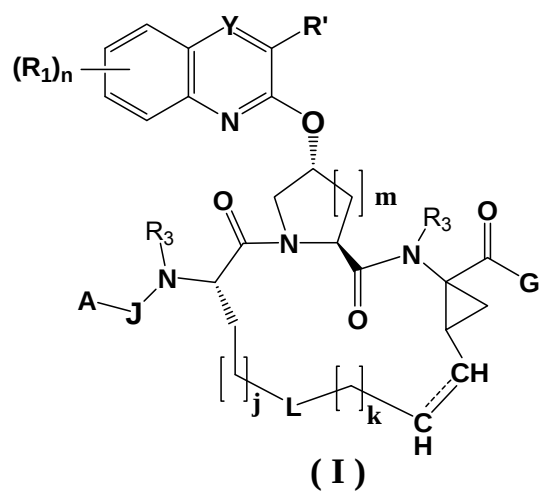
Cada R_1 se selecciona independientemente entre

- 5 (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, o $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;
- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- 10 (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o
- (vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

15 R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

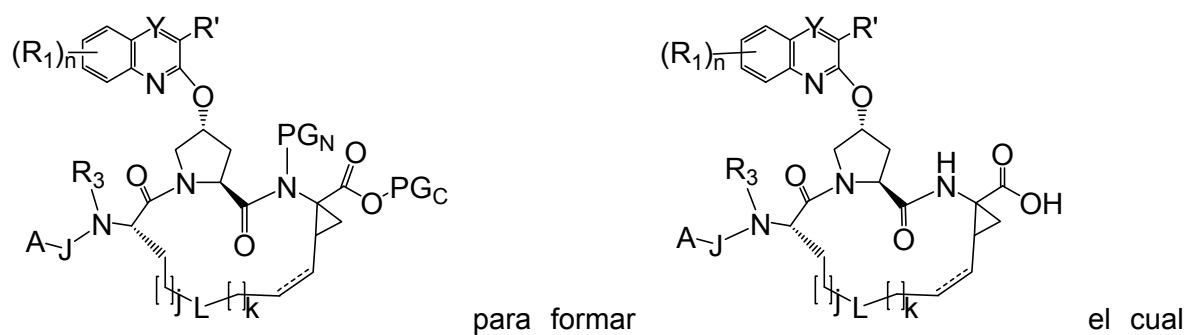
 n es 0, 1, 2, 3, o 4;20 Y es CR'' ;donde R' y R'' juntos forman un anillo arilo;

para de esa manera producir un compuesto de fórmula I



2. Un método para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO

5 PORQUE comprende desproteger



luego se hace reaccionar con H-G para formar dicho compuesto, donde PG_N es grupo protector de amino y PG_C es un grupo protector de ácido carboxílico.

10

3. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)- 5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamidO)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

15 hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 9. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-
- 10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE SERINA PROTEASAS DE HEPATITIS C**RESUMEN**

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos y con métodos de uso de los mismos. La presente invención también se relaciona con

5 composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, o las sales, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.