

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137644- -00011-0000

Fecha: 2012-05-17 16:40:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 216

Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 200

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

Re: **PI.-TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. y MEDIVIR AB.-Solicitud de**
Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "INHIBIDORES
MACROCÍCLICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITS C".-Clase C07D
487/04; A61K 31/33.-Expediente número 07-137.644.-

1. Me refiero a mi memorial de 30 de Marzo de 2012.

2. **MODIFICACIÓN VOLUNTARIA - SOLICITUD DIVISIONAL**

Debidamente autorizado por mi representado, y en virtud de las disposiciones contenidas en el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de Enero de 2001, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar en forma voluntaria una solicitud divisional de la presente solicitud, cuyo capítulo reivindicatorio está conformado por 21 reivindicaciones que encuentran total soporte dentro de la descripción originalmente presentada.

De conformidad con lo anterior, me permito informar que se ha dividido la presente solicitud de patente en dos (2) solicitudes, a saber:

- (1) Una solicitud **original 07-137.644** en la cual **no se ha realizado ningún cambio en la descripción original y únicamente se ha corregido la dependencia de la reivindicación 14 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, toda vez que por un error involuntario se presentó como dependiente de la reivindicación 10, cuando en realidad es dependiente de la reivindicación 13; y
- (2) Una solicitud **divisional número 07-137.544A** que presenta un capítulo reivindicatorio constituido por **21** reivindicaciones, las cuales se encuentran plenamente sustentadas en el texto de la descripción tal como fue inicialmente presentado para la solicitud original.

3. Acompaño los documentos que detallo a continuación, relacionados con las modificaciones señaladas y la solicitud divisional resultante del presente fraccionamiento:

SOLICITUD ORIGINAL:

- (a) Copia del capítulo reivindicatorio modificado, en el cual se ha corregido la reivindicación errónea de la reivindicación 14, reemplazando el número "10" por el número "13"; y
- (b) Recibo número 12-0042459, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa la modificación anteriormente señalada;

SOLICITUD DIVISIONAL A: "INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITS C".

- (a) Recibo número 12-0037233, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;
- (b) Resumen, Objeto y finalidad de la invención;
- (c) páginas 1 a 170 del texto de la descripción que corresponde a la originalmente presentada en la solicitud número **07-137.644**;
- (d) Páginas 171 a 180 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **21** reivindicaciones, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción presentada para la solicitud número **07-137.644** inicialmente radicada;
- (e) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
- (f) Tarjeta de propietario;
- (g) Arte final;

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- (h) Fotocopia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o a al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de las sociedades **TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. y MEDIVIR AB**, organizadas y existentes de conformidad con las leyes de Irlanda y Suecia y domiciliadas en Co Cork, Irlanda y Huddinge, Suecia, respectivamente;
- (i) Fotocopia de la declaración bajo las Reglas PCT 4.17(ii) y 51 bis. 1 (a) (ii) que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mi representado de sus derechos sobre el mismo junto con su traducción oficial No. 2007-12-20-985;
- (j) Formato de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.

4. De otra parte, dado que la fecha de presentación de la solicitud resultante del presente fraccionamiento es la misma --**28 de Diciembre de 2007**-- atentamente solicito a usted se sirva dar a la solicitud fraccionada el mismo número de Expediente de la solicitud original, acompañada de la letra "A" para su identificación. Adicionalmente, la Clasificación Internacional para esta solicitud fraccionada, acorde con el objeto de la misma, es la siguiente: **C07D 487/04; A61K 31/33**.

5. En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase Internacional de las solicitudes número: EP 05107074.6 de Julio 29 de 2005, EP 05107417.7 de Agosto 11 de 2005 y EP 06101280.3 de Febrero 3 de 2006.

6. Ratifico a usted que las sociedades titulares de la solicitud fraccionada en cuestión son **TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. y MEDIVIR AB**, organizadas y existentes de conformidad con las leyes de Irlanda y Suecia y domiciliadas en Co Cork, Irlanda y Huddinge, Suecia, respectivamente.

7. Así mismo, reitero a usted que los documentos que acreditan mi calidad de Representante Legal de dichas sociedades para todos los asuntos de la Propiedad Industrial fueron presentados junto con mi memorial de 8 de Mayo de 2008.

8. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

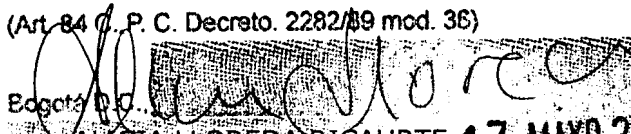
Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá D.C. de la fecha de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con CC 39.690.713 / tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 del P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)


Bogotá D.C. ALICIA LLORED RICAURTE **17 MAYO 2012**
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Jenny Nataly
Morales T. H. H.
C.C. 1.014.393.013
X83n

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0042459

Bogotá D.C., Abril 30 de 2012 - 17:09:49

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446263171	30/04/2012	26.133.300.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137644- -00011-0000

Fecha: 2012-05-17 16:40:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 200

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

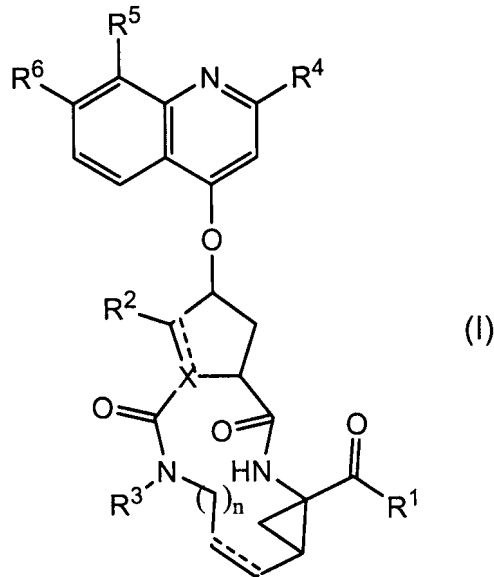
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2012 - 08:16:50

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto que posee la fórmula



un N-óxido, sal o estereoisómero del mismo, donde

cada línea punteada (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

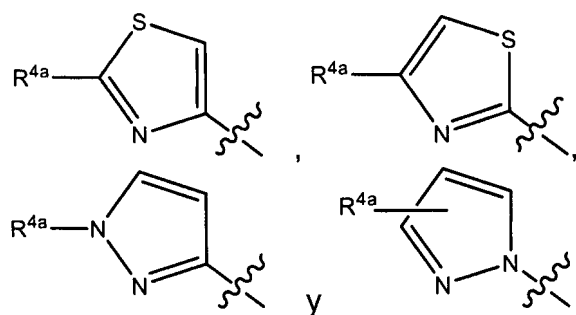
X es N, CH y cuando X posee un doble enlace es C;

R¹ es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

R² es hidrógeno y cuando X es C o CH, **R²** también puede ser alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridin-4-ilo,



donde R^{4a} es, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

n es 3, 4, 5 ó 6;

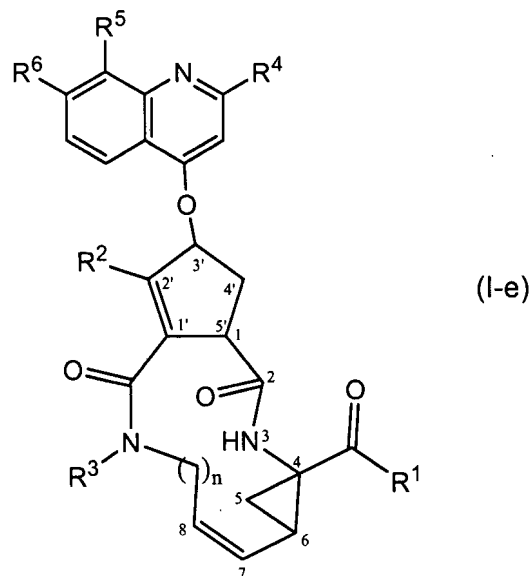
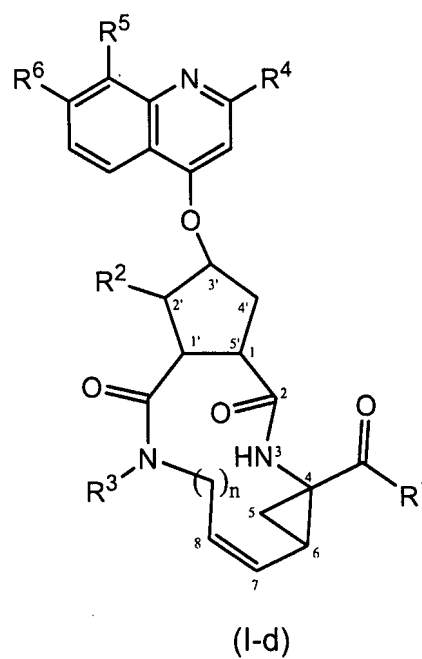
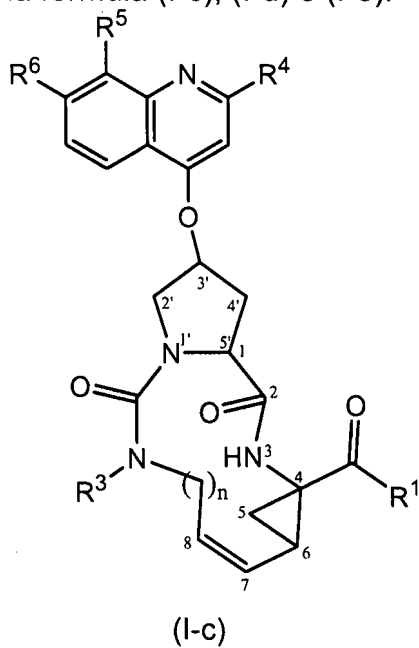
R^5 representa halo, alquilo C_{1-6} o polihaloalquilo C_{1-6} ;

R^6 representa alcoxi C_{1-6} ;

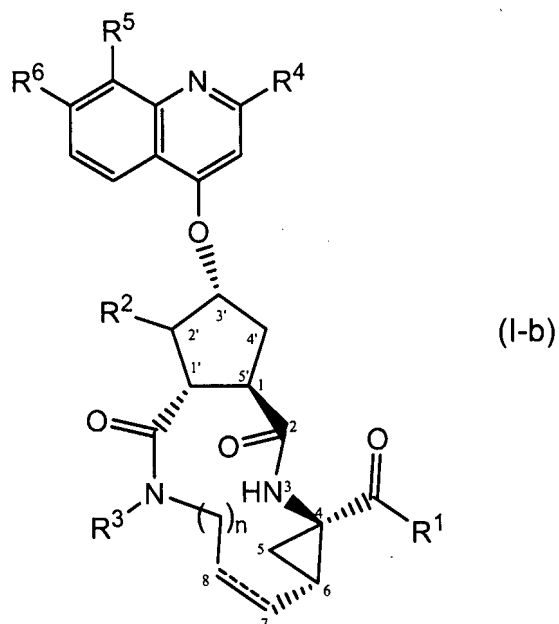
R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto posee la fórmula (I-c), (I-d) o (I-e):

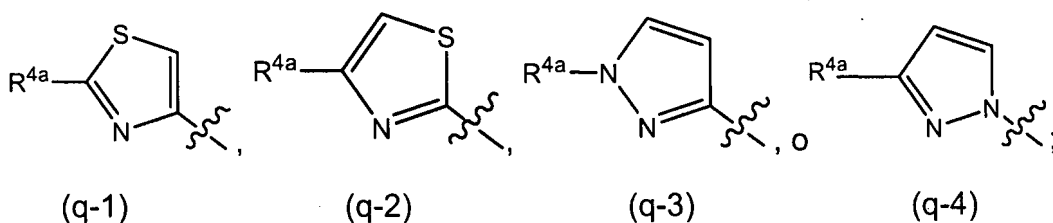


3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto posee la fórmula (I-b):



4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^2 es hidrógeno; y un doble enlace se encuentra presente entre los átomos de carbono 7 y 8.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el cual R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



donde cada R^{4a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el cual R^5 es metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, fluoro, cloro, o bromo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual

- (a) R^1 es $-OR^7$, donde R^7 es alquilo C_{1-6} o hidrógeno;
- (b) R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, donde R^8 es metilo, ciclopropilo o fenilo; o
- (c) R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, donde R^8 es ciclopropilo sustituido con metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, donde R^8 es metilo, ciclopropilo o fenilo.

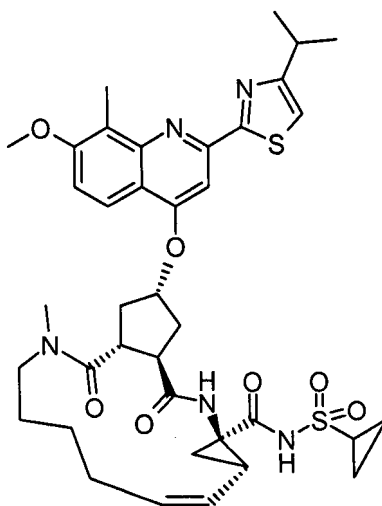
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el cual n es 4 o 5.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el cual n es 4.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el cual R^3 es hidrógeno o metilo.

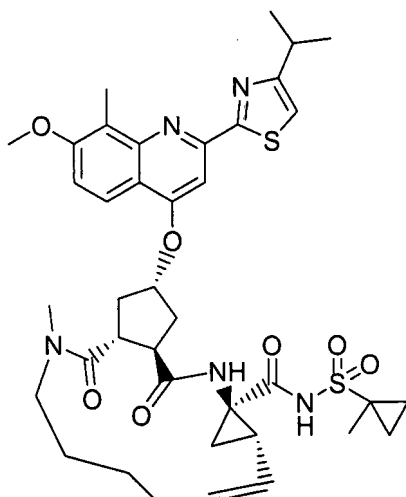
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el cual R^6 es metoxi.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:

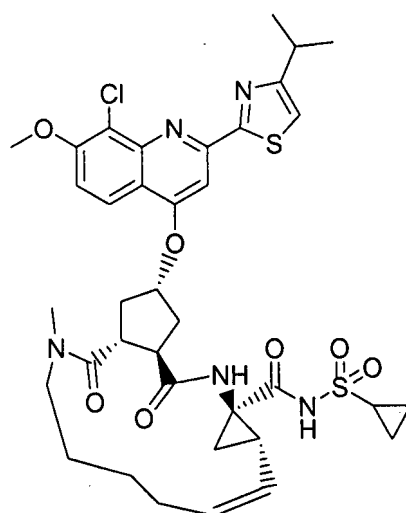


14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde el compuesto es un sólido blanco.

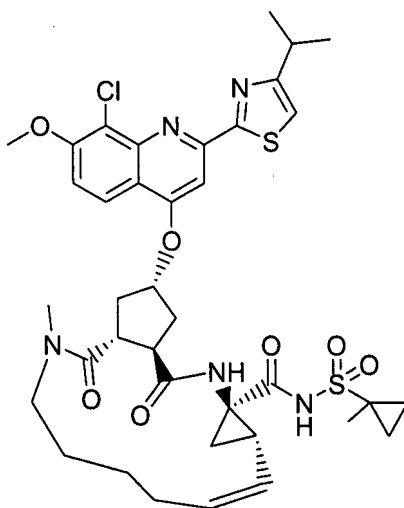
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



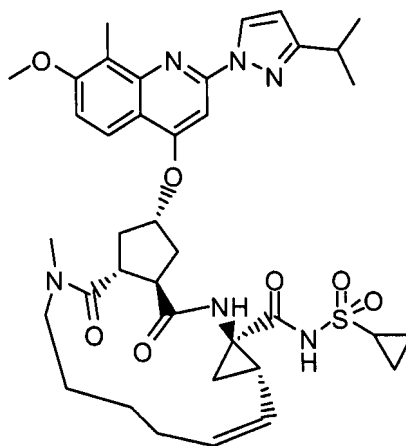
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 que no sea un N-óxido, o sal.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 que no sea un N-óxido.

21. Una combinación que comprende

(a) un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo; y

(b) ritonavir, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

22. Una combinación que comprende

- (a) un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo; y
- (b) interferon- α , inteferon- α pegilado y/o ribavirina.

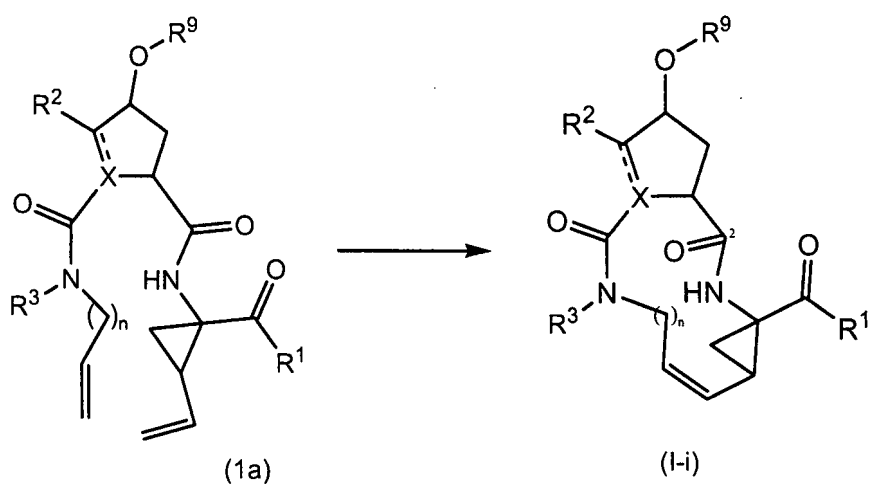
23. Una combinación que comprende

- (a) un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo; y
- (b) Interferón-alfa (pegilado), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

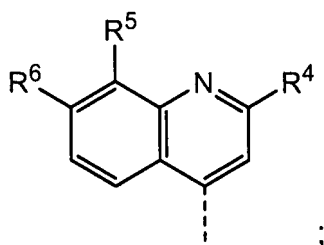
24. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo y como componente activo, una cantidad efectiva como agente anti-viral de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-23.

25. Un proceso para preparar un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde dicho proceso comprende:

- (a) preparar un compuesto de fórmula (I) donde el enlace entre C_7 y C_8 es un doble enlace, que es un compuesto de fórmula (I-i), mediante la formación de un doble enlace entre C_7 y C_8 , en especial mediante una reacción de metátesis olefínica, con la ciclación concomitante al macrociclo según se indica en el siguiente esquema de reacción:

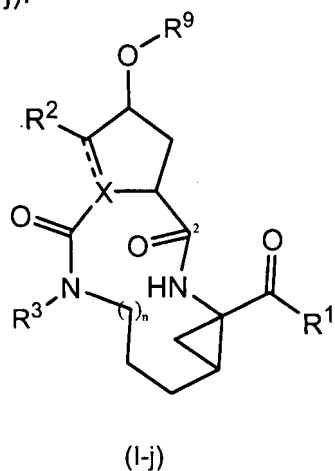


donde en el anterior y en los siguientes esquemas de reacción R^9 representa un radical



o,

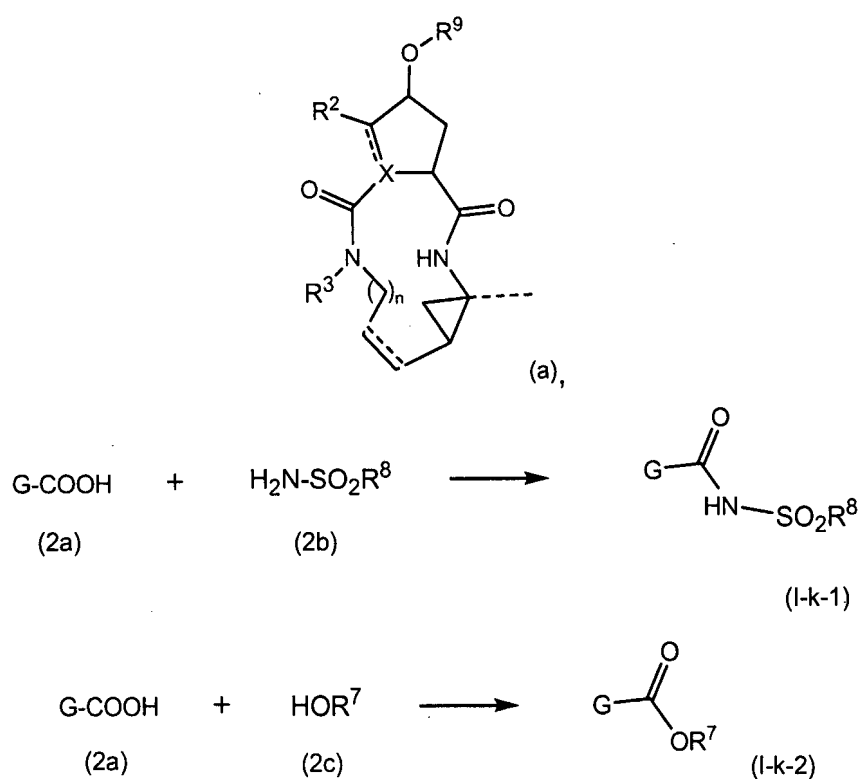
(b) convertir un compuesto de fórmula (I-i) en un compuesto de fórmula (I) donde el enlace entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir un compuesto de fórmula (I-j):



mediante una reducción del doble enlace C7-C8 en los compuestos de fórmula (I-i);

o,

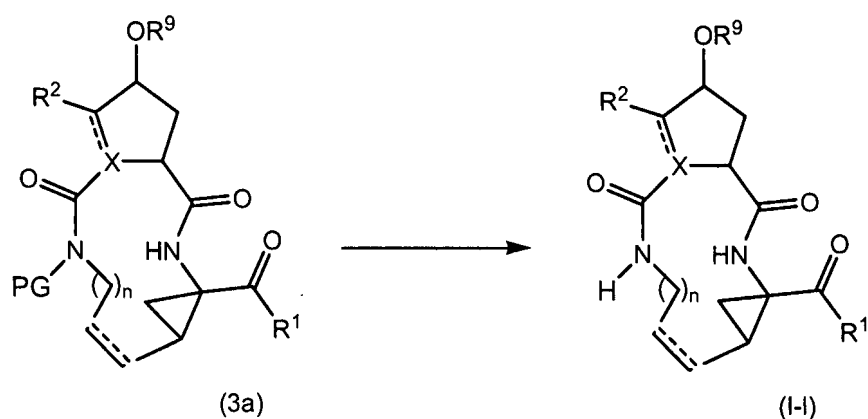
(c) preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^1 representa $-\text{NHSO}_2\text{R}^8$, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-k-1), formando un enlace amida entre un intermediario (2a) y una sulfonilamina (2b), o preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^1 representa $-\text{OR}^7$, es decir un compuesto (I-k-2), mediante la formación de un enlace éster entre un intermediario (2a) y un alcohol (2c) según se indica en el siguiente esquema, donde G representa un grupo:



o,

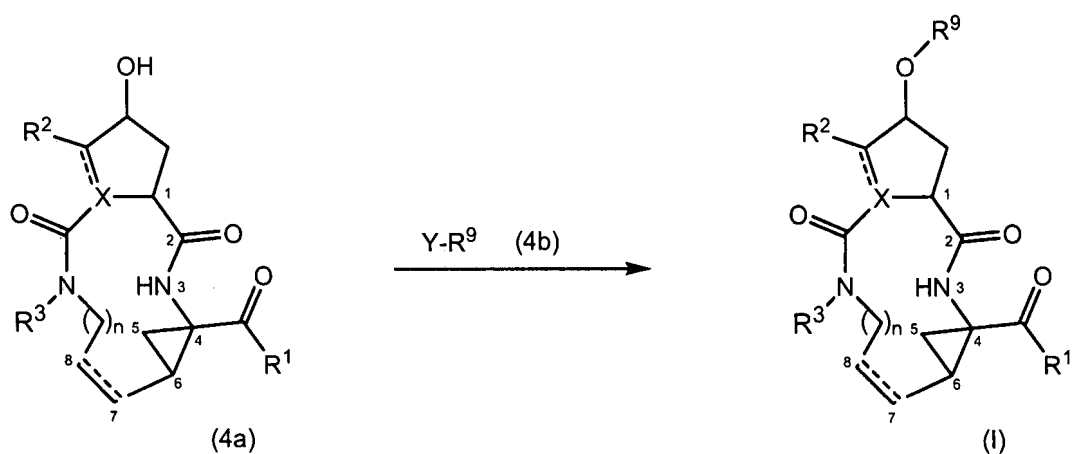
(d) preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^3 es hidrógeno, estando dicho compuesto representado por (I-l), a partir de un correspondiente intermediario

con nitrógeno protegido (3a), donde PG representa un grupo protector de nitrógeno:



o,

(e) hacer reaccionar un intermediario (4a) con el intermediario (4b) según se indica en el siguiente esquema de reacción:



donde Y en (4b) representa hidroxilo o un grupo saliente; y cuando Y representa hidroxilo, la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de Mitsunobu; y cuando Y representa un grupo saliente la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de sustitución;

o,

(f) convertir los compuestos de fórmula (I) entre sí mediante una reacción de transformación de grupos funcionales;

o

(g) preparar una forma de sal haciendo reaccionar la forma libre de un compuesto de fórmula (I) con un ácido o una base.

DIVISIONAL
TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

Y

MEDIVIR AB.

EXPEDIENTE NO. 07-137.644A



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 07-137.644A

54. TITULO "INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DEL VIRUS DE LA
HEPATITIS C"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 487/04; A61K31/33

71. SOLICITANTE TIBOTEC PHARMAACEUTICALS LTD. y
MEDIVIR AB.

DOMICILIO CO CORK, IRLANDA y HUDDINGE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. _____

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN 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 ☒

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. y MEDIVIR AB.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐ Micro

☐ Pequeña

☐ Mediana

☐ Otra

☒

☐

☐

☐

39.690.713 de Usáquén

Documento de identificación:

C.C.

C.E.

NIT

Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Irlanda y Suecia	Eastgate Village, Eastgate Little Island, Co Cork , Irlanda y Lunastigen 7, S-141 44 Huddinge, Suecia	Co Cork y Hudinge
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
ilcco@lloredacamacho.com	6069701	3264270

☒ 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 apoderado:

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Apellidos y Nombre

39.690.713 de Usaquén

documento de identificación

53.215

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
Calle 72 No 5-83 piso 5to	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
ilcco@lloredacamacho.com	6069701	3264270

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

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente

07-137.644A

De: UNA

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No 12-0037233

Fecha 17 /04 /12

6. Anexos

☒
☒
☐
☐
☐

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

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

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre y apellidos

39.690.713 de Usaquén

C.C



Firma

53.215

Tarjeta Profesional

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0037233

Bogotá D.C., Abril 17 de 2012 - 08:10:13

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186851770	16/04/2012	33.346.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137644- -00011-0000

Fecha: 2012-05-17 16:40:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 200

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

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

Abril 17 de 2012 - 08:10:22

Traducción oficial del holandés al español de los sellos en holandés que aparece en el documento en que la compañía TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. otorga un poder a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ.

(sello): Jozef Coppens – Notario Asociado – Vosselaar

Autoadhesivo:

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de octubre de 1961)

1. Bélgica
2. El presente documento público fue firmado por: Coppens Jozef
3. actuando en calidad de: Notario
4. lleva la estampilla / el sello de: Notario - Vosselaar

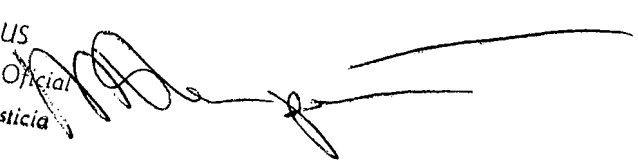
CERTIFICADO

5. en Bruselas
6. el día: 23/01/2008
7. por el Departamento Público Federal de Relaciones Exteriores,
Comercio Exterior y Cooperación Técnica.
8. Bajo el número **9805080123978950**
9. Estampilla / sello sello: Departamento Público Federal de Relaciones
Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
Técnica.
10. Firma: (Firma ilegible)
Carlot Geoffroi

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, D.C., 15 de febrero de 2008.

MAIJA HEMPENIUS
Traductora e Intérprete Oficial
Res. 2667/89 Min. Justicia



MINISTERIO
RELACIONES EXTERIORES

REGISTRO
EXTERIOR

200 FEB 15 P 12:05

727692

JEFE DE LEGACION
BOGOTA D.C.

Mano Hempenya
AS FUNCIONES INDICADAS

Los abajo firmados,
Tibotec Pharmaceuticals Ltd.
Una sociedad organizada y existente bajo las
leyes de Irlanda.

con domicilio en
Eastgate Village, Eastgate, Little Island,
Co Cork, Irlanda.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado a los 11 días de Febrero, 2008.

The undersigned,

Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

domiciled at Eastgate Village, Eastgate, Little Island,
Co Cork, Ireland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72
No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of article
543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end; to file
petitions, declarations, claims, recourses and
withdrawals, to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all installments and effect all
other payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, as complainants as well as defendants,
before the competent judges, with full powers to
make arrangements, to submit to arbitrators, to
desist, to collect, to appeal and, in short, with all such
further powers as may be required, and we hereby
declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property.

Only for the national phase of PCT/EP2006/064820.

Given and signed this 11th of January 2008



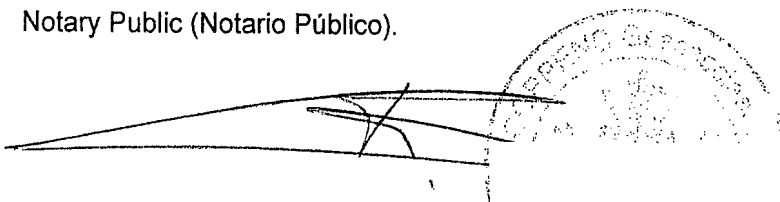
Frank Daelemans
Proxy Holder

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Irlanda {ss
 Condado de
 Hoy 11 de Febrero de 2008, compareció
 Frank Daelemans , a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Apoderado
 Pharamceuticals Ltd de Tibotec
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Irlanda
 , domiciliada en la ciudad de Co Corck
 , Condado de
 Estado de Irlanda
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de
 Irlanda
 ;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Irlanda
 Estado de , con fecha , y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Ireland {ss
 County of
 On this 11 day of February , 2008 ,
 personally
 came Frank Daelemans
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the
 Proxy Holder of Tibotec
 Pharmaceuticals Ltd. , the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Ireland ,
 domiciled at the City of Co Cork ,
 County of , State Ireland of
 , legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of Ireland ; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 , State of Ireland , under date of
 , and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

APOSTILLE

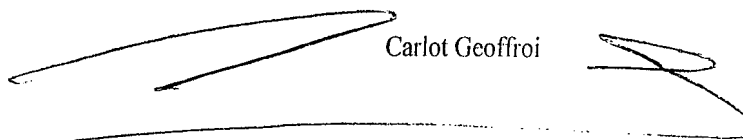
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. Handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. Is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris

Voor echt verklaard

Vosselaar

5. Te Brussel
6. Op: 23/01/2008
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. 9805080123978950
9. Zegel / Stempel:
10. Ondertekening:



Carlot Geoffroi

5
2

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-04-17-255
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suecia
- Este documento público
2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla del Notario Público en Estocolmo

DEF. DE LA...
NOTA E.C.
2008 MAR 22 A 10:56
753678

Certificado

5. en Estocolmo
6. el 25.01.2008
7. por Björn Sandin, Notario Público
8. No. 427
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (illegible)

753678
Anita Escobar
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 17 de abril de 2008,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 25.01.2008

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 427

9. Seal/stamp:

10. Signature:



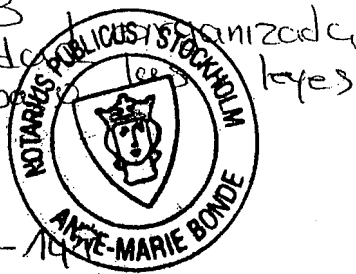
Los abajo firmados,

Medivir AB

Una sociedad organizada
y existente bajo las
leyes de Suecia

con domicilio en

Lunastigen 7, S-141 44 Huddinge, Suecia



nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

TIP 111 COL

The undersigned,

Medivir AB
A corporation organized and existing
under the laws of Sweden
domiciled at

Lunastigen 7, S-141 44 Huddinge, Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Only for the national phases of PCT/EP2006/064820.

Given and signed this January 11, 2008

Tom Schlossmann
VP & General Counsel

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

24

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Estado de Sweden {ss
 Condado de Estocolmo
 Hoy 25 de Enero de 2008, compareció
 Tom Schlossman, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 éles VP & Genral Counsel
 de Medivir AB
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Suecia
 , domiciliada en la ciudad de Estocolmo
 Huddinge Condado Suecia de

Estado de
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de
 Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Estocolmo
 Estado de Suecia, con fecha , y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Anne-Marie Bonde
 Notary Public (Notario Público).

ANNE-MARIE BONDE



State of Sweden {ss
 County of Stockholm
 On this 25 day of January, 2008,
 personally
 came Tom Schlossman
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the
 VP & General Counsel of Medivir A.B.
 the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Sweden
 domiciled at the City of Stockholm, #
 County of Huddinge State of

Sweden, legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of Sweden; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 Stockholm, State of Sweden, under date of
 , and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. y MEDIVAR AS

EXPEDIENTE No. 07-137.644A

ARTE FINAL

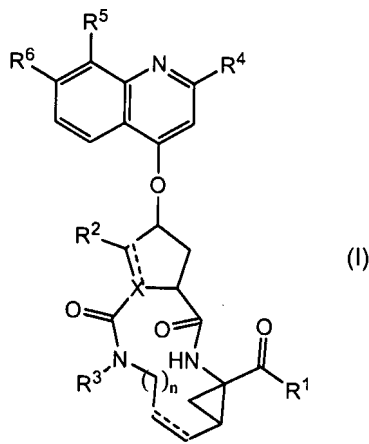
25
A

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 07-137.644A		(51) Int Cl: C07D 487/04; A61K31/33	
22) Fecha de solicitud: 28-12-07		(71) Solicitante(s) TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. y MEDIVIR AB	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País		(72) Inventor(es) RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard; DE KOCK, Herman Augustinus; HU, Lili; VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene; TAHRI, Abdellah; SURLERAUX, Dominique Louis Nestor Ghislain; SIMMEN, Kenneth Alan; NILSSON, Karl Magnus; SAMUELSSON, Bengt Bertil; ROSENQUIST, Asa Annica Kristina; IVANOV, Vladimir; PELCMAN, Michael; BELFRAGE, Anna Karin Gertrud Linnea; JOHANSSON, Per-Ola Mikael.	
05107074.6 29-07-05 EP		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
05107417.7 11-08-05 EP			
06101280.3 03-02-06 EP			
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28-02-08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 08-02-07	
Fecha de presentación de la solicitud: 28-07-06		N° publicación: WO 2007/014926 A1	
No. de solicitud PCT/EP2006/064820			
(54) Título: INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

1. Un compuesto que posee la fórmula



- un N-óxido, sal o estereoisómero del mismo, donde
- cada línea punteada (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;
- X es N, CH y cuando X posee un doble enlace es C;
- R¹ es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;
- R² es hidrógeno y cuando X es C o CH, R² también puede ser alquilo C₁₋₆;
- R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇;
- R⁴ es arilo o Het;
- n es 3, 4, 5 o 6;
- R⁵ representa halo, alquilo C₁₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, fenilo o Het;
- R⁶ representa alcoxi C₁₋₆ o dimetilamino;

R⁷ es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o por Het;

R⁸ es arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

arilo como grupo o parte de un grupo es fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales alquilo C₁₋₆;

Het como grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente condensado con un anillo bencénico; y donde dicho het como un todo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales alquilo C₁₋₆.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: 07-137.644A

(22) Fecha de solicitud: 28-12-07

(51) Clasificación Internacional : C07D 487/04; A61K31/33

(71) Solicitante(s) TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. y MEDIVIR AB

(72) Inventor(es): RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard; DE KOCK, Herman Augustinus; HU, Lili; VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene; TAHRI, Abdellah; SURLERAUX, Dominique Louis Nestor Ghislain; SIMMEN, Kenneth Alan; NILSSON, Karl Magnus; SAMUELSSON, Bengt Bertil; ROSENQUIST, Åsa Annica Kristina; IVANOV, Vladimir; PELCMAN, Michael; BELFRAGE, Anna Karin Gertrud Linnea; JOHANSSON, Per-Ola Mikael.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	05107074.6	29-07-05	EP
	05107417.7	11-08-05	EP
	06101280.3	03-02-06	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-02-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 08-02-07

Fecha de presentación de la solicitud: 28-07-06

N° publicación: WO 2007/014926 A1

No. de solicitud PCT/EP2006/064820

(54) Título:

INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

28



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: 07-137.644A

(22) Fecha de solicitud: 28-12-07

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04; A61K31/33

(71) Solicitante(s) TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. y MEDIVIR AB

(72) Inventor(es): RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard; DE KOCK, Herman Augustinus; HU, Lili; VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene; TAHRI, Abdellah; SURLERAUX, Dominique Louis Nestor Ghislain; SIMMEN, Kenneth Alan; NILSSON, Karl Magnus; SAMUELSSON, Bengt Bertil; ROSENQUIST, Åsa Annica Kristina; IVANOV, Vladimir; PELCMAN, Michael; BELFRAGE, Anna Karin Gertrud Linnea; JOHANSSON, Per-Ola Mikael.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

05107074.6

29-07-05

EP

05107417.7

11-08-05

EP

06101280.3

03-02-06

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-02-08

(87) Publicación internacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha: 08-02-07

Fecha de presentación de la solicitud: 28-07-06

No. Publicación: WO 2007/014926 A1

No. de solicitud PCT/EP2006/064820

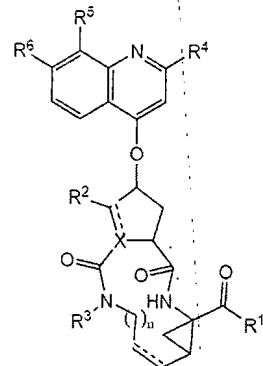
(54) Título:

INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

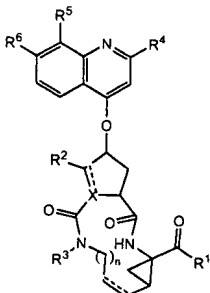
(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto que posee la fórmula



(I)



(I)

un N-óxido, sal o estereoisómero del mismo, donde

cada línea punteada (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

X es N, CH y cuando X posee un doble enlace es C;

R¹ es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

R² es hidrógeno y cuando X es C o CH, R² también puede ser alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇;

R⁴ es arilo o Het;

n es 3, 4, 5 o 6;

R⁵ representa halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, fenilo o Het;

R⁶ representa alcoxi C₁₋₆ o dimetilamino;

R⁷ es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o por Het;

R⁸ es arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

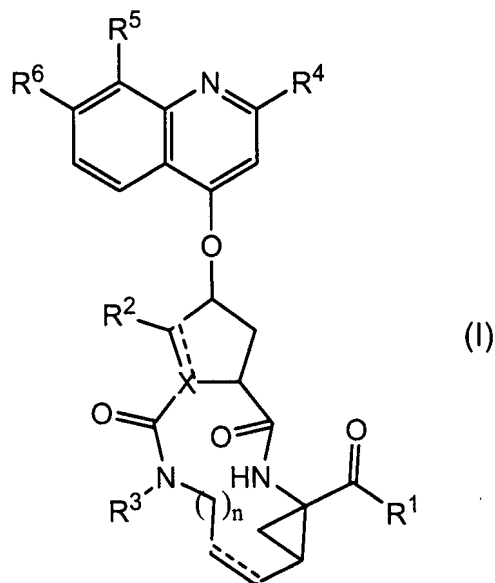
arilo como grupo o parte de un grupo es fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales alquilo C₁₋₆;

Het como grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente condensado con un anillo bencénico; y donde dicho het como un todo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales alquilo C₁₋₆.

INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Inhibidores de la replicación del VHC de fórmula (I)



y los *N*-óxidos, sales y estereoisómeros, donde

cada línea punteada representa un doble enlace opcional;

X es N, CH y cuando X posee un doble enlace es C;

R¹ es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

R² es hidrógeno y cuando X es C o CH, **R²** también puede ser alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇;

R⁴ es arilo o Het; **n** es 3, 4, 5 o 6;

R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, fenilo o Het;

R⁶ es alcoxi C₁₋₆ o dimetilamino;

R⁷ es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

R⁸ es arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

arilo es fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes;

Het es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y estando sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes;

Composiciones farmacéuticas que contienen compuestos (I) y procesos para preparar compuestos (I). También se proporcionan combinaciones biodisponibles de los inhibidores del VHC de fórmula (I) con ritonavir.

INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos que poseen actividad inhibidora sobre la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). Además se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos como componentes activos, al igual que procesos para preparar estos compuestos y composiciones.

El virus de la hepatitis C es la causa principal de la enfermedad hepática crónica a nivel mundial y se ha convertido en un foco de considerable investigación médica. El VHC es un miembro de la familia *Flaviviridae* de virus del género *hepacivirus*, y está estrechamente relacionado con el género *flavivirus*, que incluye una cantidad de virus implicados en enfermedades humanas, tales como el virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla y con la familia de *pestivirus* animales, que incluye el virus bovino de la diarrea viral (VBDV). El VHC es un virus de sentido positivo, de ARN de hebra única, con un genoma de alrededor de 9600 bases. El genoma comprende las dos regiones no traducidas 5' y 3' que adoptan estructuras secundarias de ARN y un marco de lectura abierto central que codifica una poliproteína única de alrededor de 3.010-3.030 aminoácidos. La poliproteína codifica diez productos génicos que se generan a partir de la poliproteína precursora mediante una serie organizada de rupturas endoproteolíticas co- y post-traduccionales mediadas por proteasas del huésped y virales. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de nucleocápside central y dos glicoproteínas de envoltura E1 y E2. Las proteínas no estructurales (NS) codifican algunas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa), al igual que proteínas de función desconocida. La replicación del genoma viral es mediada por una ARN polimerasa ARN-dependiente, codificada por la proteína no estructural 5b (NS5B). Además de las funciones de polimerasa, se demostró que las funciones de helicasa y proteasa

virales, ambas codificadas en la proteína NS3 bifuncional, son esenciales para la replicación del ARN de VHC. Además de la serina proteasa NS3, el VHC también codifica una metaloproteinasa en la región NS2.

Luego de la infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrollaron la hepatitis crónica debido a que el VHC se replica preferentemente en hepatocitos, pero no es directamente citopático. En especial, la falta de una respuesta vigorosa de los linfocitos T y la elevada tendencia del virus a mutar parecen promover un grado elevado de infección crónica. La hepatitis crónica puede progresar a la fibrosis hepática produciendo cirrosis, enfermedad hepática terminal y HCC (carcinoma hepatocelular), convirtiéndola en la principal causa de trasplante de hígado.

Existen 6 genotipos principales del VHC y más de 50 subtipos, que se distribuyen geográficamente de manera diferente. El VHC de tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y en Estados Unidos. La heterogeneidad genética extensiva del VHC posee un diagnóstico importante e implicaciones clínicas, que posiblemente expliquen las dificultades para el desarrollo de vacunas y la falta de respuesta a la terapia.

La transmisión del VHC se puede producir a través del contacto con sangre contaminada o productos sanguíneos, por ejemplo a continuación de la transfusión de sangre o uso de fármacos intravenosos. La introducción de pruebas diagnósticas usadas en la evaluación de sangre produjo una tendencia descendente en la incidencia del VHC en la post-transfusión. Sin embargo, dado el lento avance a la enfermedad hepática terminal, las infecciones existentes continuarán presentando una carga médica y económica seria durante décadas.

Las terapias actuales contra el VHC se basan en interferón-alfa (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirin. Esta terapia de combinación produce una respuesta virológica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados por

virus del genotipo 1 y alrededor del 80% de aquellos infectados con los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia limitada sobre el VHC de tipo 1, esta terapia de combinación posee efectos secundarios y es escasamente tolerada en muchos pacientes. La mayoría de los efectos secundarios incluyen síntomas similares a la influenza, anormalidades hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos más efectivos, convenientes y mejor tolerados.

Recientemente, dos inhibidores de proteasa del VHC péptidomiméticos ganaron la atención como candidatos clínicos, a saber, BILN-2061 revelado en WO00/59929 y VX-950 revelado en WO03/87092. Una cantidad de inhibidores de proteasa del VHC similares también han sido revelados en la literatura académica y de patentes. Ya es evidente que la administración prolongada de BILN-2061 o VX-950 selecciona mutantes del VHC que son resistentes al respectivo fármaco, denominados mutantes de escape del fármaco. Estos mutantes de escape del fármaco poseen mutaciones características en el genoma de la proteasa del VHC, notablemente D168V, D168A y/o A156S. Por consiguiente, se requieren fármacos adicionales con diferentes patrones de resistencia para proporcionar a los pacientes que no mejoran opciones de tratamiento y es probable que la terapia de combinación con múltiples fármacos sea la norma en el futuro, aun para el tratamiento de primera línea.

La experiencia con fármacos contra el VIH e inhibidores de proteasa del VIH en particular, ha enfatizado que la farmacocinética sub-óptima y los regímenes de dosificación compleja rápidamente tienen como consecuencia fracasos involuntarios de cumplimiento. Esto a su vez significa que la concentración mínima de 24 horas (concentración plasmática mínima) para los respectivos fármacos en un régimen para VIH con frecuencia disminuye por debajo del umbral de IC_{90} o ED_{90} durante gran parte del día. Se considera que un

nivel mínimo de 24 horas de al menos la IC_{50} , y de manera más realista, la IC_{90} o ED_{90} , es esencial para disminuir el desarrollo de los mutantes de escape del fármaco. Alcanzar la farmacocinética y el metabolismo del fármaco necesarios para permitir tales niveles mínimos proporciona un desafío riguroso para el diseño de los fármacos. La fuerte naturaleza péptidomimética de los inhibidores de proteasa de VHC de la técnica anterior, con múltiples enlaces peptídicos, representa obstáculos farmacocinéticos para regímenes de dosificación efectivos.

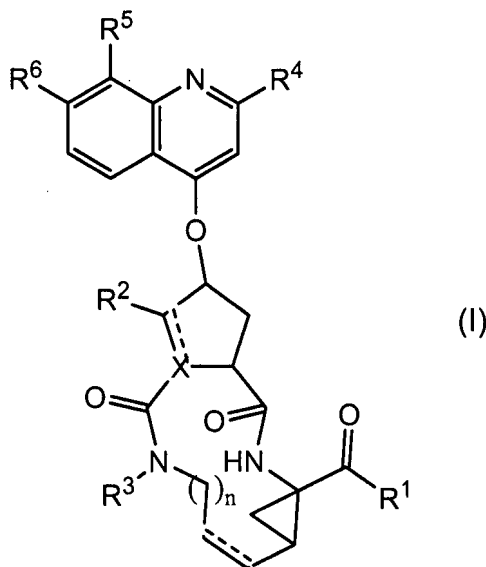
Existe la necesidad de inhibidores de VHC que puedan superar las desventajas de la terapia del VHC actual, tales como efectos secundarios, eficacia limitada, el surgimiento de resistencia y fallas de cumplimiento.

La presente invención se refiere a inhibidores del VHC que son superiores en una o más de las siguientes propiedades farmacológicas relacionadas, es decir potencia, citotoxicidad reducida, farmacocinética mejorada, perfil de resistencia mejorado, dosificación aceptable y carga de la pastilla.

Además, los compuestos de la presente invención poseen peso molecular relativamente bajo y son fáciles de sintetizar, a partir de materiales de partida que se encuentran disponibles comercialmente o que se encuentran fácilmente disponibles a través de procedimientos de síntesis conocidos en la técnica.

WO05/010029 revela inhibidores macrocíclicos aza-peptídicos de serina proteasa de la hepatitis C, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente para la administración a un sujeto que padece la infección del VHC y métodos para el tratamiento de una infección por VHC en un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende los compuestos mencionados.

La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del VHC, que se pueden representar mediante la Fórmula (I):



y los n-óxidos, sales y estereoisómeros de los mismos, donde

cada línea punteada (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

X es N, CH y cuando X posee un doble enlace es C;

R¹ es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

R² es hidrógeno y cuando X es C o CH, R² también puede ser alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxiC₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇;

R⁴ es arilo o Het;

n es 3, 4, 5, o 6;

R⁵ representa halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, polihalo-alquilo C₁₋₆, fenilo o Het;

R⁶ representa alcoxi C₁₋₆, mono- o di-alquilamino C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o por Het;

R⁸ es arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o por Het;

arilo como un grupo o parte de un grupo es fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano,

carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, polihalo-alquilo C₁₋₆, polihalo-alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquillcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno con dos radicales alquilo C₁₋₆;

Het como un grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente no saturado o completamente no saturado, de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico siendo opcionalmente condensado con un anillo bencénico; y Het como un anillo completo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquillcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o por dos radicales alquilo C₁₋₆.

La invención además se refiere a métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas isoméricas estereoquímicamente de los mismos, sus intermediarios y el uso de los intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas isoméricas estereoquímicamente de los mismos, para usar como un medicamento.

La invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende un vehículo y una carga efectiva como agente antiviral de un compuesto de fórmula (I), según se especifica en la presente. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente con otros agentes anti-VHC. La invención además se refiere a las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente para su administración a un sujeto que padece la infección del VHC.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o un N-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o formas isoméricas estereoquímicamente de los mismos, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del VHC o la invención se refiere a un método para inhibir la replicación del VHC en un animal de sangre caliente dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o un pro-fármaco, N-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o formas isoméricas estereoquímicamente de los mismos.

Según se utiliza en lo sucesivo y anteriormente en la presente, las siguientes definiciones se aplican salvo que se especifique de otra manera.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "polihaloalquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihalo-alcoxi C₁₋₆, se define como mono- o polihalo alquilo C₁₋₆ sustituido, en especial alquilo C₁₋₆ sustituido por hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más halo átomos, tales como metilo o etilo por uno o más átomos fluoro, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo. También se incluyen los grupos perfluoro-alquilo C₁₋₆, que son grupos alquilo C₁₋₆ donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos fluoro, por ejemplo pentafluoroetilo. En el caso que se una más de un

átomo halógeno a un grupo alquilo en la definición de polihalo-alquilo C_{1-6} , los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

Según se usa en la presente, "alquilo C_{1-4} " como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena recta o ramificada que poseen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "alquilo C_{1-6} " comprende radicales alquilo C_{1-4} y los homólogos superiores de los mismos que poseen 5 o 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-pentilo y similares. Es de interés entre los alquilo C_{1-6} el alquilo C_{1-4} .

El término "alquenilo C_{2-6} " como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificada que poseen enlaces saturados de carbono-carbono y al menos un enlace doble y que poseen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. Es de interés entre los alquenos C_{2-6} el alquenilo C_{2-4} .

El término "alquinilo C_{2-6} " como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificada que poseen enlaces saturados de carbono-carbono y al menos un enlace triple y que poseen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. Es de interés entre los alquinos C_{2-6} el alquinilo C_{2-4} .

El cicloalquilo C_{3-7} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexil y cicloheptilo.

Alcanodiilo C_{1-6} define radicales hidrocarbonados de cadena bivalente recta y ramificada que poseen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,2-propanodiilo, 2,3-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo y similares. Es de interés entre los alcanodiilos C_{1-6} el alcanodiilo C_{1-4} .

Alcoxi C_{1-6} significa alquilo C_{1-6} donde alquilo C_{1-6} es según se definió anteriormente.

Según se usa en la presente, anteriormente, el término (=O) o oxo forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos se unen a un átomo de azufre. Siempre que un anillo o un sistema anular se sustituye por un grupo oxo, el átomo de carbono al cual el oxo se encuentra unido es un carbono saturado.

El radical Het es un heterociclo, según se especifica en la presente memoria y reivindicaciones. Se prefieren entre los radicales Het aquellos que son monocíclicos,

Ejemplos de Het comprenden, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazinilo, isotiazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (including 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Son de interés entre los radicales Het aquellos que son no saturados, en especial aquellos que poseen un carácter aromático. De interés adicional son aquellos radicales Het que poseen uno o dos nitrógenos.

Cada uno de los radicales Het mencionados en este y en los siguientes párrafos puede ser sustituido opcionalmente con la cantidad y tipo de sustituyentes mencionados en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o

cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I). Algunos de los radicales Het mencionados en este párrafo y en los siguientes pueden ser sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes hidroxí. Tales anillos hidroxí sustituidos pueden producirse como sus formas tautoméricas que poseen grupos ceto. Por ejemplo, un resto de 3-hidroxipiridazina puede presentarse en su forma tautomérica, 2H-piridazin-3-ona. Cuando Het es piperazinilo, preferentemente se sustituye en la posición 4 mediante un sustituyente unido al nitrógeno 4 con un átomo de carbono, por ejemplo 4-alkilo C₁₋₆, 4-polihalo-alkilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alkilo C₁₋₆, alkilcarbonilo C₁₋₆, cicloalkilo C₃₋₇.

Los radicales Het de interés, comprenden, por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo, o cualquiera de tales heterociclos condensados con un anillo de benceno, tal como indolilo, indazolilo (en especial 1H-indazolilo), indolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo (en especial 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo), isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo (en especial 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo), quinazolinilo, ftalazinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo.

Los radicales Het pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperazinilo sustituido en la posición 4 se unen preferentemente mediante su átomo de nitrógeno (es decir 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, piperazinilo sustituido en la posición 4).

Se debe observar que las ubicaciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden encontrarse en cualquier lugar sobre dicho resto, siempre que sea químicamente estable.

Los radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles, salvo que se indique de otra manera. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando se produce cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Siempre que se usa en la presente en lo sucesivo, el término "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o términos similares, se pretende incluir los compuestos de fórmula (I), sus pro-fármacos, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas isoméricas estereoquímicas. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) que se especifica en la presente, al igual que los *N*-óxidos, sales, como las posibles formas estereoisoméricas de los mismos. Otra realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) que se especifica en la presente, al igual que las sales como sus posibles formas estereoisoméricas.

Los compuestos de fórmula (I) poseen varios centros de quiralidad y existen como formas isoméricas estereoquímicas. El término "formas isoméricas estereoquímicas" según se usa en la presente, define todos los posibles compuestos preparados de los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces, pero que poseen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I).

En referencia a las instancias en las cuales (*R*) o (*S*) se usa para designar la configuración absoluta de un átomo quiral en un sustituyente, la designación se lleva a cabo considerando el compuesto completo y no el sustituyente aislado.

Salvo que se mencione o indique de otra manera, la designación química de un compuesto comprende la mezcla de todas las formas isoméricas estereoquímicas posibles, que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas isoméricas estereoquímicas de los compuestos de la presente invención que requieren ambas, la forma pura o combinada entre sí, se encuentren comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas puras estereoisoméricas de los compuestos e intermediarios según se mencionan en la presente se definen como isómeros esencialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermediarios. En especial, el término "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermediarios que poseen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir 90% de mínimo de un isómero y un máximo del 10% de otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir 100% de un isómero y ninguno de los otros), más en especial, los compuestos e intermediarios que poseen un exceso estereoisomérico del 90% hasta 100%, aún más especialmente que poseen un exceso estereoisomérico del 94% hasta 100% y aún más especialmente que poseen un exceso estereoisomérico del 97% hasta 100%. Se deberían entender los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" de manera similar, pero considerando el exceso enantiomérico y el exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y de los intermediarios de la presente invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante la cristalización selectiva de sus sales

diastereoméricas con ácidos o bases óptimamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido alcanforsulfónico. De manera alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas puras isoméricas estereoquímicas también pueden derivar de las formas puras isoméricas estereoquímicas correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos específicos de preparación. Estos métodos utilizarán de manera ventajosa los materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por separado mediante métodos convencionales. Los métodos físicos de separación apropiados que se pueden emplear de manera ventajosa son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus pro-fármacos, *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias, o complejos metálicos y los intermediarios usados en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó de manera experimental. Una persona idónea en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos usando métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

También se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que poseen la misma cantidad atómica pero diferentes números másicos.

A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos del carbono incluyen C-13 y C-14.

El término "pro-fármaco", según se usa a lo largo del presente texto, significa los derivados aceptables para uso farmacéutico tales como ésteres, amidas y fosfatos, de manera que el producto resultante de biotransformación en vivo del derivado es el fármaco activo, según lo definido en los compuestos de fórmula (I). Mediante la presente, se incorpora la referencia de Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15) que en general describe profármacos. Los pro-fármacos preferentemente poseen excelente solubilidad acuosa, incremento de biodisponibilidad y se metabolizan con facilidad en los inhibidores activos en vivo. Los pro-fármacos de un compuesto de la presente invención se pueden preparar por medio de la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto, de manera que se escindan las modificaciones, ya sea mediante manipulación de rutina o en vivo, para el compuesto progenitor.

Se prefieren los pro-fármacos de éster aceptables para uso farmacéutico que son hidrolizables en vivo y que derivan de aquellos compuestos de fórmula (I) que poseen un hidroxilo o un grupo carboxilo. Un éster hidrolizable en vivo es un éster, que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Los ésteres adecuados aceptables para uso farmacéutico para carboxi incluyen ésteres de alcóximetilo C₁₋₆, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcanoíloximetilo C₁₋₆ por ejemplo pivaloíloximetilo, ftalidil ésteres, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxiethyl; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcóxicarboniloxiethyl C₁₋₆ por ejemplo 1-metoxycarboniloxiethyl; que se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable en vivo de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres orgánicos tales como ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis en vivo de la ruptura del éster se quiebran para dar el grupo hidroxilo progenitor. Ejemplos de α -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de éster hidrolizable en vivo que forma grupos para hidroxilo incluye alcanóilo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato alquilo), dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en el benzoílo incluyen morfolino y piperazino unidos a partir de un átomo de nitrógeno anular mediante un grupo metileno a la posición 3 o 4 del anillo benzoílo.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las cuales el contra-ión es aceptable para uso farmacéutico. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son aceptables para uso farmacéutico también se pueden usar, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto aceptable para uso farmacéutico. Todas las sales, ya sean aceptables para uso farmacéutico o no se incluyen en el ámbito de la presente invención.

Las sales de adición con ácidos y bases son aceptables para uso farmacéutico según se mencionaron anteriormente en la presente pretenden comprender las formas de sales de adición con ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición ácidas aceptables para uso farmacéutico se pueden obtener de manera conveniente tratando la forma de base con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos

tales como hidrácidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

A la inversa, tales formas salinas se pueden transformar mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se puede transformar en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas mediante el tratamiento con bases apropiadas orgánicas e inorgánicas. Las formas salinas con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalino-térreo, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo benztatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término sal de adición, según se usó anteriormente en la presente, también comprende los solvatos que los compuestos de la fórmula (I) son capaces de formar, al igual que las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

El término "amina cuaternaria" según se utilizó anteriormente en la presente, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar mediante la reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo haluro de arilo o haluro arilalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden

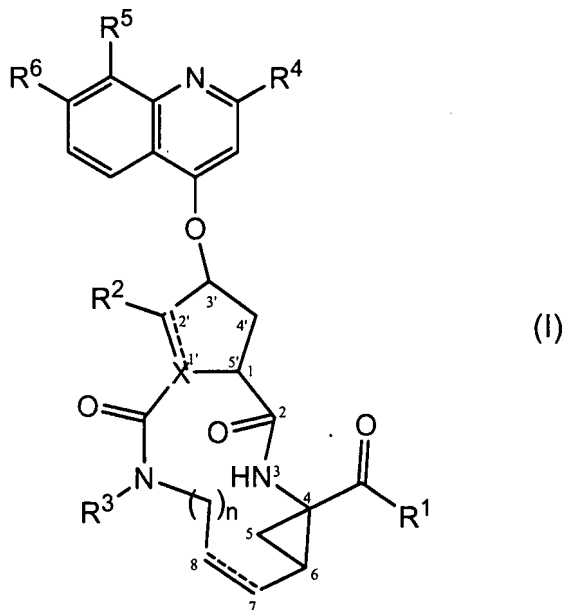
usar otros reactivos con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metansulfonatos de alquilo y p-toluensulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria posee un nitrógeno cargado positivamente. Los contra-iones aceptables para uso farmacéutico incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contra-ión de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) donde uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para el denominado *N*-óxido.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer propiedades de formación de unión metálica, quelante, compleja y, por lo tanto, pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Se pretende que tales derivados metálicos de los compuestos de fórmula (I) se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no se indican de manera explícita en la fórmula anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

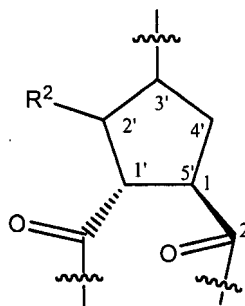
Según se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) poseen varios centros asimétricos. Para hacer referencia de modo más eficiente a cada uno de estos centros asimétricos, se usará el sistema de numeración, según se indica en la siguiente fórmula estructural.



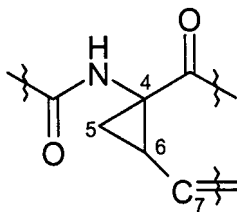
Los centros asimétricos se encuentran presentes en las posiciones 1, 4 y 6 del macrociclo, al igual que en el átomo de carbono 3' en el anillo de 5 miembros, átomo de carbono en la posición 2' donde el sustituyente R^2 es alquilo C_{1-6} y en la posición 1' del átomos de carbono, donde X es CH. Cada uno de estos centros asimétricos se puede presentar en su configuración R o S.

La estereoquímica en la posición 1, preferentemente, corresponde a aquella de una configuración de aminoácido L, es decir, aquel de la L-prolina.

Cuando X es CH, los 2 grupos carbonilo sustituidos en las posiciones 1' y 5' del anillo ciclopentano preferentemente se encuentran en una configuración trans. El sustituyente carbonilo en la posición 5', preferentemente se encuentra en esa configuración que corresponde a una configuración de L-prolina. Los grupos carbonilo sustituidos en las posiciones 1' y 5', preferentemente, son según se describen a continuación en la estructura de la siguiente fórmula.

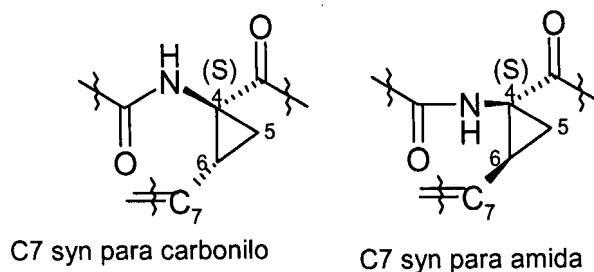
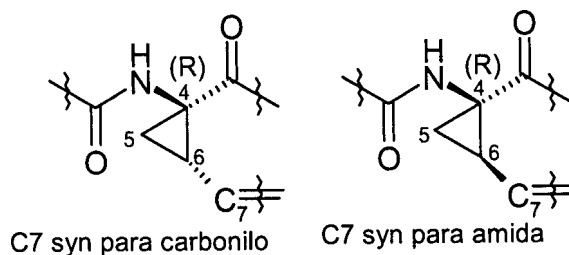


Los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo ciclopropilo, según se representa en el fragmento estructural a continuación:



donde C_7 representa el carbono en la posición 7 y los carbonos en la posición 4 y 6 son átomos de carbono asimétricos del anillo de ciclopropano.

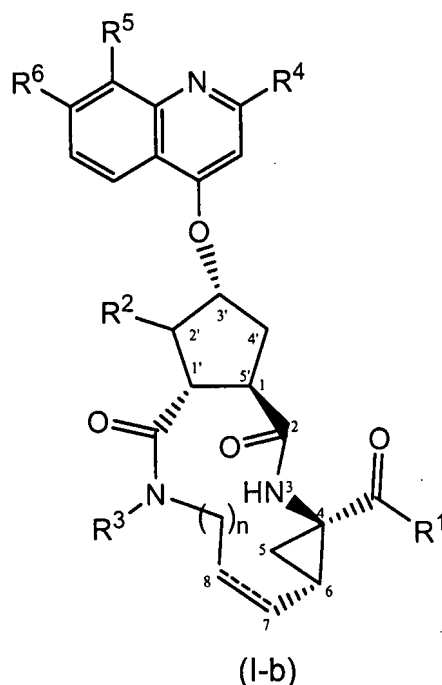
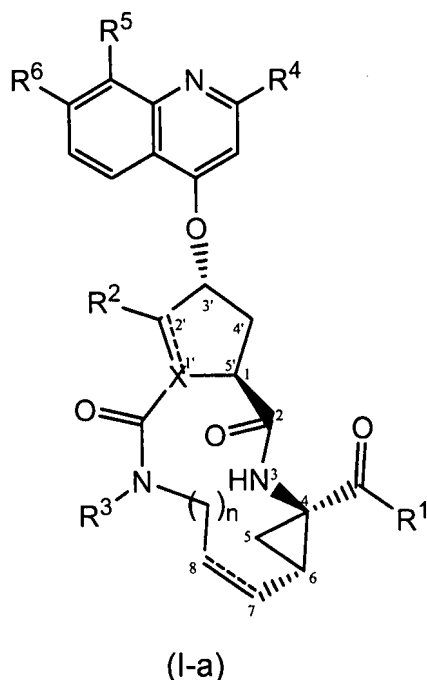
Sin importar otros posibles centros asimétricos en otros segmentos de los compuestos de fórmula (I), la presencia de estos dos centros asimétricos significa que los compuestos pueden existir como mezclas de diastereómeros, tales como los diastereómeros de los compuestos de fórmula (I) donde el carbono en la posición 7 se configura ya sea syn para el carbonilo o syn para la amida, según se muestra a continuación.



Una realización se refiere a compuestos de fórmula (I) donde el carbono en la posición 7 se configura syn para el carbonilo. Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) donde la configuración en el carbono en la posición 4 es R. Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los

cuales el carbono en la posición 7 se configura syn para el carbonilo y donde la configuración en el carbono en la posición 4 es R.

Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir también un residuo de prolina (cuando X es N) o un residuo ciclopentilo o ciclopentenilo (cuando X es CH o C). Se prefieren los compuestos de fórmula (I) donde el sustituyente en la posición (o 5') y el sustituyente en la posición 3' se encuentran en una configuración trans. Son de particular interés los compuestos de fórmula (I) donde la posición 1 posee la configuración correspondiente a L-prolina y el sustituyente en la posición 3' se encuentra en una configuración trans con respecto a la posición 1. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) poseen la estereoquímica según se indica en las estructuras de las fórmulas (I-a) y (I-b) a continuación:



Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o de fórmula (I-a) o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), donde se aplican una o más de las siguientes condiciones:

- (a) R^2 es hidrógeno;
- (b) X es nitrógeno;

(c) un doble enlace se encuentra presente entre átomos de carbono 7 y 8.

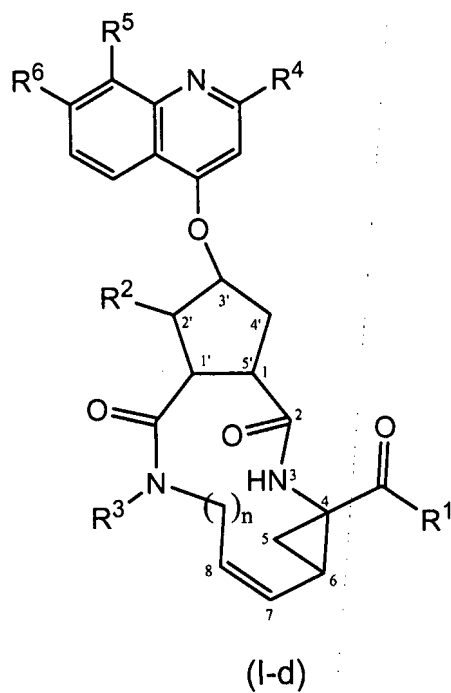
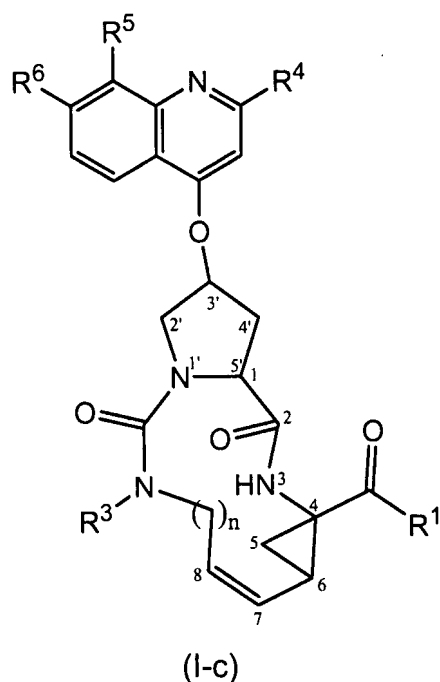
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o de las fórmulas (I-a), (I-b), o de cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), donde se aplican una o más de las siguientes condiciones:

(a) R^2 es hidrógeno;

(b) X es CH ;

(c) un doble enlace se encuentra presente entre átomos de carbono 7 y 8.

Los subgrupos especiales de compuestos de fórmula (I) son aquellos representados mediante las siguientes fórmulas estructurales:

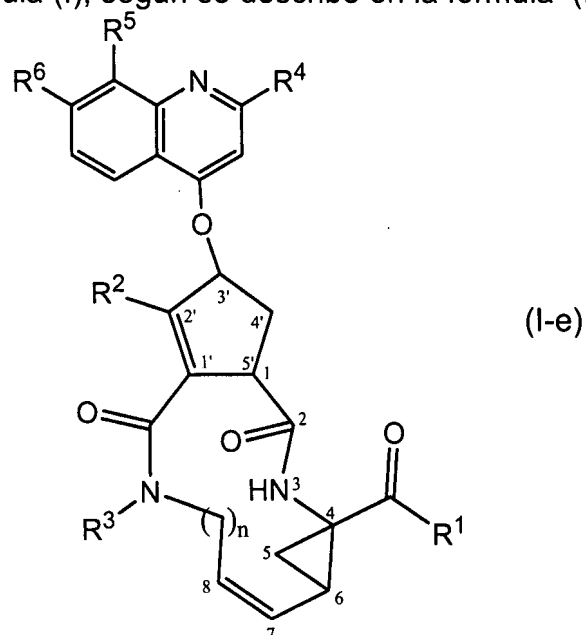


Entre los compuestos de fórmula (I-c) y (I-d), aquellos que poseen la configuración estereoquímica de los compuestos de fórmulas (I-a) y (I-b), respectivamente, son de particular interés.

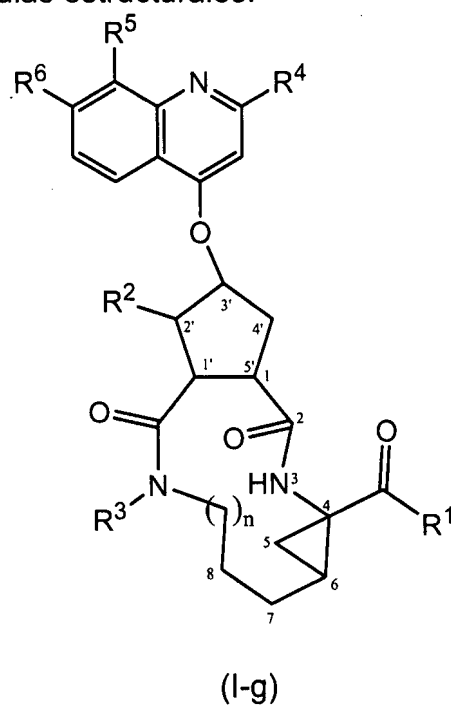
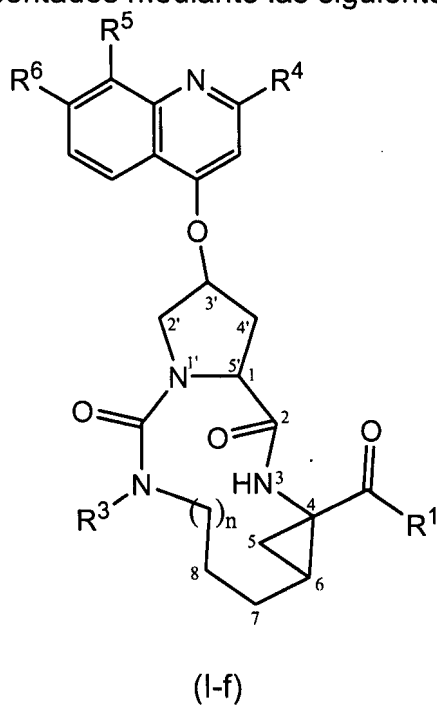
El enlace doble entre los átomos de carbono 7 y 8 en los compuestos de fórmula (I), o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), se pueden encontrar en una configuración *cis* o en una *trans*. Preferentemente, el enlace

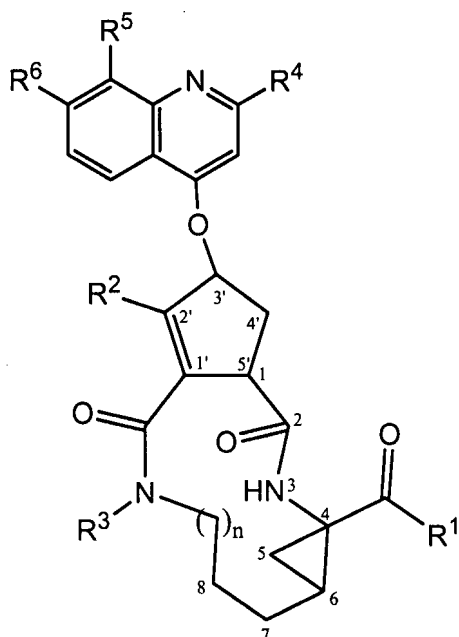
doble entre los átomos de carbono 7 y 8 se encuentra en una configuración *cis*, según se describe en las fórmulas (I-c) y (I-d).

Un enlace doble entre los átomos de carbono 1' y 2' se pueden encontrar presentes en los compuestos de fórmula (I), o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I), según se describe en la fórmula (I-e) a continuación.



Aún otro subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son aquellos representados mediante las siguientes fórmulas estructurales:





(I-h)

Entre los compuestos de fórmulas (I-f), (I-g) o (I-h), aquellos que poseen la configuración estereoquímica de los compuestos de fórmulas (I-a) y (I-b) son de particular interés.

En (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y (I-h), donde sea aplicable, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son según se especificó en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) que se especifica en la presente.

Se debe entender que se pretende que los subgrupos definidos anteriormente de compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), al igual que cualquier otro subgrupo definido en la presente, también comprendan cualquier N-óxido, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas isoméricas estereoquímicas de tales compuestos.

Cuando n es 2, el resto -CH₂- agrupado por "n" corresponde a etanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 3, el resto -CH₂- agrupado por "n" corresponde a propanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de

compuestos de fórmula (I). Cuando n es 4, el resto $-\text{CH}_2-$ agrupado por " n " corresponde a butanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 5, el resto $-\text{CH}_2-$ agrupado por " n " corresponde a pentanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Cuando n es 6, el resto $-\text{CH}_2-$ agrupado por " n " corresponde a hexanodiilo en los compuestos de fórmula (I) o en cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I). Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos donde n es 4 o 5.

Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), en los cuales

(a) R^1 es $-\text{OR}^7$, en especial donde R^7 es alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, o *ter*-butilo (o *t*.butilo) y más preferentemente donde R^7 es hidrógeno;

(b) R^1 es $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^8$, en especial donde R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_7 , o arilo, por ejemplo donde R^8 es metilo, ciclopropilo, o fenilo; o

(c) R^1 es $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^8$, en especial donde R^8 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con alquilo C_{1-6} , preferentemente donde R^8 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cualquiera de los cuales se sustituye por alquilo C_{1-4} , es decir por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *ter*-butilo, o isobutilo.

Además, las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^1 es $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^8$, en especial donde R^8 es ciclopropilo sustituido por alquilo C_{1-4} , es decir por metilo, etilo, propilo, o isopropilo.

Además, las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^1 es $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^8$, en especial donde R^8 es 1-metilciclopropilo.

Además, las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde

(a) R^2 es hidrógeno;

(b) R^2 es alquilo C_{1-6} , preferentemente metilo.

Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde

(a) X es N, C (X encontrándose unido mediante un enlace doble) o CH (X encontrándose unido mediante un enlace simple) y R^2 es hidrógeno;

(b) X es C (X encontrándose unido mediante un enlace doble) y R^2 es alquilo C_{1-6} , preferentemente metilo.

Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde

(a) R^3 es hidrógeno;

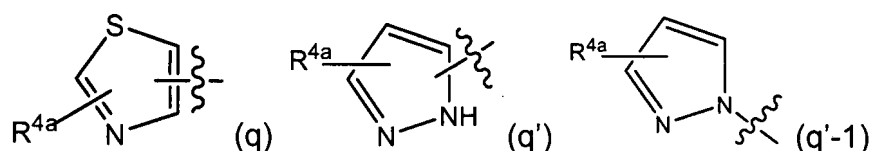
(b) R^3 es alquilo C_{1-6} ;

(c) R^3 es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} .

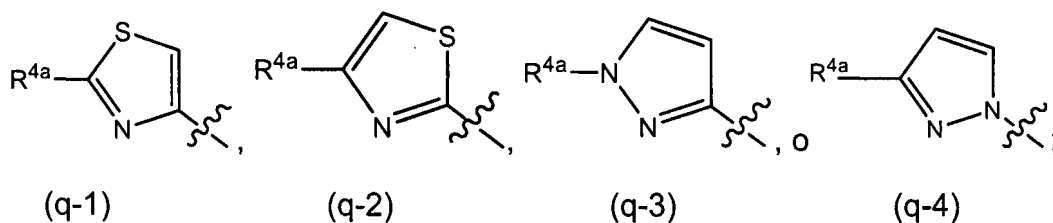
Las realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^3 es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , más preferentemente hidrógeno o metilo.

Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^4 es arilo o Het, cada uno independientemente, sustituido opcionalmente con cualquiera de los sustituyentes de Het o arilo mencionado en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I); o específicamente, dicho arilo o Het siendo cada uno de manera independiente sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , halo, amino, mono- o di-alquilamino C_{1-6} , pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} -piperazinilo; y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos radicales alquilo C_{1-6} .

Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^4 es un radical



o, en especial, donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



donde, cuando es posible un nitrógeno puede poseer un sustituyente R^{4a} o una unión al resto de la molécula; cada R^{4a} en cualquiera de los sustituyentes R^4 se puede seleccionar de aquellos mencionados como posibles sustituyentes sobre Het, según se especifica en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I);

más específicamente cada R^{4a} puede ser hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino, o mono- o di-alquilamino C_{1-6} , pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4-alquil C_{1-6} -piperazinilo; y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo se pueden sustituir opcionalmente por uno o dos radicales alquilo C_{1-6} ;

más específicamente cada R^{4a} es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino, o mono- o di-alquilamino C_{1-6} ;

y donde R^{4a} se sustituye en un átomo de nitrógeno, preferentemente es un carbono que contiene el sustituyente que se encuentra conectado al nitrógeno mediante un átomo de carbono o uno de sus átomos de carbono; y en el cual en esta instancia R^{4a} preferentemente es alquilo C_{1-6} .

Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^4 es fenilo o

piridilo (en especial 4-piridilo) que puede ser sustituido cada uno por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de aquellos mencionados para arilo en las definiciones de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de sus subgrupos. En especial, dicho fenilo o piridilo se sustituye por 1-3 (o por 1-2, o por uno) sustituyente o sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^5 es halo, o alquilo C_{1-6} , preferentemente metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, fluoro, cloro, o bromo. Incluyen polihalo-alquilo C_{1-6} .

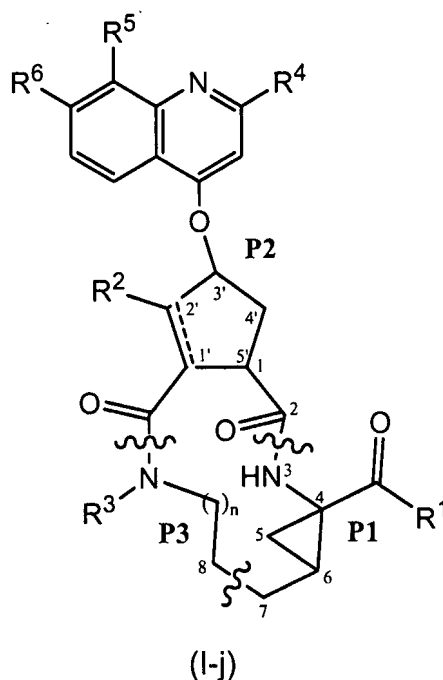
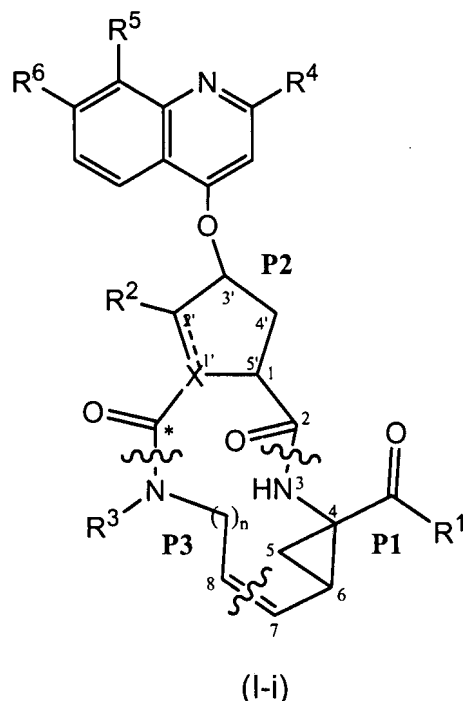
Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) donde R^6 es alcoxi C_{1-6} o di-alquilamino C_{1-6} ; preferentemente R^6 es metoxi o dimetilamino; más preferentemente R^6 es metoxi.

Los compuestos de fórmula (I) consisten en tres bloques de construcción P1, P2, P3. El bloque de construcción P1 además contiene una cola P1'. El grupo carbonilo marcado con un asterisco en el compuesto (I-c) abajo, puede ser parte de cualquiera del bloque de construcción P2 o del bloque de construcción P3. Debido a razones químicas, el bloque de construcción P2 de los compuestos de fórmula (I) donde X es C incorpora el grupo carbonilo unido a la posición 1'.

La unión de los bloques de construcción P1 con P2, P2 con P3 y P1 con P1' (cuando R^1 es $-NH-SO_2R^8$ o $-OR^7$) comprende formar un enlace amida. La unión de los bloques P1 y P3 comprende la formación del enlace doble. La unión de los bloques de construcción P1, P2 y P3 para preparar los compuestos (I-i) o (I-j) se puede llevar a cabo en cualquier secuencia dada. Uno de los pasos comprende la ciclación mediante los cuales se forma el macrociclo.

A continuación en la presente se representan los compuestos (I-i) que son compuestos de fórmula (I) donde los átomos de carbono C7 y C8 se encuentran

unidos por un enlace doble y los compuestos (I-j) que son compuestos de fórmula (I) donde átomos de carbono C7 y C8 se encuentran unidos por un enlace simple. Los compuestos de fórmula (I-j) se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I-I) mediante la reducción del doble enlace en el macrociclo.



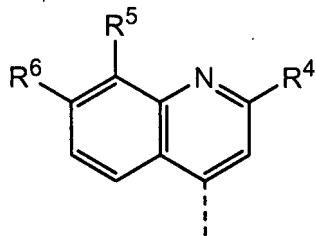
Se debe observar que en compuestos de fórmula (I-c), la formación del enlace de amida entre los bloques P2 y P3 se puede lograr en dos posiciones diferentes del fragmento de urea. Un primer enlace de amida comprende el nitrógeno del anillo de pirrolidina y el carbonilo adyacente (marcado con un asterisco). Una segunda formación de enlace de amida alternativa comprende la reacción de un carbonilo marcado con asterisco con un grupo -NHR^3 . Las dos formaciones de enlace de amida entre los bloques de construcción P2 y P3 son factibles.

Los procedimientos de síntesis descriptos a continuación en la presente pretenden ser aplicables también para los racematos, intermediarios estereoquímicamente puros o productos finales, o cualquier mezcla

43
59

estereoquímica. Los racematos o mezclas estereoquímicas se pueden separar en formas estereoisoméricas en cualquier etapa de los procedimientos de síntesis. En una realización, los intermediarios y productos finales poseen la estereoquímica que se especificó anteriormente en los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b).

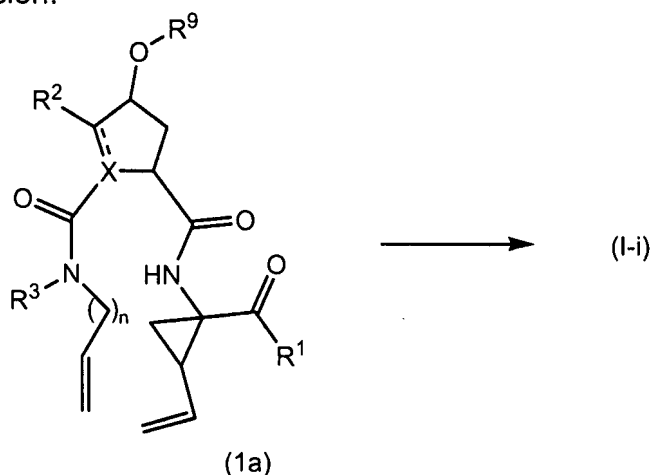
Para simplificar la representación estructural de los compuestos de fórmula (I) o los intermediarios, el grupo



se representa mediante R^9 y la línea punteada representa el enlace que une dicho grupo representado por R^9 para el resto de la molécula.

En una realización, los compuestos (I-i) se preparan primero formando los enlaces amida y posteriormente forman la unión del doble enlace entre P3 y P1 con la ciclación concomitante al macrociclo.

En una realización preferida, los compuestos (I) en los cuales el enlace entre C_7 y C_8 es un doble enlace, que son compuestos de fórmula (I-i), según se definió anteriormente, se pueden preparar según se indica en el siguiente esquema de reacción:



La formación del macrociclo se puede llevar a cabo mediante una reacción de metatesis de olefina en la presencia de un catalizador de metal adecuado, tal como por ejemplo el catalizador en base a Ru reportado por Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799; y Huang et al., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678; por ejemplo un catalizador de Hoveyda-Grubbs.

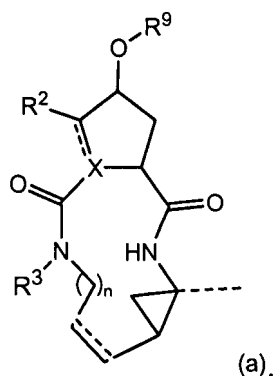
Se pueden usar los catalizadores de rutenio estables en aire tales como cloruro de bis(triciclohexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno rutenio (Neolyst M1[®]) o bicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-[(feniltio)metileno]rutenio (IV). Otros catalizadores que se pueden usar son los catalizadores de primera y segunda generación de Grubbs, es decir, benciliden-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio y (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)-(triciclohexilfosfina)rutenio, respectivamente. Son de particular interés los catalizadores de primera y segunda generación de Hoveyda-Grubbs, que son dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio(II) y 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio respectivamente. Asimismo, otros catalizadores que contienen otros metales de transición, tales como Mo, se pueden usar para esta reacción.

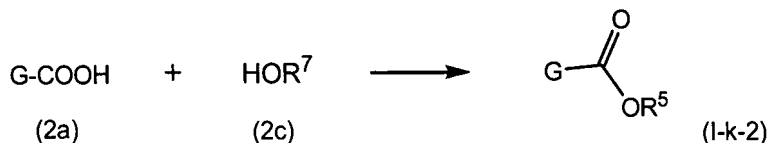
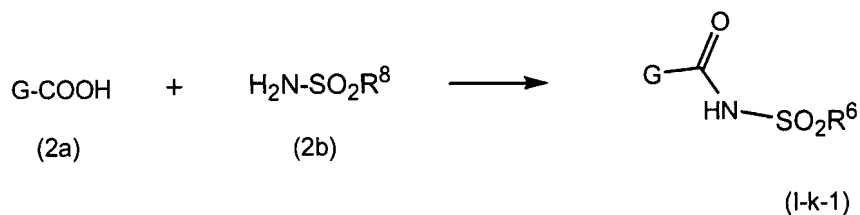
Las reacciones de metátesis se pueden llevar a cabo en un solvente adecuado tal como por ejemplo, éteres, por ejemplo THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, CHCl₃, 1,2-dicloroetano y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno. En una realización preferida, la reacción de metatesis se lleva a cabo en tolueno. Estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas incrementadas bajo atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) donde la unión entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir compuestos de fórmula (I-j), se pueden

preparar a partir de los compuestos de fórmula (I-i) mediante la reducción del doble enlace C7-C8 en los compuestos de fórmula (I-i). esta reducción se puede llevar a cabo mediante la hidrogenación catalítica con hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal noble, tal como, por ejemplo, Pt, Pd, Rh, Ru o níquel de Raney. Es de interés Rh en alúmina. La reacción de hidrogenación preferentemente se lleva a cabo en un solvente, tal como, por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol, o un éter tal como THF, o mezclas de los mismos. También se puede agregar agua a estos solventes y mezclas de solventes.

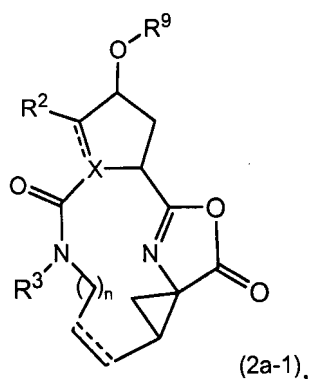
El grupo R^1 puede encontrarse conectado al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis, es decir, antes o después de la ciclación o antes o después de la ciclación y reducción, según lo descrito anteriormente en la presente. Los compuestos de fórmula (I), en los cuales R^1 representa $-NHSO_2R^8$, dichos compuestos siendo representados por la fórmula (I-k-1), se pueden preparar uniendo el grupo R^1 al P1 mediante la formación de un enlace amida entre ambos restos. De manera similar, los compuestos de fórmula (I), en los cuales R^1 representa $-OR^7$, es decir los compuestos (I-k-2), se pueden preparar mediante la unión del grupo R^1 a P1 mediante la formación de un enlace de éster. En una realización, los grupos $-OR^5$ se introducen en el último paso de la síntesis de los compuestos los compuestos (I) según se indica en los siguientes esquemas de reacción en los cuales G representa un grupo:





El intermediario (2a) se puede acoplar con la amina (2b) mediante una reacción de formación de amina tal como cualquiera de los procedimientos para la formación de un enlace amida descrito a continuación en la presente. En especial, (2a) se puede tratar con el agente de acoplamiento, por ejemplo *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), EEDQ, IIDQ, EDCI o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (disponible comercialmente como PyBOP®), en un solvente tal como éter, por ejemplo THF, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, cloroformo, dicloroetano y se puede hacer reaccionar con la sulfonamida deseada (2b), preferentemente después de la reacción (2a) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (2a) con (2b) preferentemente se llevan a cabo en la presencia de una base, por ejemplo una trialkilamina tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). El Intermediario (2a) también se pueden transformar en una forma activa, por ejemplo una forma activa de la fórmula general G-CO-Z, donde Z representa halo, o la parte restante de un éster activo, por ejemplo Z es un grupo arilo tal como fenoxi, p-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi y similares; o Z puede ser el resto de un anhídrido combinado. En una realización, G-CO-Z es un cloruro de ácido (G-CO-Cl) o un anhídrido de ácido mixto (G-CO-O-CO-R o G-CO-O-CO-OR, R en el último siendo, por ejemplo, alquilo C₁₋₄, tal como metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, t-butilo, i-butilo o bencilo). La forma activa G-CO-Z se hace reaccionar con la sulfonamida (2b).

La activación del ácido carboxílico en (2a) según se describe en las reacciones anteriores pueden conducir a una reacción de ciclación interna a una azalactona intermediaria de fórmula



donde X, R², R³, R⁹, n son según se especificó anteriormente y donde los centros estereogénicos pueden poseer la configuración estereoquímica según se especificó anteriormente, por ejemplo como en (I-a) o (I-b). Los intermediarios (2a-1) se pueden aislar de la mezcla de reacción, usando la metodología convencional y el intermediario aislado (2a-1) se hace reaccionar entonces con (2b), o la mezcla de reacción que contiene (2a-1) se puede hacer reaccionar además con (2b) sin el aislamiento de (2a-1). En una realización, donde ña reacción con el agente de acoplamiento se lleva a cabo en un solvente inmiscible en agua, la mezcla de reacción que contiene (2a-1) se puede lavar con agua o con agua levemente básica para remover todos los productos secundarios solubles en agua. La solución lavada obtenida de esa manera se puede hacer reaccionar entonces con (2b), sin pasos adicionales de purificación. El aislamiento de los intermediarios (2a-1), por otra parte, puede proporcionar ciertas ventajas en que el producto aislado, después de la purificación adicional opcional, se puede hacer reaccionar con (2b), dando lugar a menos productos secundarios y a un procesamiento más fácil de la reacción.

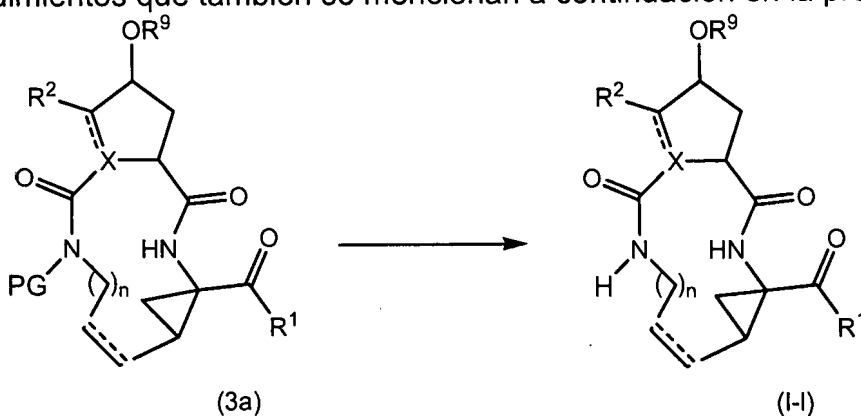
El intermediario (2a) se puede acoplar con el alcohol (2c) mediante una reacción de formación de éster. Por ejemplo, (2a) y (2c) se hacen reaccionar junto

118
64

con la remoción de agua, ya sea físicamente, por ejemplo, mediante la remoción azeotrópica de agua, o químicamente, mediante el uso de un agente deshidratante. El intermediario (2a) también se pueden convertir en una forma activa de G-CO-Z, tal como las formas activas mencionadas anteriormente y que posteriormente se hacen reaccionar con el alcohol (2c).

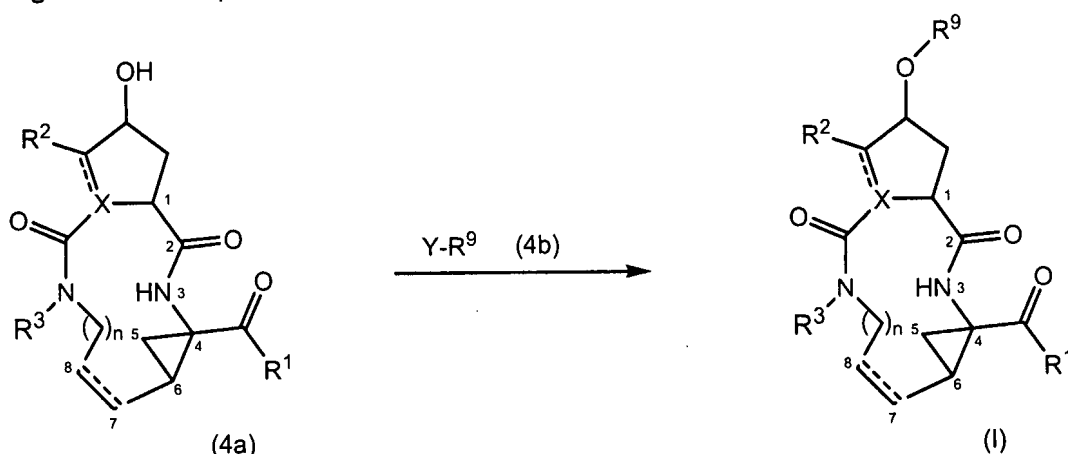
Las reacciones de formación de éster, preferentemente, se llevan a cabo en la presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino o carbonato de hidrógeno, por ejemplo sodio o carbonato de potasio hidrógeno, o una amina terciaria, tal como las aminas mencionadas en la presente en relación con las reacciones de formación de amida, en especial, una trialkilamina, por ejemplo trietilamina. Los solventes que se pueden usar en las reacciones que forman éster comprender éteres tales como THF; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano, CH_2Cl_2 ; hidrocarburos tales como tolueno; solventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, DMA; y los solventes similares.

Los compuestos de fórmula (I) donde R^3 es hidrógeno, dichos compuestos siendo representados mediante (I-I), también se pueden preparar mediante la remoción de un grupo protector PG, de un intermediario correspondiente protegido por nitrógeno (3a), como en el siguiente esquema de reacción. El grupo protector PG en especial es cualquier de los grupos protectores de nitrógeno mencionados a continuación en la presente y se pueden remover usando procedimientos que también se mencionan a continuación en la presente:



Los materiales de partida (3a) en la reacción anterior se puede preparar siguiendo los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero usando intermediarios donde el grupo R^3 es PG.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario (4a) con el intermediario (4b) según se indica en el siguiente esquema de reacción donde los diversos radicales poseen los significados especificados anteriormente:



Y en (4b) representa hidroxilo o un grupo saliente LG tal como haluro, por ejemplo bromuro o cloruro, o un grupo arilsulfonilo, por ejemplo mesilato, triflato o tosilato y similares.

En una realización, la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de O-arilación e Y representa un grupo saliente. Esta reacción se puede llevar cabo siguiendo los procedimientos descritos por E. M. Smith et al. (J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885). En especial, esta reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, preferentemente una base fuerte, en un solvente inerte de la reacción, por ejemplo uno de los solventes mencionados para la formación de un enlace de amida.

En una realización particular, el material de partida (4a) se hace reaccionar con (4b) en la presencia de una base que es lo suficientemente fuerte para reducir un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo, un alcali de hidruro de metal

alcalino tal como LiH o hidruro de sodio, o alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido o etóxido de sodio o potasio, *ter*-butóxido de potasio, en un solvente inerte de la reacción como un solvente aprótico dipolar, por ejemplo DMA, DMF y similares. El alcoholato resultante se hace reaccionar con un agente de arilación (4b), donde Y es un grupo saliente adecuado, se mencionó anteriormente. La conversión de (4a) a (I) usando este tipo de reacción de O-arilación no cambia la configuración estereoquímica en el carbono que posee el grupo hidroxilo.

De manera alternativa, la reacción de (4a) con (4b) también se puede llevar a cabo mediante una reacción de Mitsunobu reaction (Mitsunobu, 1981, Synthesis, January, 1-28; Rano et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706). Esta reacción comprende el tratamiento del intermediario (4a) con (4b) donde Y es hidroxilo, en la presencia de trifenilfosfina y un agente de activación tal como un azocarboxilato de dialquilo, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares. La reacción de Mitsunobu cambia la configuración estereoquímica en el carbono que posee el grupo hidroxilo.

De manera alternativa, para preparar los compuestos de fórmula (I), se forma primero un enlace de amida entre los bloques de construcción P2 y P1, seguido por el acoplamiento del bloque de construcción P3 al resto P1 en P1-P2 y la formación posterior del enlace de carbamato o éster entre P3 y el resto P2 en P2-P1-P3 con cierre del anillo simultáneo.

Aún otra metodología sintética alternativa es la formación de un enlace amida entre los bloques de construcción P2 y P3, seguido por el acoplamiento del bloque de construcción P1 al resto P3 en P3-P2 y una última formación de enlace de amida entre P1 y P2 en P1-P3-P2 con cierre del anillo simultáneo.

Los bloques de construcción P1 y P3 se pueden unir a una secuencia P1-P3. Si se desea, la unión del doble enlace P1 y P3 se puede reducir. La secuencia P1-P3 formada de esa manera, ya sea reducida o no, se puede acoplar al bloque de construcción P2 y formando de esa manera la secuencia P1-P3-P2, ciclada posteriormente, mediante la formación de un enlace de amida.

Los bloques de construcción P1 y P3 en cualquiera de los enfoques anteriores se pueden unir mediante la formación de dobles enlaces, por ejemplo, mediante la reacción de metátesis de olefina que se describe posteriormente en la presente o una reacción de tipo Wittig. Si se desea, el enlace doble formado de esa manera se puede reducir, de manera similar a la descrita anteriormente para la conversión de (I-i) a (I-j). El doble enlace también se puede reducir en una etapa posterior, es decir después de la adición de un tercer bloque de construcción o después de la formación del macrociclo. Los bloques de construcción P2 y P1 se encuentran unidos mediante la formación de enlace de amida y P3 y P2 se encuentran unidos mediante la formación de carbamato o de éster.

La cola P1' se puede encontrar unida mediante enlace al bloque de construcción P1 en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo antes o después del acoplamiento de los bloques de construcción P2 y P1; antes o después del acoplamiento del bloque de construcción P3 a P1; o antes o después del cierre del anillo.

Los bloques de construcción individuales se pueden preparar primero y posteriormente acoplarlos juntos o de una manera alternativa, los precursores de los bloques de construcción se pueden acoplar juntos y se pueden modificar en una etapa posterior a la composición molecular deseada.

Los grupos funcionales en cada uno de los bloques de construcción se pueden proteger para evitar las reacciones secundarias.

La formación de enlaces de amida se puede llevar a cabo usando procedimientos estándar, tales como aquellos usados para el acoplamiento de enlaces en la síntesis de péptidos. Esta última comprende el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de un reactivo con un grupo amino del otro reactivo para formar un enlace amida de unión. La formación del enlace amida se puede llevar a cabo haciendo reaccionar los materiales de partida en la presencia de un agente de acoplamiento convirtiendo el grupo funcional carboxilo en una forma activa, tal como un éster activo, anhídrido combinado o un cloruro o bromuro de ácido carboxilo. Las descripciones generales de tales reacciones de acoplamiento y los reactivos que se utilizan en las mismas se pueden encontrar en libros de textos generales sobre química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2nd rev. ed., Springer-Verlag, Berlin, Germany, (1993).

Ejemplos de reacciones de acoplamiento con la formación de enlace de amida incluye el método de la azida, el método del anhídrido mixto de ácido carbónico-carboxílico (cloroformiato de isobutilo), el método de la carbodiimida (díciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o una carbodiimida soluble en agua tal como *N*-etil-*N'*-[(3-dimetilamino)propil]carbodiimida), el método del éster activo (por ejemplo ésteres de *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, *N*-hidroxisuccínico imido y similares), el método K del reactivo de Woodward, el método del 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N'*-carbonildiimidazol), los métodos de reactivos fosforados o de oxidación-reducción. Algunos de estos métodos se pueden perfeccionar agregando catalizadores adecuados, por ejemplo en el método de la carbodiimida por agregado de 1-hidroxibenzotriazol, DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno), o 4-DMAP. Otros agentes de acoplamiento son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino) fosfonio, ya sea por sí mismo o en presencia de 1-hidrox-

93
69

benzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio, o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento se pueden llevar a cabo en cualquier solución (fase líquida) o fase sólida.

Una formación de enlace de amida preferida se lleva a cabo usando *N*-etiloxicarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o *N*-isobutiloxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). A diferencia del procedimiento del anhídrido clásico, EEDQ y IIDQ no requieren base ni temperaturas bajas de reacción. Típicamente, el procedimiento comprende hacer reaccionar cantidades equimolares de los componentes carboxilo y amina en un solvente orgánico (se puede utilizar una amplia variedad de solventes). Entonces, se agrega EEDQ o IIDQ en exceso y se permite que la mezcla se agite a temperatura ambiente.

Las reacciones de acoplamiento preferentemente se llevan a cabo en un solvente inerte, tal como hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo, solventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres tales como tetrahidrofurano (THF).

En muchas instancias, las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), *N*-metil-morfolino, *N*-metilpirrolidina, 4-DMAP o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). La temperatura de reacción puede oscilar entre 0°C y 50°C y el tiempo de reacción puede oscilar entre 15 min y 24 h.

Los grupos funcionales en los bloques de construcción que se encuentran unidos se pueden desproteger para evitar la formación de enlaces no deseados. Los grupos protectores apropiados que se pueden usar se enumeran por ejemplo en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New

York (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1987).

Los grupos carboxilo se pueden proteger como un éster que se puede escindir para dar ácido carboxílico. Los grupos protectores que se pueden usar incluyen 1) ésteres de alquilo tales como metilo, trimetilsililo y *ter*-butilo; 2) ésteres de arilalquilo tales como bencilo y bencilo sustituido; o 3) ésteres que se pueden escindir mediante una base moderada o medios reductores leves, tales como ésteres de tricloroetilo y fenacilo.

Los grupos amino se pueden proteger mediante una diversidad de grupos protectores, tales como:

- 1) grupos acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y *p*-toluensulfonilo;
- 2) grupos carbamato aromáticos, tales como benciloxycarbonilo (Cbz o Z) y benciloxycarbonilos sustituidos y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc);
- 3) grupos carbamato alifáticos tales como *ter*-butiloxycarbonilo (Boc), etoxycarbonilo, diisopropilmetoxi-carbonilo y aliloxycarbonilo;
- 4) grupos carbamato de alquilo cíclico, tales como ciclopentiloxycarbonilo y adamantiloxycarbonilo;
- 5) grupos alquilo, tales como trifenilmetilo, bencilo o bencilo sustituido tal como 4-metoxibenzilo;
- 6) trialquilsililo, tal como trimetilsililo o *t*.Bu dimetilsililo; y
- 7) grupos que contiene tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoílo. Los grupos protectores de amino de interés son Boc y Fmoc.

Preferentemente, el grupo amino protector se escinde antes del siguiente paso de acoplamiento. La remoción de los grupos N-protectores se puede llevar a cabo siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se usa un grupo Boc, los métodos de elección son el ácido trifluoroacético, puro o en diclorometano, o HCl en dioxano o en acetato de etilo. La sal de amonio

resultante se neutraliza entonces, ya sea antes del acoplamiento o en *situ* con soluciones básicas tales como buffers acuosos, o aminas terciarias en diclorometano o acetonitrilo o dimetilformamida. Cuando se usa el grupo Fmoc, los reactivos de elección son piperidina o piperidina sustituida en dimetilformamida, pero se puede usar cualquier amina secundaria. La desprotección se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, comúnmente alrededor de 15-25°C o 20-22°C.

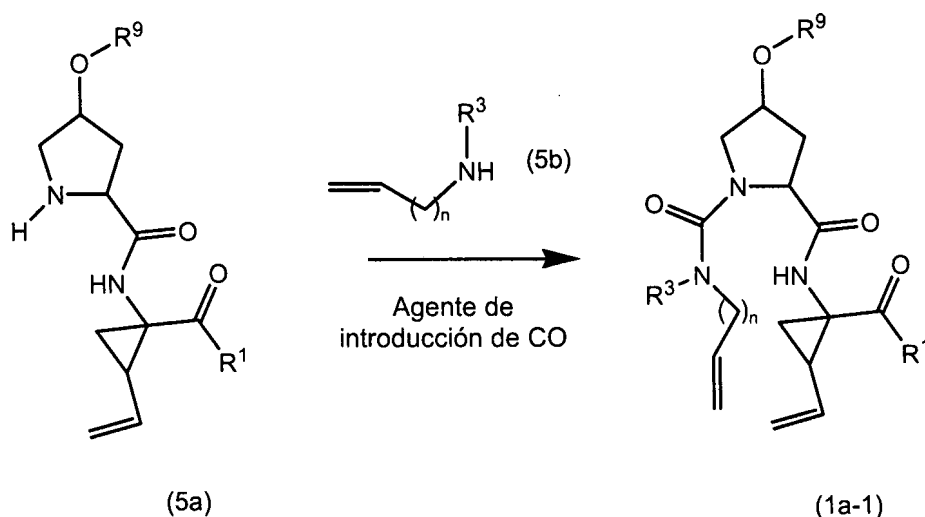
Otros grupos funcionales que pueden interferir en las reacciones de acoplamiento de los bloques de construcción también se pueden proteger. Por ejemplo, los grupos hidroxilo se pueden proteger como éteres de bencilo o bencilo sustituido, por ejemplo 4-metoxibencil éter, ésteres de benzoílo o de benzoílo sustituido, por ejemplo 4-nitrobenzoil éster, o con grupos trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo o *ter*-butildimetilsililo).

Otros grupos amino se pueden proteger por medio de los grupos protectores que se pueden escindir de manera selectiva. Por ejemplo, cuando se usa Boc como grupo α -amino protector, los siguientes grupos protectores de cadena lateral son adecuados: restos p-toluensulfonilo (tosilo) se pueden usar para proteger otros grupos amino; bencil (Bn) éteres se pueden usar para proteger grupos hidroxilo; y bencil ésteres se pueden usar para proteger otros grupos carboxilo. O cuando se elige Fmoc para la protección de α -amino, comúnmente son aceptables los grupos protectores a base de *ter*-butilo. Por ejemplo, se puede usar Boc para otros grupos amino; *ter*-butil éteres para grupos hidroxilo; y *ter*-butil ésteres para otros grupos carboxilo.

Cualquiera de los grupos protectores se pueden remover en cualquier etapa del procedimiento de síntesis, pero preferentemente, los grupos protectores de cualquiera de los grupos funcionales involucrados en los pasos de reacción se eliminan después de completar la preparación del macrociclo. La remoción de los

grupos protectores se puede llevar a cabo de cualquier manera determinada por la elección de los grupos protectores, cuyas maneras son conocidas para aquellas personas idóneas en la técnica.

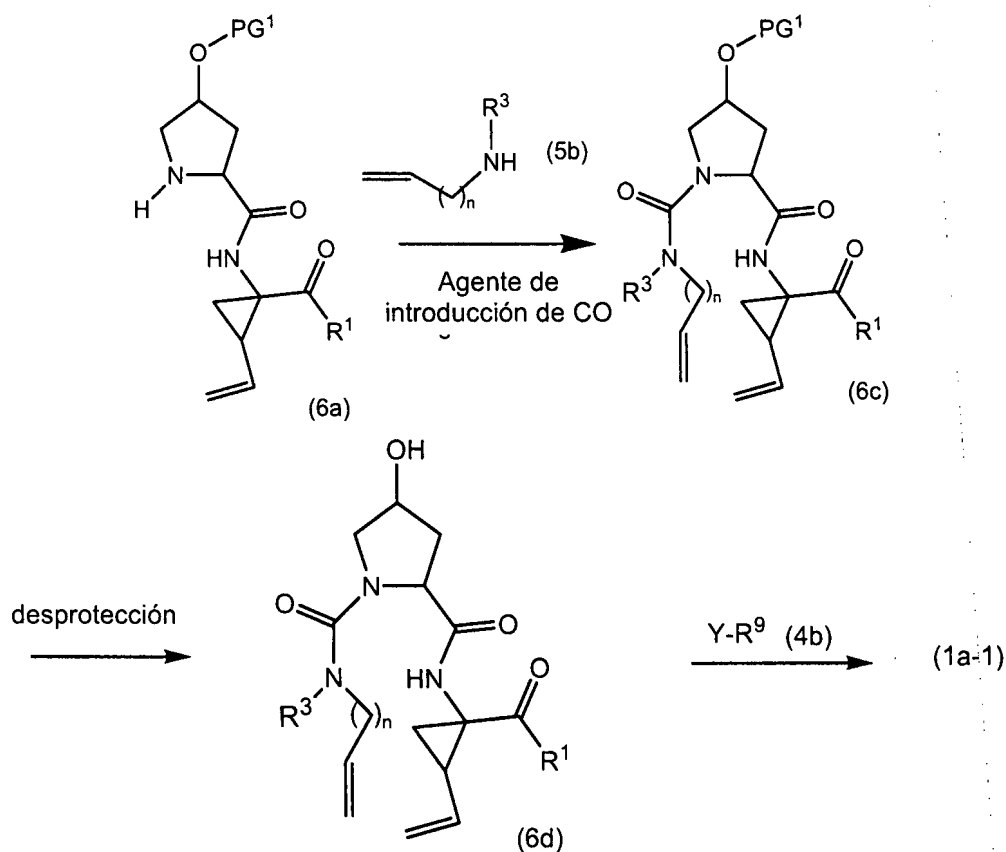
Los intermediarios de la fórmula (1a) donde X es N, dichos intermediarios siendo representados mediante la fórmula (1a-1), se pueden preparar a partir de los intermediarios (5a) que se hacen reaccionar con una alquenamina (5b) en la presencia de un agente de introducción de carbonilo según se indica en el siguiente esquema de reacción.



Los agentes de introducción de carbonilo (CO) incluyen fosgeno o derivados de fosgeno, tales como carbonilo diimidazol (CDI) y similares. En una realización (5a) se hace reaccionar con el agente de introducción de CO en la presencia de una base adecuada y un solvente, que pueden ser las bases y solventes usados en las reacciones de formación de amida, según se describió anteriormente. En una realización particular, la base es un hidrogenocarbonato, por ejemplo NaHCO_3 , o una amina terciaria, tal como trietilamina y similares, y el solvente es un éter o hidrocarburo halogenado, por ejemplo THF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 y similares. Luego, se agrega la amina (5b) obteniendo de esa manera intermediarios (1a-1) como en el esquema anterior. Una ruta alternativa que usa condiciones de reacción similares comprende, primero, hacer reaccionar el agente

de introducción de CO con la alquenamina (5b) y luego, hacer reaccionar el intermediario formado de esa manera con (5a).

Los intermediarios (1a-1), de manera alternativa, se pueden preparar de la siguiente manera:

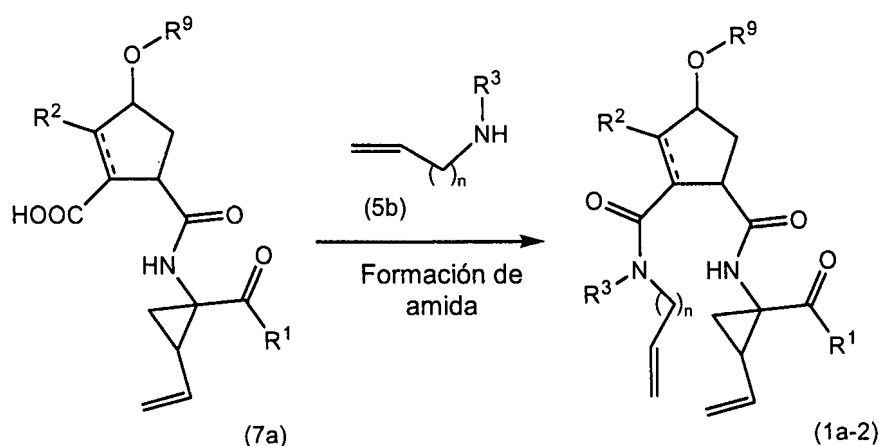


PG¹ es un grupo protector de O, que puede ser cualquiera de los grupos mencionados en la presente y, en especial, es un grupo benzoílo o benzoílo sustituido, tal como 4-nitrobenzoílo. En esta última instancia, este grupo se puede eliminar mediante la reacción con un hidróxido de metal alcalino (LiOH, NaOH, KOH), en especial donde PG¹ es 4-nitrobenzoílo, con LiOH, en un medio acuoso que comprende agua y un solvente orgánico soluble en agua, tal como alcohol (metanol, etanol) y THF.

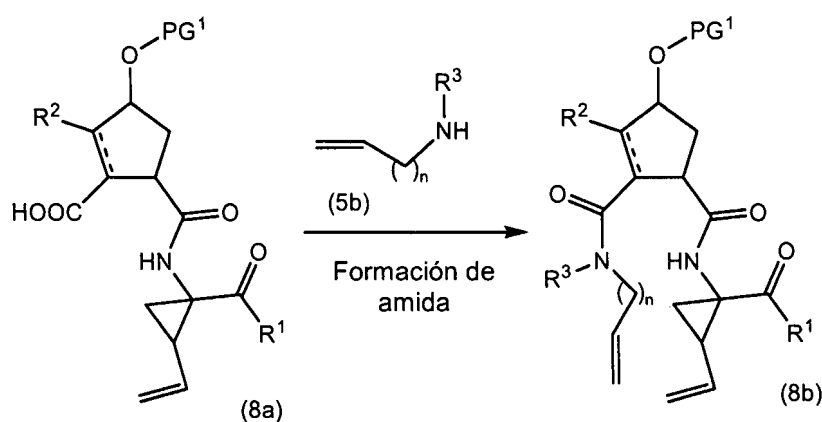
Los intermediarios (6a) se hacen reaccionar con (5b) en la presencia de un agente de introducción de carbonilo, similar según se describió anteriormente y esta reacción produce los intermediarios (6c). Estos se desprotegen, en especial,

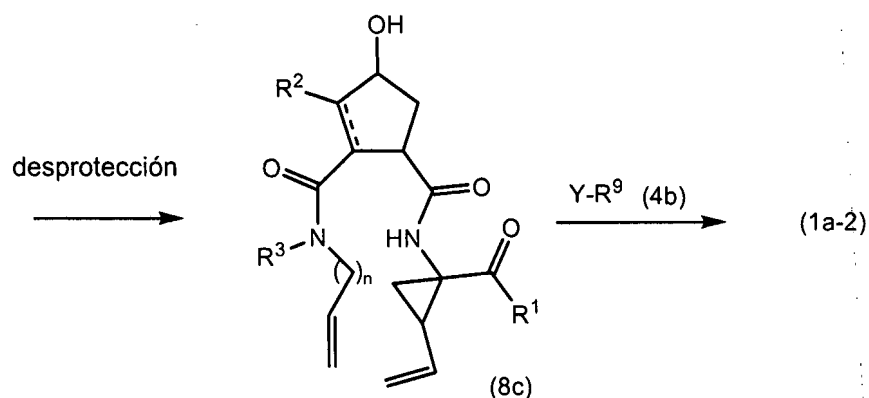
usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente. El alcohol resultante (6d) se hace reaccionar con intermediarios (4b), según se describió anteriormente para la reacción de (4a) con (4b) y esta reacción produce los intermediarios (1a-1).

Los intermediarios de la fórmula (1a) donde X es C, dichos intermediarios siendo representados mediante la fórmula (1a-2), se pueden preparar mediante una reacción de formación de amina partiendo de los intermediarios (7a) que se hacen reaccionar con una amina (5b), según se muestra en el siguiente esquema de reacción, usando las condiciones de reacción para preparar amidas, tales como aquellas descritas anteriormente.



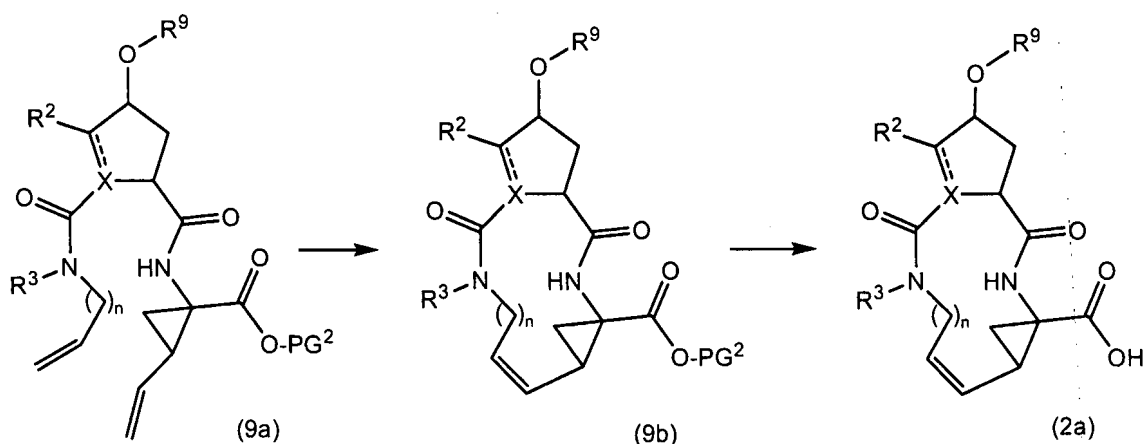
Los intermediarios (1a-1) se pueden preparar de manera alternativa, de la siguiente manera:





El PG¹ es un grupo protector-O, según se describió anteriormente. Se pueden usar las mismas condiciones de reacción, según se describió anteriormente; la formación de amida, según se describió anteriormente, la remoción de PG¹ como en la descripción de los grupos protectores y la introducción de R⁹, como en las reacciones de (4a) con los reactivos (4b).

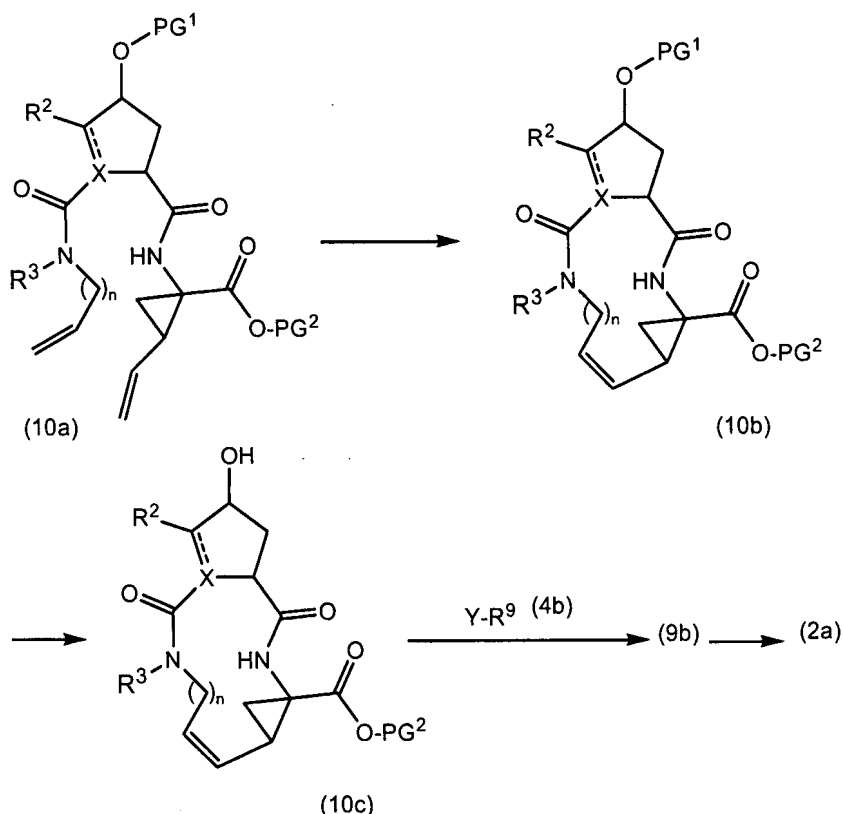
Los intermediarios de la fórmula (2a) se pueden preparar, ciclando primero la amida abierta (9a) a un éster macrocíclico (9b), que a su vez se transforma en (2a), de la siguiente manera:



PG² es un grupo protector carboxilo, por ejemplo uno de los grupos protectores de carboxilo mencionados anteriormente, en especial a alquilo C₁₋₄ o éster de bencilo, por ejemplo a metilo, etilo o t-butil éster. La reacción de (9a) a (9b) es una reacción de metatesis y se lleva a cabo según se describió anteriormente. El grupo PG² se remueve siguiendo los procedimientos que también se describieron anteriormente. Cuando PG¹ es un éster de alquilo C₁₋₄, se

remueve mediante hidrólisis alcalina, por ejemplo con NaOH o preferentemente LiOH, en un solvente acuoso, por ejemplo una mezcla de alcohol C₁₋₄ /agua. Un grupo bencilo se puede remover mediante hidrogenación catalítica.

En una síntesis alternativa, los intermediarios (2a) se pueden preparar de la siguiente manera:

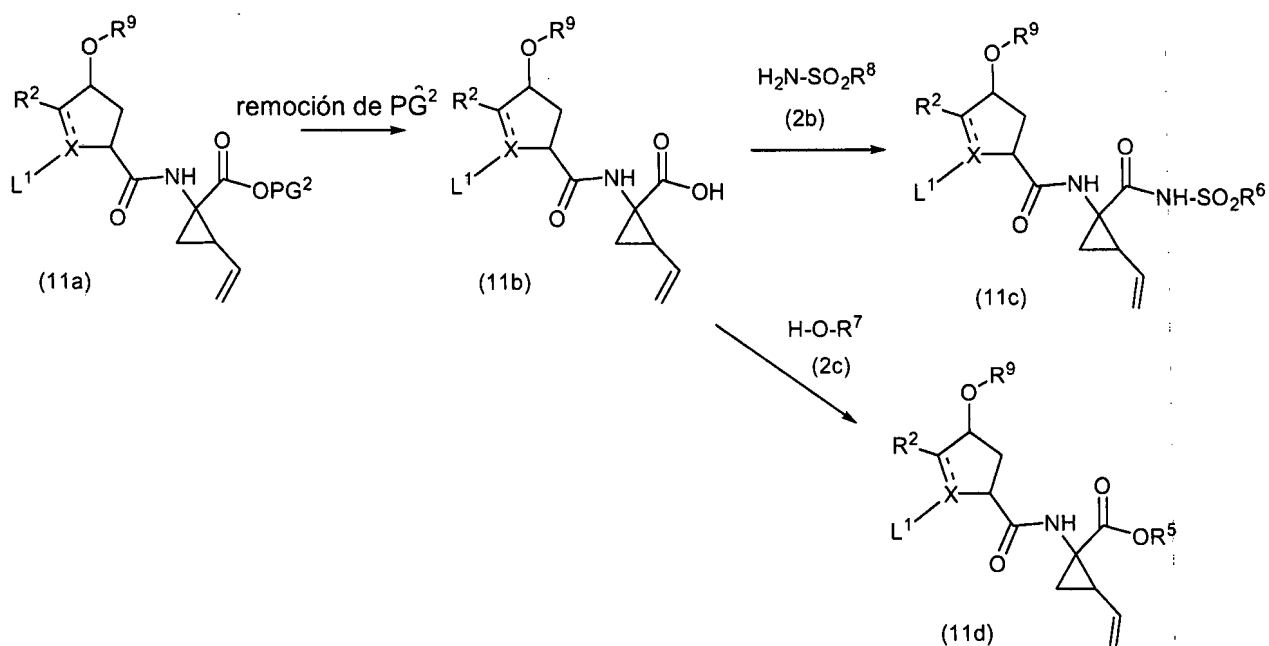


El grupo PG¹ se selecciona de manera que se puede escindir de manera selectiva con respecto a PG². PG² puede ser por ejemplo, ésteres de metilo o etilo, que se pueden eliminar mediante el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso, en cuyo caso PG¹, por ejemplo, es t.butilo o bencilo. PG² puede ser ésteres de t-butilo que se pueden remover en condiciones débilmente ácidas o PG¹ puede ser ésteres de bencilo que se pueden remover con ácido fuerte o mediante hidrogenación catalítica, en los últimos dos casos, PG¹ por ejemplo es un éster benzoico tal como un éster 4-nitrobenzoico.

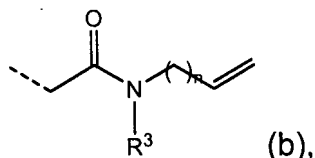
Primero, los intermediarios (10a) se ciclan a los ésteres macrocíclicos (10b), estos últimos se desprotegen mediante la remoción del grupo PG¹ a (10c),

que se hacen reaccionar con intermediarios (4b), seguido por la remoción del grupo protector de carboxilo PG^2 . La ciclación, desprotección de PG^1 y PG^2 y el acoplamiento con (4b) son según se describió anteriormente.

Los grupos R^1 grupos se pueden introducir en cualquier etapa de la síntesis, ya sea como el último paso, según se describió anteriormente, o con anterioridad, antes de la formación del macrociclo. En el siguiente esquema, se introducen los grupos R^1 siendo $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^8$ o $-\text{OR}^7$ (que son según se especificó anteriormente):



En el esquema anterior, PG^2 es según se definió anteriormente y L^1 es un grupo P3



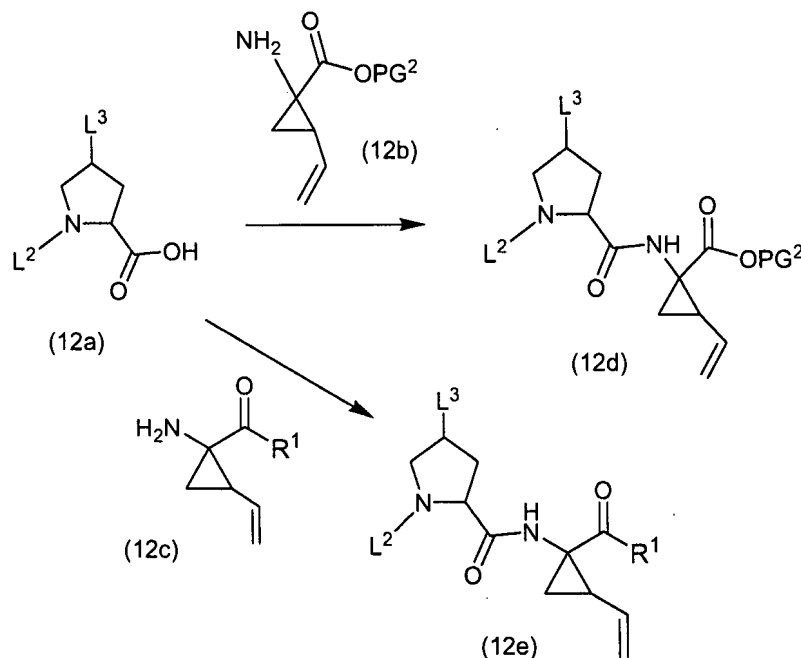
donde n y R^3 son según se definió anteriormente y donde X es N , L^1 también puede ser un grupo protector de nitrógeno (PG , según se definió anteriormente) y donde X es C , L^1 también puede ser un grupo $-\text{COOPG}^{2a}$, donde el grupo PG^{2a} es un grupo protector carboxilo similar como PG^2 , pero donde PG^{2a} se puede

escindir de manera selectiva con respecto a PG^2 . En una realización, PG^{2a} es t-butilo y PG^2 es metilo o etilo.

Los intermediarios (11c) y (11d) donde L^1 representa un grupo (b) corresponden a los intermediarios (1a) y se pueden procesar además según se especificó anteriormente.

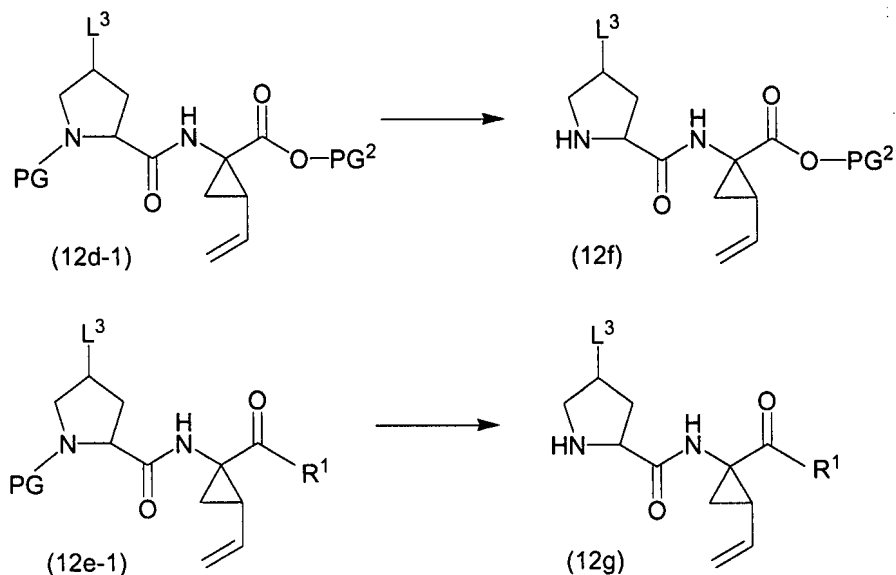
Acoplamiento de los bloques de construcción P1 y P2

Los bloques de construcción P1 y P2 se unen usando una reacción de formación de amida siguiendo los procedimientos que se describieron anteriormente. El bloque de construcción P1 puede poseer un grupo protector de carboxilo PG^2 (como en (12b)) o ya se puede encontrar unido al grupo $P1'$ (como en (12c)). L^2 es un grupo protector N (PG), o un grupo (b), según se especificó anteriormente. L^3 es hidroxilo, $-OPG^1$ o un grupo $-O-R^9$ según se especificó anteriormente. Cuando en cualquiera de los siguientes esquemas de reacción, L^3 es hidroxilo, antes de cada paso de reacción, se puede proteger como un grupo $-OPG^1$ y, si se desea, después se puede desproteger nuevamente para una función hidroxilo libre. De manera similar, según se describió anteriormente, la función hidroxilo se puede convertir en un grupo $-O-R^9$.



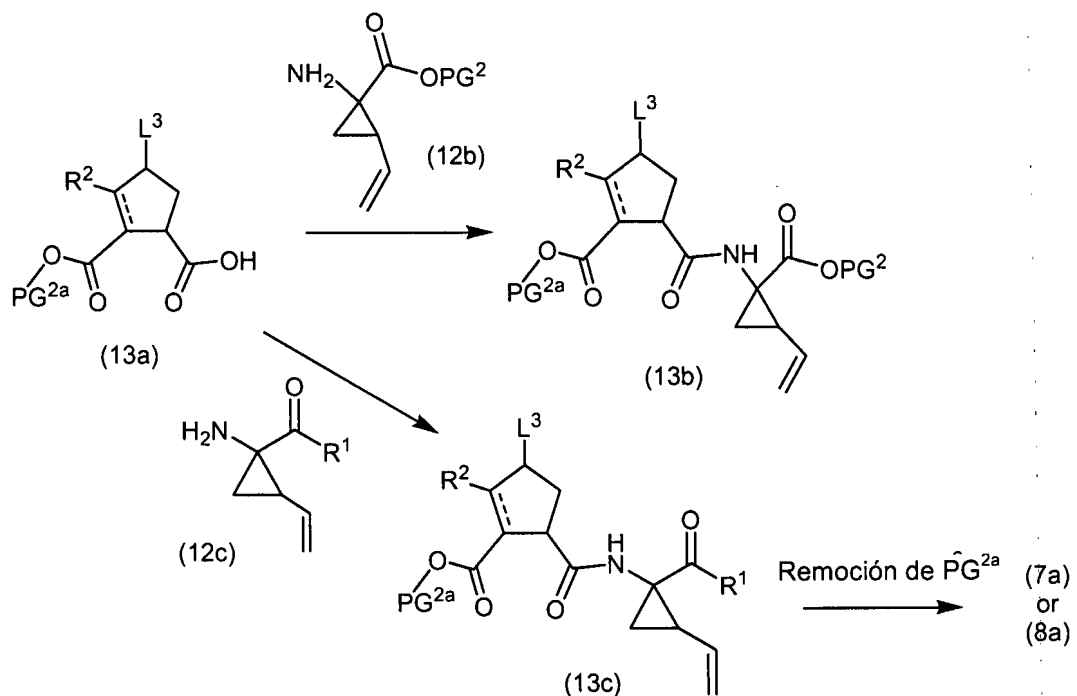
En el procedimiento del esquema anterior, un ciclopropil aminoácido amino (12b) o (12c) se acopla a la función ácida del bloque de construcción P2 (12a) con la formación de una unión de amida, siguiendo los procedimientos que se describieron anteriormente. Se obtuvieron los intermediarios (12d) o (12e), donde en estos últimos, L^2 es un grupo (b), los productos resultantes son secuencias de P3-P2-P1 que comprenden algunos de los intermediarios (11c) o (11d) en el esquema de reacción anterior. La remoción del grupo protector ácido en (12d), usando las condiciones apropiadas para el grupo protector usado, seguido por el acoplamiento con una amina $H_2N-SO_2R^8$ (2b) o con HOR^7 (2c), según se describió anteriormente, nuevamente da los intermediarios (12e), donde $-COR^1$ son grupos amida o éster. Cuando L^2 es un grupo N-protector, se puede remover dando los intermediarios (5a) o (6a). En una realización, PG en esta reacción es un grupo BOC y PG^2 es metilo o etilo. Cuando, adicionalmente L^3 es hidroxil, el material de partida (12a) es Boc-L-hidroxiprolina. En una realización particular, PG es BOC, PG^2 es metilo o etilo y L^3 es $-O-R^9$.

En una realización, L^2 es un grupo (b) y estas reacciones comprenden el acoplamiento de P1 a P2-P3, que produce los intermediarios (1a-1) o (1a) mencionados anteriormente. En otra realización, L^2 es un grupo protector N PG, que es según se especificó anteriormente y la reacción de acoplamiento produce intermediarios (12d-1) o (12e-1), de los cuales se puede eliminar el grupo PG, usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente, obteniendo los intermediarios (12-f) o respectivamente (12g), que comprende los intermediarios (5a) y (6a), según se especificó anteriormente:

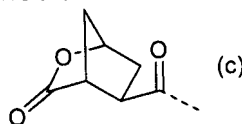


En una realización, el grupo L³ en los esquemas anteriores representa un grupo -O-PG¹ que se puede introducir en un material de partida (12a) donde L³ es hidroxilo. En esta instancia, PG¹ se selecciona de manera que se puede escindir de manera selectiva con respecto al grupo L² que es PG.

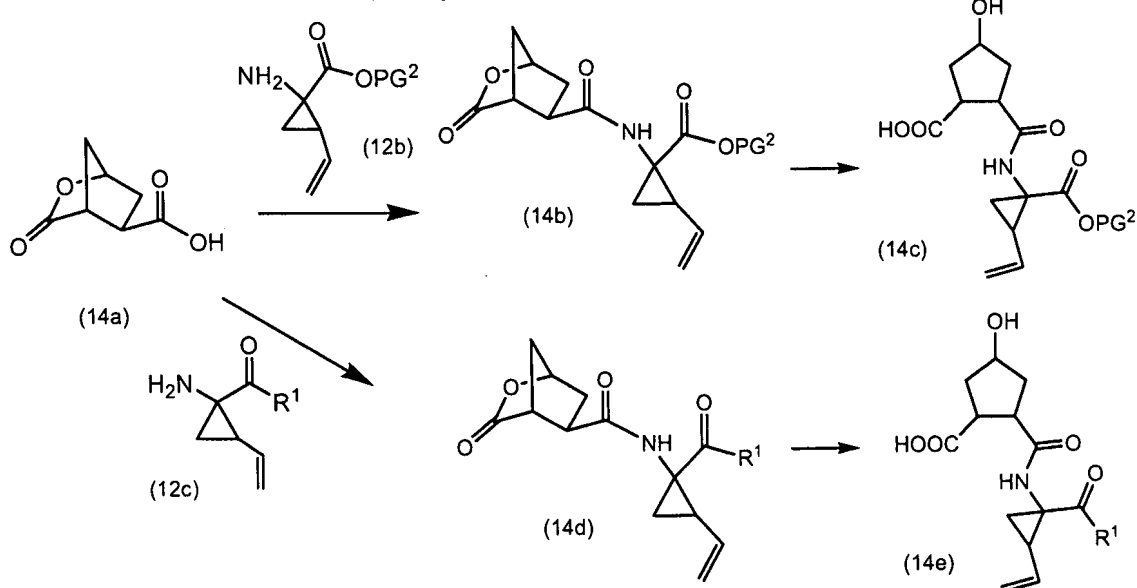
De manera similar, los bloques de construcción P2 donde X es C, que son derivados de ciclopentano o ciclopenteno, se pueden unir a los bloques de construcción P1, según se indica en el siguiente esquema donde R¹, R², L³ son según se especificó anteriormente y PG² y PG^{2a} son grupos protectores de carboxilo. PG^{2a} típicamente se selecciona de manera que se puede escindir de manera selectiva con respecto al grupo PG². la remoción del grupo PG^{2a} en (13c) da los intermediarios (7a) o (8a), que se pueden hacer reaccionar con (5b), según se describió anteriormente.



En una realización particular, donde X es C, R^2 es H y donde X y el R^2 que posee carbono se encuentran unidos por un enlace simple (P2 siendo un resto de ciclopentano), PG^{2a} y L^3 tomados juntos forman un enlace y el bloque de construcción P2 se representa mediante la fórmula:



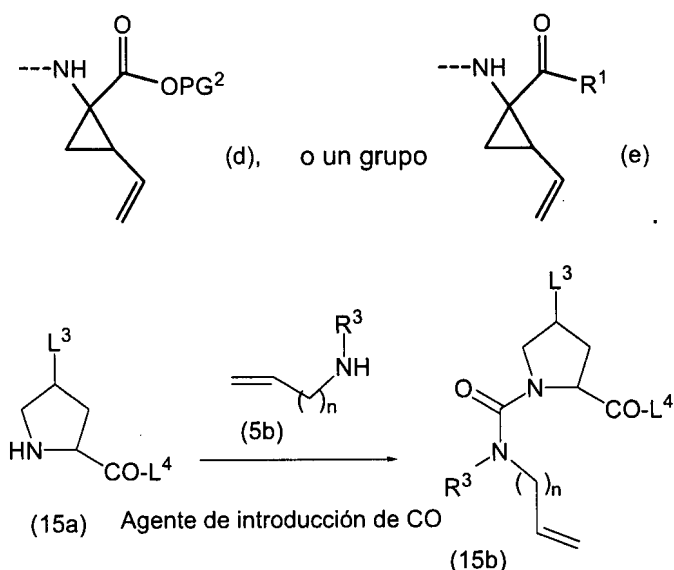
El ácido bicíclico (14a) se hace reaccionar con (12b) o (12c) similar, según se describió anteriormente para (14b) y (14c) respectivamente, donde la lactona se abre dando los intermediarios (14c) y (14e). Las lactonas se pueden abrir usando procedimientos de hidrólisis de éster, por ejemplo usando las condiciones de reacción que se describieron anteriormente para la remoción alcalina de un grupo PG^1 en (9b), en especial usando condiciones básicas, tales como un hidróxido de metal alcali, por ejemplo NaOH, KOH, en especial LiOH.



Los intermediarios (14c) y (14e) se pueden procesar adicionalmente, según se describe a continuación en la presente.

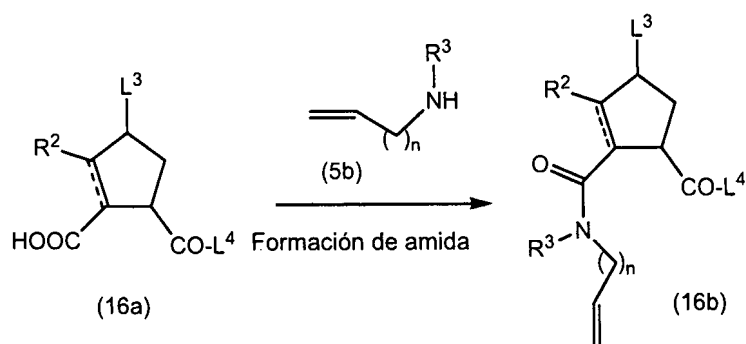
Acoplamiento de los bloques de construcción P3 y P2

Para los bloques de construcción P2 que poseen un resto de pirrolidina, los bloques de construcción P3 y P2 o P3 y P2-P1 se unen usando una reacción de formación de carbamato siguiendo los procedimientos que se describieron anteriormente para el acoplamiento de (5a) con (5b). Un procedimiento general para el acoplamiento de los bloques P2 que poseen un resto de pirrolidina se representa en el siguiente esquema de reacción donde L^3 es según se especificó anteriormente y L^4 es un grupo $-\text{O}-\text{PG}^2$, un grupo

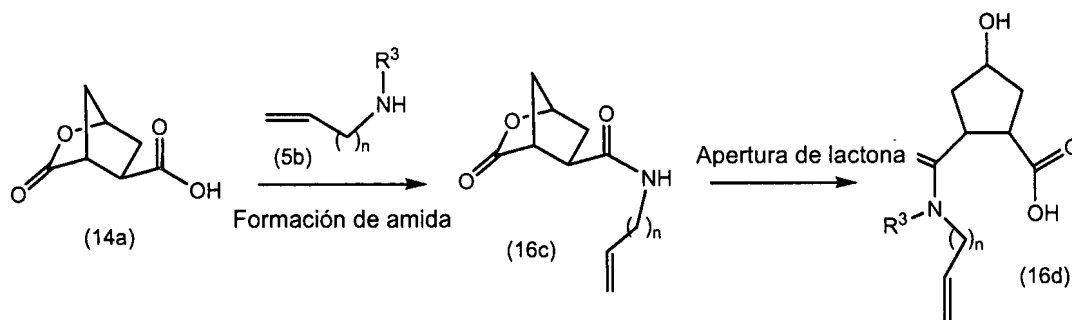


En una realización, L^4 en (15a) es un grupo $-\text{OPG}^2$, el grupo PG^2 puede eliminarse y el ácido resultante acoplarse con los ciclopropil aminoácidos (12a) o (12b), dando los intermediarios (12d) o (12e) donde L^2 es un radical (d) o (e).

Un procedimiento general para el acoplamiento de los bloques P3 con un bloque P2 o con un bloque P2-P1 donde el P2 es un ciclopentano o ciclopenteno se muestra en el siguiente esquema. L^3 y L^4 son según se especificó anteriormente.



En una realización particular, L^3 y L^4 tomados juntos pueden formar un puente de lactona como en (14a) y el acoplamiento de un bloque P3 con un bloque P2 es de la siguiente manera:



La lactona bicíclica (14a) se hace reaccionar con (5b) en una reacción de formación de amida a amida (16c) en la cual el puente de lactona se abre a (16d). Las condiciones de reacción para las reacciones de formación de amida y de apertura de lactona son según se describió anteriormente o a continuación en la presente. El intermediario (16d) a su vez se puede acoplar a un grupo P1, según se describió anteriormente.

Las reacciones en los esquemas anteriores se llevan a cabo usando los mismos procedimientos según se describió anteriormente para las reacciones de (5a), (7a) o (8a) con (5b) y, en especial, las reacciones anteriores donde L^4 es un grupo (d) o (e) corresponden a las reacciones de (5a), (7a) o (8a) con (5b), según se describió anteriormente.

Los bloques de construcción P1, P1', P2 y P3 usados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de intermediarios conocidos en la técnica. Una cantidad de dichas síntesis se describen a continuación en mayor detalle.

Los bloques individuales de construcción se pueden preparar primero y después acoplarlos juntos o de manera alternativa, los precursores de los bloques de construcción se pueden acoplar juntos y se pueden modificar en una etapa posterior para la composición molecular deseada.

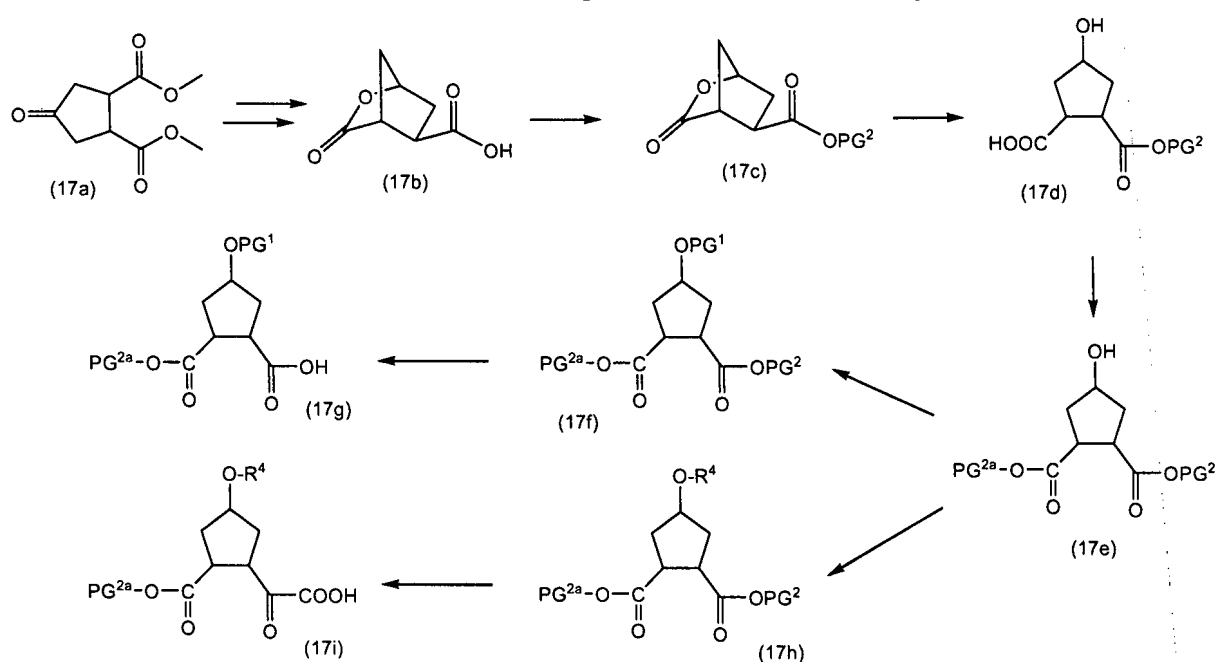
Los grupos funcionales en cada uno de los bloques de construcción se pueden proteger para evitar las reacciones secundarias.

Síntesis de los bloques de construcción P2

Los bloques de construcción P2 contienen cualquiera de un resto de pirrolidina, un ciclopentano o ciclopenteno sustituido por un grupo $-O-R^4$.

Los bloques de construcción P2 que contienen un resto de pirrolidina pueden ser derivados de hidroxiprolina disponible comercialmente.

La preparación de los bloques de construcción P2 que contienen un anillo ciclopentano se pueden llevar a cabo según se muestra en el siguiente esquema.



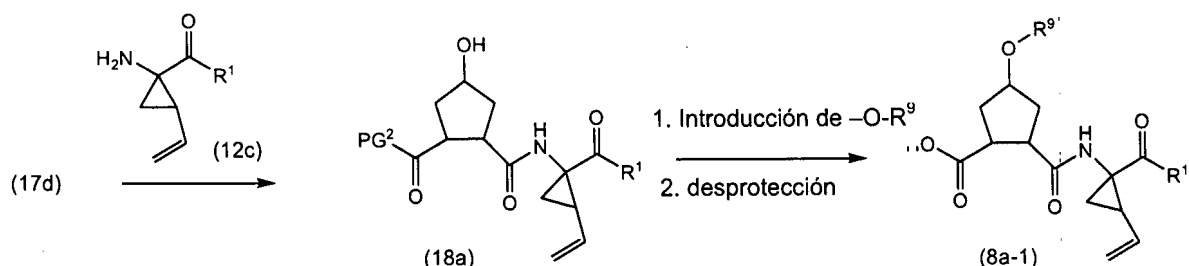
El ácido bicíclico (17b) se puede preparar, por ejemplo, a partir de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona (17a), según lo descrito por Rosenquist et al. en Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129. Un primer paso en este procedimiento comprende la reducción de un grupo ceto con un agente reductor como borohidruro de sodio en un solvente tal como metanol, seguido por la hidrólisis de los ésteres y finalmente el cierre anular para la lactona bicíclica (17b) usando procedimientos de formación de lactona, en especial mediante el uso de anhídrido acético en la presencia de una base débil, tal como piridina. El grupo funcional de ácido carboxílico en (17b) se puede proteger entonces mediante la introducción de un grupos protector de carboxilo adecuado, tal como un grupo

PG², que es según se especificó anteriormente, proporcionando de esa manera éster bicíclico (17c). El grupo PG² en especial es de ácido inestable, tal como un grupo t.butil y se introduce por ejemplo mediante el tratamiento con isobuteno en la presencia de un ácido de Lewis o con dicarbonato de di-*ter*-butilo en la presencia de una base tal como una amina terciaria, como dimetilaminopiridina o trietilamina en un solvente como diclorometano. La apertura de lactona (17c) usando las condiciones de reacción que se describieron anteriormente, en especial con hidróxido de litio, da el ácido (17d), que se puede usar además en reacciones de acoplamiento con los bloques de construcción P1. El ácido libre en (17d) también se puede proteger, preferentemente con un grupo protector ácido PG^{2a} que se puede escindir de manera selectiva con respecto a PG² y la función hidroxil se puede convertir en un grupo -OPG¹ o en un grupo -O-R⁹. Los productos obtenidos al remover el grupo PG² son los intermediarios (17g) y (17i) que corresponden a los intermediarios (13a) o (16a) especificados anteriormente.

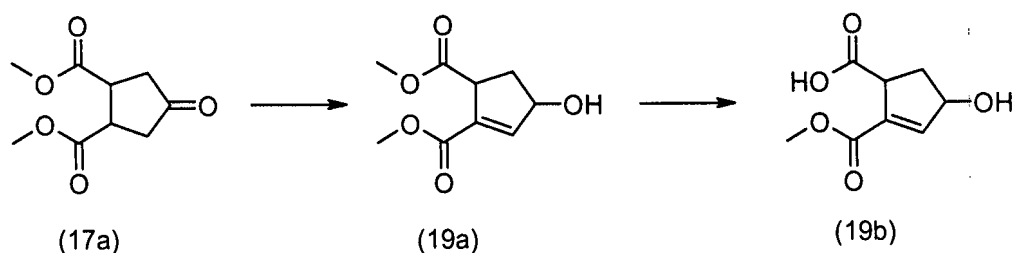
Los intermediarios con estereoquímica específica se pueden preparar por medio de resolver los intermediarios en la secuencia de reacción anterior. Por ejemplo, (17b) se puede resolver siguiendo lo que se resolvió siguiendo procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante la acción de la forma de sal con una base ópticamente activa o mediante cromatografía quiral y los estereoisómeros resultantes se pueden procesar también según se describió anteriormente. Los grupos OH y COOH en (17d) se encuentran en esta posición *cis*. Los análogos *trans* se pueden preparar mediante la inversión de la estereoquímica en el carbono que posee la función OH mediante el uso de reactivos específicos en las reacciones introduciendo OPG¹ o O-R⁹ que invierten la estereoquímica, tal como, por ejemplo, mediante la aplicación de una reacción de Mitsunobu.

21
82

En una realización, los intermediarios (17d) se acoplan a los bloques P1 (12b) o (12c), cuyas reacciones de acoplamiento corresponden al acoplamiento de (13a) o (16a) con los mismos bloques P1, usando las mismas condiciones. La posterior introducción de un sustituyente $-O-R^9$, según se describió anteriormente, seguido por la remoción del grupo de protección ácido PG^2 da los intermediarios (8a-1), que son una subclase de los intermediarios (7a), o una parte de los intermediarios (16a). Los productos de reacción de la remoción de PG^2 se pueden acoplar además al bloque de construcción P3. En una realización PG^2 en (17d) es t-butilo que se puede remover en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

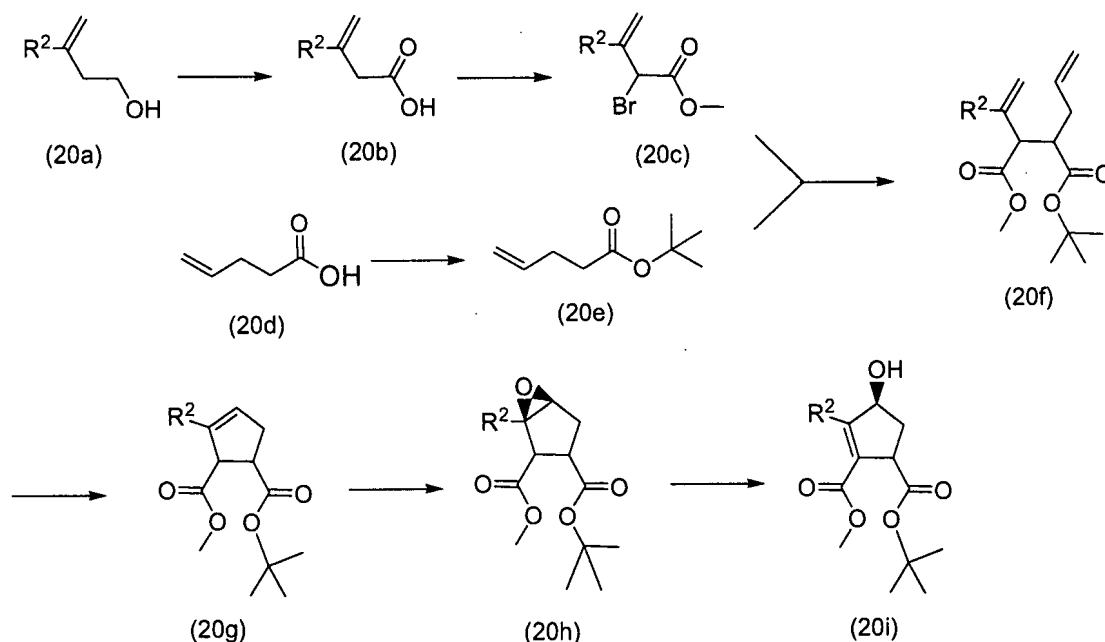


Un bloque de construcción P2 no saturado, es decir un anillo ciclopenteno se puede preparar según se ilustra en el esquema a continuación.



Una reacción de eliminación de bromación de 3,4-bis(metoxycarbonil)ciclopentanona (17a) según lo descrito por Dolby et al. en J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285 seguido por la reducción del grupo funcional ceto con un agente de reducción como borohidruro de sodio proporciona el ciclopentenol (19a). La hidrólisis de éster selectiva usando, por ejemplo, hidróxido de litio en un solvente como una mezcla de dioxano y agua, proporciona el ciclopentenol monoéster sustituido por hidroxilo (19b).

Un bloque de construcción P2 no saturado donde R^2 también puede ser diferente a hidrógeno, se puede preparar según se ilustra en el esquema a continuación.



La oxidación del 3-metil-3-buten-1-ol (20a) disponible comercialmente, en especial mediante un agente de oxidación como clorocromato de piridinio, da (20b), que se convierte en el éster de metilo correspondiente, por ejemplo, mediante el tratamiento con cloruro de acetilo en metanol, seguido por la reacción de bromación con bromo dando el bromo α -bromo éster (20c). Este último se puede condensar con el éster de alquenilo (20e), obtenido de (20d) mediante una reacción de formación de éster. El éster en (20e) preferentemente es un éster de t-butilo que se puede preparar a partir del correspondiente ácido disponible comercialmente (20d), por ejemplo, mediante el tratamiento con dicarbonato de di-*ter*-butilo en la presencia de una base como dimetilaminopiridina. El intermediario (20e) se trata con una base, tal como diisopropil amida de litio en un solvente como tetrahidrofurano y se hace reaccionar con (20c) para dar el éster de alquenilo (20f).

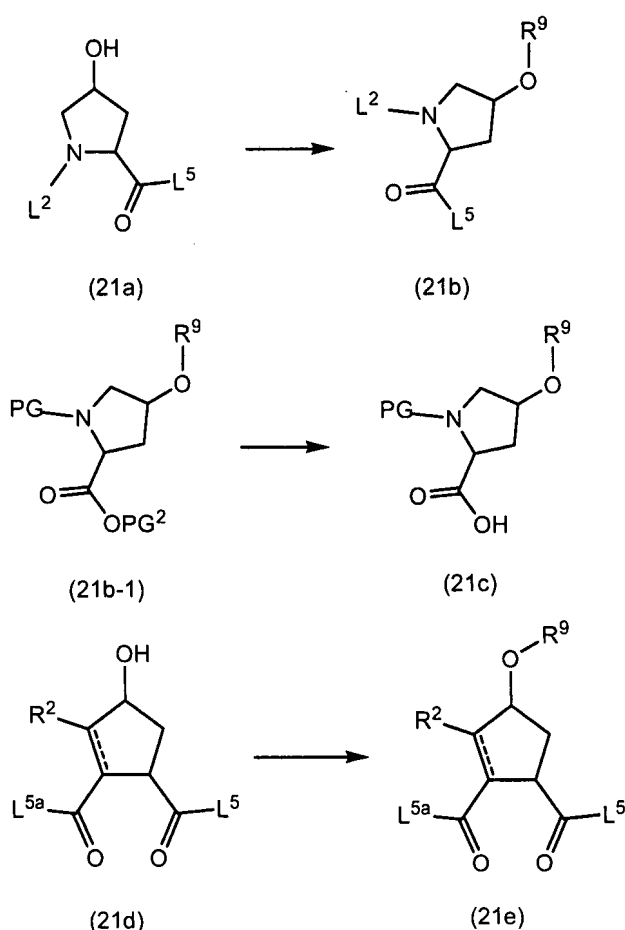
La ciclación de (20f) mediante una reacción de metátesis de olefina, que se lleva a cabo según se describió anteriormente, proporciona derivado de ciclopenteno (20g). La epoxidación estereoselectiva de (20g) se puede llevar a cabo usando el método de epoxidación asimétrica de Jacobsen para obtener el epóxido (20h). Por último, una reacción de apertura de epóxido en condiciones básicas, por ejemplo, mediante la adición de una base, en especial DBN (1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-eno), da el alcohol (20i). Opcionalmente, el doble enlace en el intermediario (20i) se puede reducir, por ejemplo mediante la hidrogenación catalítica usando un catalizador como paladio sobre carbono, dando el compuesto de ciclopentano correspondiente. El éster de t-butilo se puede remover al ácido correspondiente, que posteriormente se acopla a un bloque de construcción P1.

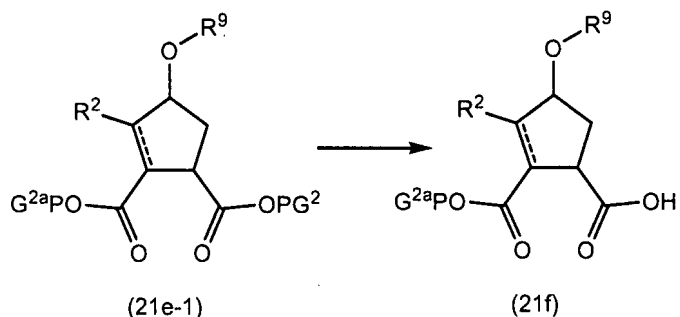
El grupo $-R^9$ se puede introducir en los anillos de pirrolidina, ciclopentano o ciclopenteno en cualquier etapa conveniente de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Un enfoque es introducir primero el grupo $-R^9$ a los anillos mencionados y posteriormente agregar los otros bloques de construcción deseados, es decir P1 (opcionalmente con la cola P1') y P3, seguido por la formación del macrociclo. Otro enfoque es acoplar los bloques de construcción P2, que no posee sustituyente $-O-R^9$, con cada P1 y P3 y agregar el grupo $-R^9$ ya sea antes o después de la formación del macrociclo. En este último procedimiento, los restos P2 poseen un grupo hidroxilo, que se puede proteger mediante un grupo protector PG¹.

Los grupos R^9 se pueden introducir en los bloques de construcción P2 por medio de hacer reaccionar los intermediarios sustituidos por hidroxilo (21a) o (21b) con los intermediarios (4b) similares, según se describió anteriormente para la síntesis de (I)a partir de (4a). Estas reacciones se representan en los siguientes esquemas, donde L^2 es según se especificó anteriormente y L^5 y L^{5a} independientemente entre sí, representan hidroxilo, un grupo protector de carboxilo

-OPG² o -OPG^{2a}, o L⁵ también puede representar un grupo P1 tal como un grupo (d) o (e), según se especificó anteriormente, o L^{5a} también puede representar un grupo P3 tal como un grupo (b) según se especificó anteriormente. Los grupos PG² y PG^{2a} son según se especificó anteriormente. Cuando los grupos L⁵ y L^{5a} son PG² o PG^{2a}, se seleccionan de manera que cada grupo se puede escindir de manera selectiva con respecto al otro. Por ejemplo, uno de L⁵ y L^{5a} puede ser un grupo metilo o etilo y el otro un grupo bencilo o t-butilo.

En una realización en (21a), L² es PG y L⁵ es -OPG² o en (21d), L^{5a} es -OPG² y L⁵ es -OPG² y los grupos PG² se remueven según se describió anteriormente.



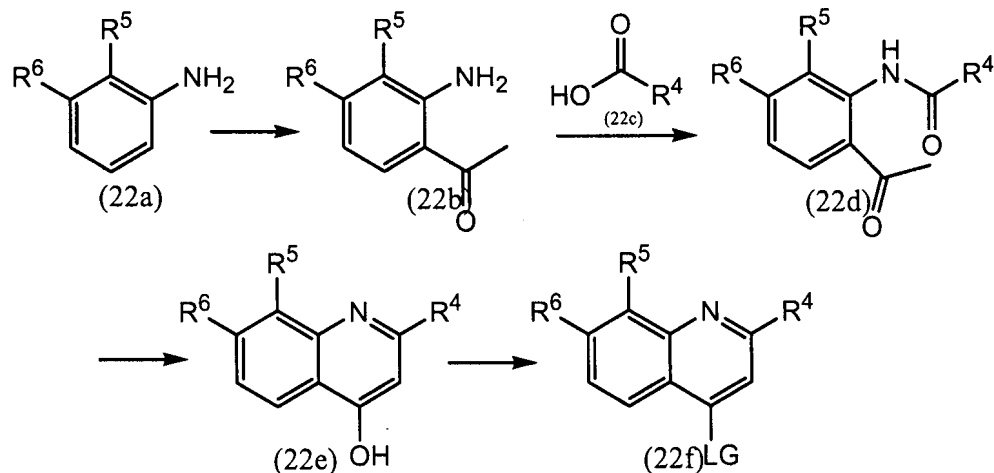


De manera alternativa, cuando se manipulan análogos de ciclopentano sustituidos por hidroxilo, el sustituyente de quinolina se puede introducir mediante una reacción de Mitsunobu similar haciendo reaccionar el grupo hidroxilo de un compuesto (2a') con el alcohol deseado (3b) en presencia de trifenilfosfina y de un agente de activación como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares.

En otra realización, el grupo L^2 es BOC, L^5 es hidroxilo y el material de partida (21a) es BOC-hidroxiprolina disponible comercialmente, o cualquier otra forma estereoisomérica de la misma, por ejemplo BOC-L-hidroxiprolina, en especial, el isómero trans de esta última. Cuando L^5 en (21b) es un grupo protector de carboxilo, se puede eliminar siguiendo los procedimientos que se describieron anteriormente para (21c). En aún otra realización, PG en (21b-1) es Boc y PG^2 es un éster de alquilo inferior, en especial un éster metilo o etilo. La hidrólisis de este último éster al ácido se puede llevar a cabo mediante procedimientos estándar, por ejemplo, la hidrólisis ácida con ácido clorhídrico en metanol o con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, en especial con LiOH. En otra realización, los análogos de ciclopentano o ciclopenteno sustituidos por hidroxilo (21d) se convierten en (21e), que, cuando L^5 y L^{5a} son $-OPG^2$ o $-OPG^{2a}$, se pueden convertir en los ácidos correspondientes (21f) mediante la remoción del grupo PG^2 . la remoción de PG^{2a} en (21e-1) conduce a intermediarios similares.

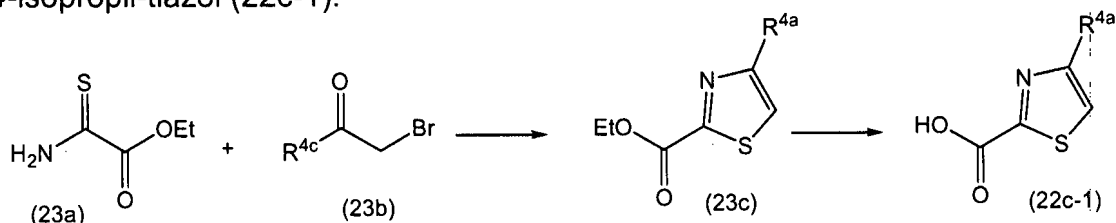
Los intermediarios Y- R^9 (4b) se pueden preparar siguiente métodos conocidos en la técnica usando materiales de partida conocidos. Una cantidad de

rutas de síntesis para tales intermediarios será descrita en lo sucesivo en mayor detalle. Por ejemplo, la preparación de las quinolinas del intermediario mencionadas anteriormente, se muestra a continuación en el siguiente esquema.



La acilación Friedel-Craft de una anilina sustituida adecuada (22a), disponible ya sea comercialmente o mediante procedimientos conocidos en la técnica, usando un agente de acilación tal como cloruro de acetilo o similares en la presencia de uno o más ácidos de Lewis, tal como tricloruro de boro y tricloruro de aluminio en un solvente como diclorometano proporciona (22b). El acoplamiento de (22b) con un ácido carboxílico (22c), preferentemente en condiciones básicas, tales como en piridina, en la presencia de un agente de activación para el grupo carboxilato, por ejemplo POCl₃, seguido por el cierre de anillo y la deshidratación en condiciones básicas como *ter*-butóxido de potasio en *ter*-butanol da derivado de quinolina (22e). Este último se puede convertir en (22f) donde LG es un grupo saliente, por ejemplo mediante la reacción de (22e) con un agente de halogenación, por ejemplo cloruro de fosforilo o similares, o con un cloruro de arilsulfonilo, por ejemplo con cloruro de tosilo. El derivado de quinolina (22e) se puede acoplar en una reacción de Mitsunobu a un alcohol, según se describió anteriormente, o la quinolina (22f) se puede hacer reaccionar con (1a) en una reacción de O-arilación, según se describió anteriormente.

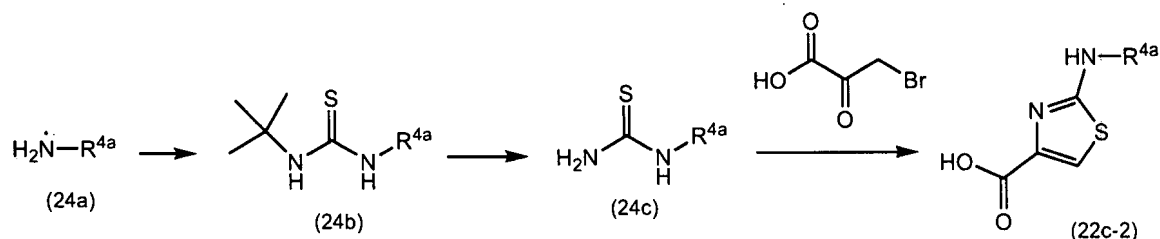
Una variedad de ácidos carboxílicos con la estructura general (22c) se puede usar en la síntesis anterior. Estos ácidos se encuentran disponibles, ya sea comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Se muestra un ejemplo de la preparación derivados de 2-(sustituido)aminocarboxi-aminotiazol (23a-1), siguiendo el procedimiento descrito por Berdikhina et al. en Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) (1991), 427-433, en el siguiente esquema de reacción que ilustra la preparación de 2-carboxi-4-isopropil-tiazol (22c-1):



Se hace reaccionar tiooxamato de etilo (23a) con la β-bromocetona (23b) para formar el éster tiazolilo del ácido carboxílico (23c), que se hidroliza al ácido correspondiente (25c-1). El etil éster en estos intermediarios se puede reemplazar por los grupos protectores carboxilo PG², según se definió anteriormente. En el esquema anterior, R^{4a} es según se definió anteriormente y en especial es alquilo C₁₋₄, más en especial, i-propilo.

La bromocetona (23b) se puede preparar a partir de 3-metil-butan-2-ona (MIK) con un agente sililante (tal como TMSCl) en la presencia de una base adecuada (en especial LiHMDS) y bromo.

La síntesis de otros ácidos carboxílicos (22c), en especial, de ácidos tiazol carboxílico amino sustituidos (25a-2) se ilustra a continuación en la presente:

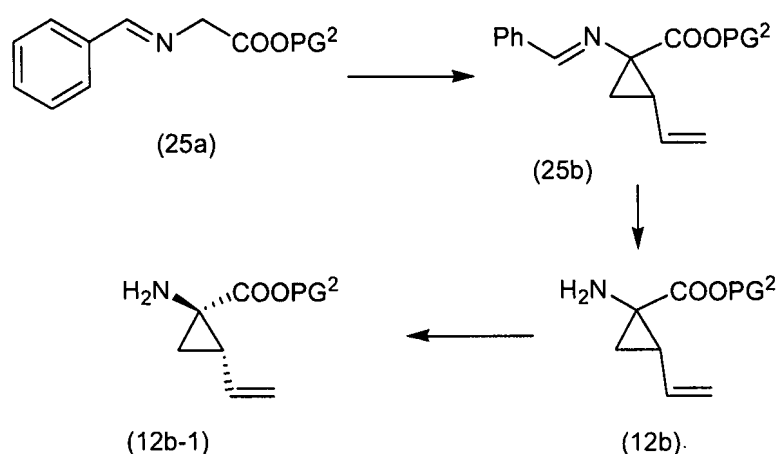


La tiourea (24c) con varios sustituyentes R^{4a} , que, en especial, son alquilo C_{1-6} , se puede formar mediante la reacción de la amina apropiada (24a) con *ter*-butilisotiocianato en la presencia de una base como diisopropiletilamina en un solvente como diclorometano seguido por la remoción del grupo *ter*-butilo en condiciones ácidas. La posterior condensación del derivado de tiourea (24c) con ácido 3-bromopirúvico proporciona el tiazol ácido carboxílico (22c-2).

Síntesis de los bloques de construcción P1

El ciclopropanaminoácido usado en la preparación del fragmento P1 se encuentra disponible comercialmente o se puede preparar usando procedimientos conocidos en la técnica.

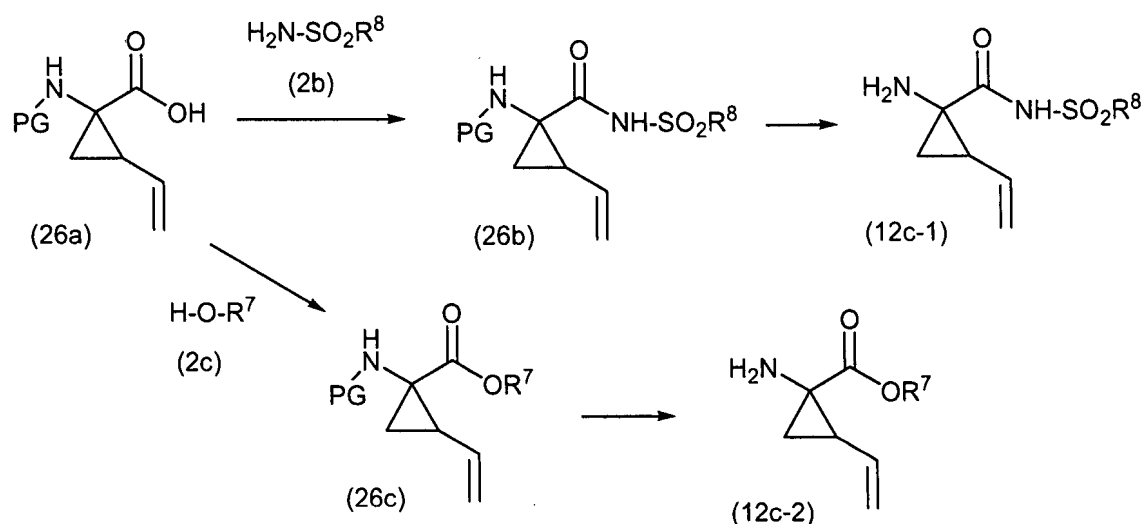
En especial, el etil éster amino-vinil-ciclopropilo (12b) se puede obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 00/09543 o según se ilustra en el siguiente esquema, donde PG^2 es un grupo protector carboxilo según se especificó anteriormente:



El tratamiento de imina (25a) disponible en el mercado o que se puede obtener fácilmente con 1,4-dihalobuteno en presencia de una base produce (25b), que después de la hidrólisis da ciclopropil aminoácido (12b), que posee el sustituyente alilo *syn* para el grupo carboxilo. La resolución de la mezcla enantiomérica (12b) produce (12b-1). La resolución se lleva a cabo usando procedimientos conocidos en la técnica tal como separación enzimática;

cristalización con un ácido quiral; o derivación química; o mediante cromatografía quiral en columna. Los intermediarios (12b) o (12b-1) may se pueden acoplar a los derivados P2 apropiados según se describió anteriormente.

Los bloques de construcción P1 para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) donde R^1 es $-OR^7$ o $-NH-SO_2R^8$ se pueden preparar haciendo reaccionar los aminoácidos (23a) con el alcohol apropiado o amina, respectivamente, en condiciones estándar para la formación de éster o amida. Los ciclopropil aminoácidos (23a) se preparan introduciendo un grupo protector N PG y removiendo PG^2 y los aminoácidos (a) se convierten en las amidas (12c-1) o ésteres (12c-2), que son subgrupos de los intermediarios (12c), según se indica en el siguiente esquema de reacción, donde PG es según se especificó anteriormente.



La reacción de (26a) con amina (2b) es un procedimiento de formación de amina. La reacción similar con (2c) es una reacción de formación de éster. Ambas se pueden llevar a cabo siguiendo los procedimientos que se describieron anteriormente. Esta reacción da los intermediarios (26b) o (26c) de los cuales se remueve el grupo amino protector mediante métodos estándar tales como aquellos que se describieron anteriormente. Esto a su vez, produce el intermediario deseado (12c-1). Los materiales de partida (26a) se puede preparar

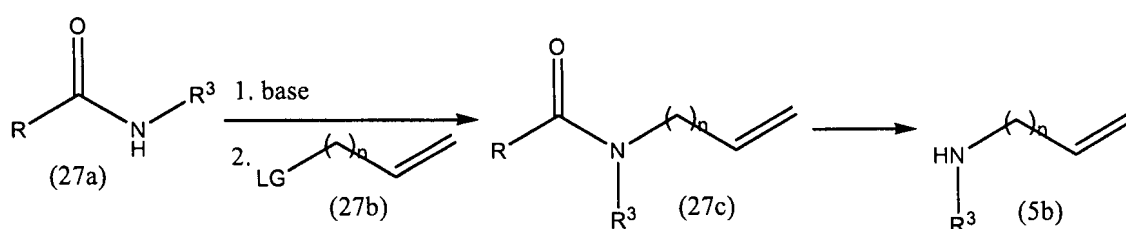
a partir de los intermediarios mencionados anteriormente (12b) introduciendo primero un grupo protector N PG y posteriormente, removiendo el grupo PG².

En una realización, la reacción de (26a) con (2b) se lleva a cabo mediante el tratamiento del aminoácido con el agente de acoplamiento, por ejemplo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) o similares, en un solvente como THF, seguido por la reacción con (2b) en la presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU). De manera alternativa, el aminoácido se puede tratar con (2b) en la presencia de una base como diisopropiletilamina, seguido por el tratamiento con un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (disponible en el mercado como PyBOP®) para efectuar la introducción del grupo de sulfonamida.

Los Intermediarios (12c-1) o (12c-2) a su vez, se pueden acoplar a los derivados de prolina, ciclopentano o ciclopenteno apropiados según se describió anteriormente.

Síntesis de los bloques de construcción P3

Los bloques de construcción P3 se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con metodologías conocidas para aquellas personas con experiencia en el arte. Una de estas metodologías se muestra en el esquema que sigue y usa aminas monoaciladas, tales como trifluoroacetamida o una amina protegida con Boc.

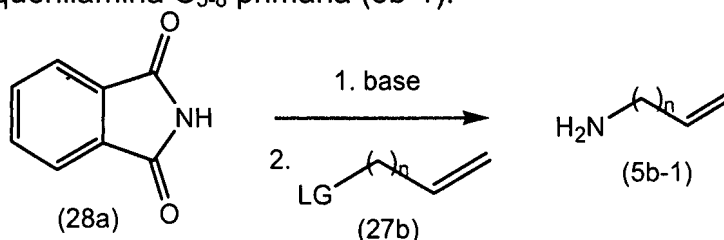


En el esquema anterior, R junto con el grupo CO forma un grupo protector N, en particular R es *t*-butoxi, trifluorometilo; R³ y n son como se los definió con

anterioridad y LG es un grupo saliente, en particular halógeno, por ej. cloro o bromo.

Las aminas monoaciladas (27a) se tratan con una base fuerte tal como hidruro de sodio y posteriormente se hacen reaccionar con un reactivo LG-alquenilo C_{5-8} (27b), en particular haloalquenilo C_{5-8} , para formar las correspondientes aminas protegidas (27c). La desprotección de (27c) produce (5b), que son bloques de construcción P3. La desprotección dependerá del grupo funcional R, así si R es *t*-butoxi, la desprotección de la correspondiente amina protegida con Boc puede lograrse con tratamiento con un ácido, por ej. ácido trifluoroacético. En forma alternativa, cuando R es por ejemplo trifluorometilo, la eliminación del grupo R se logra con una base, por ej. hidróxido de sodio.

El siguiente esquema ilustra incluso otro método para preparar un bloque de construcción P3, es decir una síntesis de Gabriel de las alquenilaminas C_{5-8} primarias, que puede llevarse a cabo por tratamiento de una ftalimida (28a) con una base, tal como NaOH o KOH, y con (27b), que es como se especificó con anterioridad, seguido por hidrólisis de la N-alquenilimida intermediaria para generar una alquenilamina C_{5-8} primaria (5b-1).



En el esquema anterior, n es como se definió con anterioridad.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse entre sí siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en el arte. Por ejemplo, los grupos amino pueden N-alkilarse, los grupos nitro reducirse a grupos amino, un átomo de halo puede cambiarse por otro halo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en la correspondiente forma de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en el arte para convertir un

nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede llevarse a cabo en general haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, por ej. peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencencarboperoxoico o ácido bencencarboperoxoico sustituido con halo, por ej. ácido 3-clorobencencarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ej. ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ej. hidro-peróxido de *ter*-butilo. Los solventes apropiados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ej. etanol y similares, hidrocarburos, por ej. tolueno, cetonas, por ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ej. diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

La forma estereoquímicamente pura de los compuestos de fórmula (I) puede obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el arte. Los diasterómeros pueden separarse por métodos físicos tales como técnicas cromatográficas y cristalización selectiva, por ej., distribución a contra-corriente, cromatografía líquida y similares.

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse como mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en el arte. Los compuestos racémicos de fórmula (I), que son lo suficientemente alcalinos o ácidos pueden convertirse en la correspondiente forma de sal diasteromérica por reacción con un ácido quiral apropiado, respectivamente base quiral. Dichas formas de sal diasteromérica se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y se liberan de éstas los enantiómeros por alcali o ácido. Una forma alternativa de separar la forma enantiomérica de los compuestos de fórmula (I) implica

cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dicha forma isomérica estereoquímicamente pura también puede derivarse de la correspondiente forma estereoquímicamente pura de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción ocurra de manera estereoespecífica. Con preferencia si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto puede sintetizarse por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos pueden emplear en forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se especifica aquí, o un compuesto de cualquiera de los sub-grupos de los compuestos de fórmula (I) como se especifica aquí, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Una cantidad terapéuticamente efectiva en este contexto es una cantidad suficiente para actuar en forma profiláctica, para estabilizar o reducir la infección viral, y en particular la infección viral por VHC, en sujetos infectados o sujetos que presentan riesgo de infección. Incluso en un aspecto adicional, esta invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica como se especifica aquí, que comprende mezclar minuciosamente un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se especifica aquí, o de un compuesto de cualquiera de los sub-grupos de los compuestos de fórmula (I) como se especifica aquí.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier sub-grupo de éstos pueden formularse en varias formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas normalmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una

cantidad efectiva del compuesto particular, de manera opcional en forma de sal de adición o complejo metálico, como componente activo se combina en íntima mezcla con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cuyo vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se desean en forma de dosificación unitaria apropiada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, por lo menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen las preparaciones de forma sólida que pretenden convertirse, inmediatamente antes de su uso, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones apropiadas para administración percutánea, el vehículo comprende, en forma opcional, un agente potenciador de la penetración y/o un

agente humectante apropiado, combinado en forma opcional con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en menores proporciones, cuyos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por inhalación o insuflación oral por medio de métodos y formulaciones empleados en el arte para administración por esta vía. De este modo, en general los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una solución. Cualquier sistema desarrollado para la administración de soluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación o insuflación oral son apropiados para la administración de los presentes compuestos.

De este modo, la presente invención proporciona, de manera adicional, una composición farmacéutica adaptada para administración por inhalación o insuflación a través de la boca que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Con preferencia, los compuestos de la presente invención se administran a través de inhalación de una solución en dosis nebulizadas o en aerosoles.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas con anterioridad en forma de dosificación individual para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación individual como se usa aquí se refiere a unidades físicamente individuales apropiadas como dosificaciones unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de componente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son los comprimidos (incluyendo comprimidos con ranuras o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvo,

obleas, las soluciones inyectables o suspensiones y similares, y sus múltiples adicionales.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Las infecciones virales y sus enfermedades asociadas que pueden tratarse usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones generadas por el VHC y otros flavivirus patogénicos tales como Fiebre amarilla, Fiebre del dengue (tipos 1-4), Encefalitis de St. Louis, Encefalitis japonesa, Encefalitis del valle de Murray, Virus del Nilo Occidental y Virus de Kunjin. Las enfermedades asociadas con el VHC incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis conducente a la cirrosis, enfermedad hepática terminal, y HCC; y para los otros flavivirus patogénicos las enfermedades incluyen fiebre amarilla, fiebre del dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Una cantidad de los compuestos de esta invención incluso son activos contra cepas mutadas de VHC. En forma adicional, muchos de los compuestos de esta invención muestran un favorable perfil de farmacocinética y tienen propiedades atractivas en lo que respecta a la biodisponibilidad, incluyendo una vida media, ABC (área bajo la curva) y valores pico aceptables y carecen de fenómenos desfavorables tales como inicio rápido insuficiente y retención de tejidos.

La actividad antiviral *in vitro* contra el VHC de los compuestos de fórmula (I) se evaluó en un sistema de replicón del VHC celular basado en Lohmann et al. (1999) Science 285:110-113, con las modificaciones adicionales descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, que de manera adicional se ejemplifica en la sección de ejemplos. Este modelo, mientras que no es un modelo de infección completo para VHC, es ampliamente aceptado como el modelo más robusto y eficiente de replicación de ARN de VHC autónomo actualmente disponible. Los compuestos que exhiben actividad anti-HCV en este modelo celular se consideran candidatos para desarrollo adicional en el

tratamiento de infecciones producidas por el VHC en mamíferos. Se apreciará que es importante distinguir entre compuestos que interfieren específicamente con las funciones del VHC de aquellos que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicón del VHC, y como consecuencia provocan una reducción en el ARN del VHC o concentración de enzimas informantes relacionadas. Se conocen en el campo ensayos para la evaluación de la citotoxicidad celular basada, por ejemplo, en la actividad de enzimas mitocondriales usando colorantes redox fluorogénicos tales como la resazurina. De manera adicional, existen pantallas contra-celulares para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad de los genes informantes relacionados, tales como luciferasa de la mosca del fuego. Los tipos de células apropiadas pueden equiparse por transfección estable con un gen informante de luciferasa cuya expresión depende de un promotor constitutivamente activo, y dichas células pueden usarse como contra-pantalla para eliminar inhibidores no selectivos.

Debido a sus propiedades antivirales, en particular sus propiedades anti-VHC, los compuestos de fórmula (I) o cualquier sub-grupo de éstos, sus profármacos, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, son útiles en el tratamiento de individuos que experimentan una infección viral, en particular una infección por HCV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular flavivirus tales como HCV.

Los compuestos de la presente invención o cualquier sub-grupo de éstos pueden usarse por lo tanto como medicamentos. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con el virus o a sujetos susceptibles de contraer infecciones virales de

una cantidad efectiva para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular la infección por VHC.

La presente invención se refiere, de manera adicional, al uso de los presentes compuestos o cualquier sub-grupo de éstos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, en particular la infección por VHC.

La presente invención de manera adicional se refiere a un método de tratamiento de un animal de sangre caliente infectado por un virus, o que presenta riesgo de infección por un virus, en particular por HCV, dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva desde el punto de vista antiviral de un compuesto de fórmula (I), como se especifica aquí, o de un compuesto de cualquiera de los sub-grupos de los compuestos de fórmula (I), como se especifica aquí.

De manera adicional, la combinación del compuesto anti-VHC conocido con anterioridad, tal como, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, y un compuesto de fórmula (I) puede usarse como medicamento en un tratamiento combinado. El término "tratamiento combinado" se refiere a un producto que contiene obligatoriamente (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) en forma opcional otro compuesto anti-HCV, como preparación combinada para uso simultáneo, separado o consecutivo en el tratamiento de infecciones producidas por el VHC, en particular, en el tratamiento de infecciones con VHC.

Los compuestos anti-VHC abarcan agentes seleccionados de un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de otro blanco en el ciclo de vida del VHC, y un agente inmunomodulador, un agente antiviral y sus combinaciones.

Los inhibidores de polimerasa del VHC incluyen, sin carácter limitativo, NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, VHC-371, VHC-086, VHC-796 y R-1479.

Los inhibidores de proteasas del VHC (Inhibidores de NS2-NS3 e inhibidores de NS3-NS4A) incluyen, sin carácter limitativo, los compuestos de WO02/18369 (ver, por ej., página 273, líneas 9-22 y página 274, línea 4 hasta la página 276, línea 11); BILN-2061, VX-950, GS-9132 (ACH-806), SCH-503034, y SCH-6. Otros agents adicionales que pueden usarse son aquellos revelados en WO-98/17679, WO-00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim), WO 2005/073216, WO2005073195 (Medivir) y agentes con estructuras similares.

Los inhibidores de otros blancos en el ciclo de vida del VHC, incluyendo helicasa NS3; inhibidores de metaloproteasa; inhibidores de oligonucleótidos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; siARN tales como SIRPLEX-140-N y similares; ARN de bulbos capilares cortos codificados por vectores (shRNA); DNazimas; ribozimas específicas del VHC tales como heptazima, RPI,13919 y similares; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002; y BIVN 401.

Los agentes inmunomoduladores incluyen, sin carácter limitativo; compuestos con isoforma de interferón natural y recombinante, incluyendo α -interferón, β -interferón, γ -interferón, ω -interferón y similares, tales como Intron A®, Roferon-A®, Canferon-A300®, Advaferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta®, Feron® y similares; compuestos con estructura de interferón derivado (pegilado) de polietilenglicol, tales como interferón- α -2a PEG (Pegasys®), interferón- α -2b PEG (PEG-Intron®), IFN- α -con1 pegilado y similares; formulaciones y derivaciones de acción prolongada de compuestos con estructura

de interferón tales como el interferón fusionado con albúmina albuferón α y similares; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, tales como resiquimod y similares; interleucinas; compuestos que potencian el desarrollo de la respuesta de células T ayudantes del tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas del receptor similar TOLL tales como CpG-10101 (actilon), isatoribina y similares; timosina α -1; ANA-245; ANA-246; diclorhidrato de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y similares; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C, VHC E1E2/MF59 y similares.

Otros agentes antivirales incluyen, sin carácter limitativo, ribavirina, amantadina, viramidina, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; taribavirina; inhibidores del ingreso de ribosoma interno; inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (por ej., compuestos de US5,807,876, US6,498,178, US6,344,465, US6,054,472, WO97/40028, WO98/40381, WO00/56331, y ácido micofenólico y sus derivados, y incluyendo, sin carácter limitativo VX-950, merimepodib (VX-497), VX-148, y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

De este modo, para combatir o tratar las infecciones por VHC, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma concomitante en combinación con por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, como también productos terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítopes de VHC, ARN de interferencia pequeña (Si RNA), ribozimas, DNAzimas, ARN antisentido, antagonistas de moléculas pequeñas de por ejemplo proteasa NS3, helicasa NS3 y polimerasa NS5B.

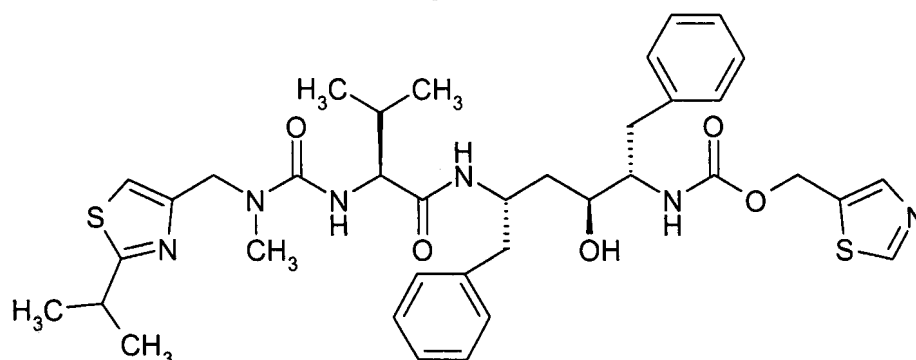
En consecuencia, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier sub-grupo de éstos como se definió con anterioridad para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un

mamífero infectado con virus del VHC, donde dicho medicamento se usa en un tratamiento combinado, dicho tratamiento combinado con preferencia comprende un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto inhibidor de VHC, por ej. IFN- α (pegilado) y/o ribavirina.

Incluso en otro aspecto se proporcionan combinaciones de un compuesto de fórmula (I) como se especifica aquí y un compuesto anti-VIH. Los últimos son con preferencia aquellos inhibidores del VIH que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo de los fármacos y/o sobre su farmacocinética que mejora la biodisponibilidad. Un ejemplo de dicho inhibidor de VIH es ritonavir.

Como tal, la presente invención proporciona, de manera adicional, una combinación que comprende (a) un inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (b) ritonavir o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

El compuesto ritonavir, y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y los métodos para su preparación se describen en WO94/14436. Para obtener una forma de dosificación preferida de ritonavir, ver US6.037.157, y los documentos citados allí: US 5.484.801, US 08/402.690, y WO95/07696 y WO95/09614. Ritonavir tiene la siguiente fórmula:



En una realización adicional, la combinación comprende (a) un inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (b) ritonavir o una de sus sales aceptables desde el

punto de vista farmacéutico; de manera adicional comprende un compuesto anti-VHC adicional seleccionado de los compuestos como se describe aquí.

En una realización de la presente invención se proporciona un proceso para preparar una combinación como se describe aquí, que comprende el paso de combinar un inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y ritonavir o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Una realización alternativa de esta invención proporciona un proceso en el cual la combinación comprende uno o más agentes adicionales como se describe aquí.

Las combinaciones de la presente invención pueden usarse como medicamentos. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con VHC de una cantidad efectiva para combatir las afecciones asociadas con VHC y otros flavi- y pestivirus patogénicos. En consecuencia, las combinaciones de la presente invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento útil para tratar, prevenir o combatir la infección o enfermedad asociada con la infección por VHC en un mamífero, en particular para tratar afecciones asociadas con VHC y otros flavi- y pestivirus patogénicos.

En una realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas aquí y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de la fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, (b) una cantidad terapéuticamente efectiva de ritonavir o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y (c) un excipiente aceptable desde el punto de vista

farmacéutico. En forma opcional, la composición farmacéutica de manera adicional comprende un agente adicional seleccionado de un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de otro blanco en el ciclo de vida del VHC, y un agente inmunomodulador, un agente antiviral y sus combinaciones.

Las composiciones pueden formularse en formas de dosificación farmacéutica apropiadas tales como la forma de dosificación descrita con anterioridad. Cada uno de los componentes activos puede formularse por separado y las formulaciones pueden administrarse en forma concomitante o una formulación que contiene ambos y si se desea pueden proporcionarse componentes activos adicionales.

Como se usa aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados, como también cualquier producto que se obtiene, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados.

En una realización las combinaciones provistas aquí también pueden formularse como preparación combinada para uso simultáneo, separado o consecutivo en la terapia contra el VIH. En tal caso, el compuesto de fórmula general (I) o cualquier sub-grupo de éstos, se formula en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y ritonavir se formula por separado en una composición farmacéutica que contiene otros excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. De manera conveniente, estas dos composiciones farmacéuticas separadas pueden ser parte de un kit para uso simultáneo, separado o consecutivo.

De este modo, los componentes individuales de la combinación de la presente invención pueden administrarse por separado en diferentes momentos

durante el transcurso del tratamiento o en forma concurrente en forma de combinación individual o dividida. Se debe entender que la presente invención, por lo tanto, abarca todos dichos regímenes de tratamiento alternativo o simultáneo y el término "administrar" debe interpretarse en consecuencia. En una realización preferida, las formas de dosificación separadas se administran aproximadamente en forma simultánea.

En una realización, la combinación de la presente invención contiene una cantidad de ritonavir, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que es suficiente para mejorar a nivel clínico la biodisponibilidad del inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) con relación a la biodisponibilidad cuando dicho inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) se administra solo.

En otra realización, la combinación de la presente invención contiene una cantidad de ritonavir, o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que es suficiente para aumentar por lo menos una de las variables de farmacocinética del inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) seleccionadas de $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{ss} , ABC a las 12 horas, o ABC a las 24 horas, con relación a dicha por lo menos una variable de farmacocinética cuando el inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) se administra solo.

Una realización adicional se refiere a un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC que comprende administrar a un individuo que necesita dicha mejoría una combinación como se define aquí, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de cada componente de dicha combinación.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso de ritonavir o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como mejorador de por lo menos una de las variables de farmacocinética de un inhibidor de proteasa

45
11

NS3/4a del VHC de fórmula (I) seleccionada de $t_{1/2}$, C_{min} , C_{max} , C_{ss} , ABC a las 12 horas, o ABC a las 24 horas; con la salvedad de que dicho uso no se practique en el cuerpo humano o de un animal.

El término "individuo" como se usa aquí se refiere a un animal, con preferencia un mamífero, con la mayor preferencia un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

Biodisponibilidad se define como la fracción de dosis administrada que alcanza la circulación sistémica. $t_{1/2}$ representa la vida media o el tiempo transcurrido para que la concentración plasmática vuelva a la mitad de su valor original. C_{ss} es la concentración en estado estacionario, es decir la concentración a la cual la velocidad de ingreso del fármaco es igual a la velocidad de eliminación. C_{min} se define como la concentración más baja (mínima) medida durante el intervalo de dosificación. C_{max} representa la concentración más alta (máxima) durante el intervalo de dosificación. ABC se define como el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo para un período de tiempo definido.

Las combinaciones de esta invención pueden administrarse a los humanos en rangos de dosificación específicos para cada componente incluido en dichas combinaciones. Los componentes comprendidos en dichas combinaciones pueden administrarse juntos o por separado. Los inhibidores de proteasa NS3/4a de fórmula (I) o cualquier sub-grupo de éstos, y ritonavir o una de sus sales o ésteres aceptables desde el punto de vista farmacéutico, pueden tener niveles de dosificación en el orden de 0,02 a 5,0 gramos por día.

Cuando el inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) y ritonavir se administran en combinación, la relación en peso del inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) a ritonavir se encuentra de manera apropiada en el rango de desde aproximadamente 40:1 hasta aproximadamente 1:15, o desde aproximadamente 30:1 hasta aproximadamente 1:15, o desde aproximadamente

15: 1 hasta aproximadamente 1: 15, normalmente desde aproximadamente 10: 1 hasta aproximadamente 1:10, y más normalmente desde aproximadamente 8:1 hasta aproximadamente 1:8. También son útiles las relaciones en peso de los inhibidores de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) a ritonavir que oscilan desde aproximadamente 6:1 hasta aproximadamente 1:6, o desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:4, o desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3, o desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:2, o desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 1:1,5. En un aspecto, la cantidad en peso de los inhibidores de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) es igual a o mayor que la de ritonavir, donde la relación en peso del inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) a ritonavir se encuentra de manera apropiada en el rango de desde aproximadamente 1: 1 hasta aproximadamente 15: 1, normalmente desde aproximadamente 1: 1 hasta aproximadamente 10: 1, y más normalmente desde aproximadamente 1: 1 hasta aproximadamente 8: 1. También son útiles las relaciones en peso del inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) a ritonavir que oscilan desde aproximadamente 1: 1 hasta aproximadamente 6: 1, o desde aproximadamente 1: 1 hasta aproximadamente 5: 1, o desde aproximadamente 1: 1 hasta aproximadamente 4:1, o desde aproximadamente 3:2 hasta aproximadamente 3:1, o desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 2:1 o desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1,5:1.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa aquí se refiere a aquella cantidad de compuesto activo o componente o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal o humano, en vista de la presente invención, por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad tratada. Dado que la presente invención se refiere a combinaciones

que comprenden dos o más agentes, la "cantidad terapéuticamente efectiva" es esa cantidad de agentes tomados juntos de modo tal que el efecto combinado produzca la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) ritonavir, sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de ritonavir que cuando se toman juntos tienen un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo.

En general se contempla que una cantidad diaria antiviral efectiva sería desde 0,01 mg/kg hasta 500 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia desde 0,1 mg/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal. Puede resultar apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro, o más sub-dosis a intervalos apropiados durante el día. Dichas sub-dosis pueden formularse como forma de dosificación unitaria, por ejemplo, que contiene 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de componente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosis y la frecuencia de administración exactas depende del compuesto particular de fórmula (I) usado, la condición tratada en particular, la gravedad de la afección tratada, la edad, el peso, el sexo, el grado de trastorno y la condición física general del paciente particular como también otra medicación que el individuo pudiera estar tomando, como resulta conocido para aquellos con experiencia en el arte. De manera adicional, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los rangos de cantidad diaria efectiva mencionados con anterioridad son, por lo tanto, solo guías.

De acuerdo con una realización, el inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) y ritonavir pueden administrarse en forma concomitante una o dos veces por día, con preferencia por vía oral, donde la cantidad de los compuestos

de fórmula (I) por dosis es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2500 mg, y la cantidad de ritonavir por dosis es desde 1 hasta aproximadamente 2500 mg. En otra realización, las cantidades por dosis para administración concomitante una o dos veces por día son desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 1500 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 1500 mg de ritonavir. Incluso en otra realización, las cantidades por dosis para administración concomitante una o dos veces por día son desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 800 mg de ritonavir. Incluso en otra realización, las cantidades por dosis para administración concomitante una o dos veces por día son desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 600 mg de ritonavir. Incluso en otra realización, las cantidades por dosis para administración concomitante una o dos veces por día son desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 600 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 400 mg de ritonavir. Incluso en otra realización, las cantidades por dosis para administración concomitante una o dos veces por día son desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 600 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 300 mg de ritonavir. Incluso en otra realización, las cantidades por dosis para administración concomitante una o dos veces por día son desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 400 mg del compuesto de fórmula (I) y desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 100 mg de ritonavir.

Las combinaciones de ejemplo del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para una dosificación de una o dos veces por día 50/100, 100/100, 150/100, 200/100, 250/100, 300/100, 350/100, 400/100, 450/100, 50/133, 100/133,

150/133, 200/133, 250/133, 300/133, 50/150, 100/150, 150/150, 200/150, 250/150, 50/200, 100/200, 150/200, 200/200, 250/200, 300/200, 50/300, 80/300, 150/300, 200/300, 250/300, 300/300, 200/600, 400/600, 600/600, 800/600, 1000/600, 200/666, 400/666, 600/666, 800/666, 1000/666, 1200/666, 200/800, 400/800, 600/800, 800/800, 1000/800, 1200/800, 200/1200, 400/1200, 600/1200, 800/1200, 1000/1200, y 1200/1200. Otras combinaciones de ejemplo del compuesto de fórmula (I) (mg)/ritonavir (mg) para una dosificación de una o dos veces por día 1200/400, 800/400, 600/400, 400/200, 600/200, 600/100, 500/100, 400/50, 300/50, y 200/50.

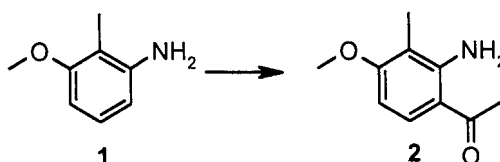
En una realización de la presente invención se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición efectiva para tratar una infección por VHC o inhibir la proteasa NS3 del VHC; y material de envasado que comprende una etiqueta que indica que la composición puede usarse para tratar la infección causada por el virus de la hepatitis C; donde la composición comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquier sub-grupo de éstos, o la combinación como se describe aquí.

Otra realización de la presente invención se refiere a un kit o recipiente que comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquier sub-grupo de éstos, o una combinación de acuerdo con la invención combinar un inhibidor de proteasa NS3/4a del VHC de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y ritonavir o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en una cantidad efectiva para usar como estándar o reactivo en una prueba o un ensayo para determinar la capacidad de potenciales productos farmacéuticos para inhibir la proteasa NS3/4a del VHC, el crecimiento del VHC, o ambos. Este aspecto la invención puede encontrar su uso en programas de investigación farmacéutica.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de los intermediarios representativos.

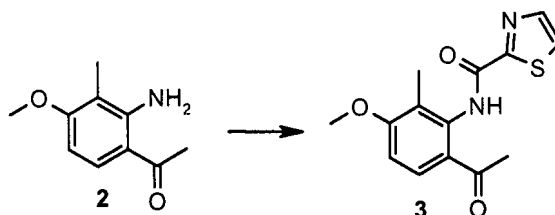
Paso A



Se agregó una solución de BCl_3 (1,0 M en CH_2Cl_2 , 194 ml) gota a gota mediante una cánula durante 20 min, bajo presión de argón, a 0°C , a una solución de 3-metoxi-2-metilanilina (25,4 g, 185 mmol) en xileno (300 ml). La temperatura se mantuvo entre 0°C y 10°C , hasta que se completó la adición. Después de 30 min adicionales, a 0°C , se agregó acetonitrilo (12,6 ml, 241 mmol) gota a gota bajo argón a 0°C . Después de 30 min a 0°C , la suspensión resultante se transfirió en un embudo de goteo y se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml). Esta mezcla se agregó a 0°C bajo argón durante 20 min a una suspensión de AlCl_3 (25,9 g, 194 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml). La solución de color naranja resultante se calentó en un baño de aceite a 70°C bajo una corriente de nitrógeno durante 12 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregaron agua congelada y CH_2Cl_2 . Esta mezcla se calentó a reflujo durante 6h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de 12h, el pH se reguló a 0 a 3 con NaOH 6N. La solución se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó posteriormente con agua, NaOH 1N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *in vacuo*.

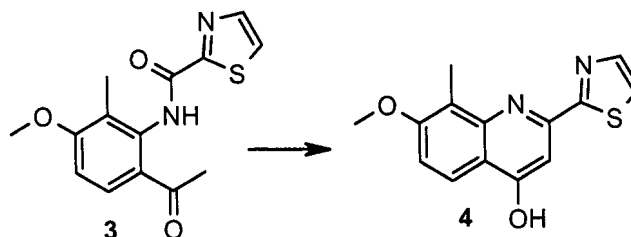
El residuo se trituró a temperatura ambiente en diisopropil éter (50 ml) durante 0,5 h. Luego, la suspensión se enfrió a 0°C, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de diisopropil y se secó en alto vacío para dar 15,4 g (46%) del producto deseado **2**: $m/z = 180$ (M+H)⁺.

Paso B

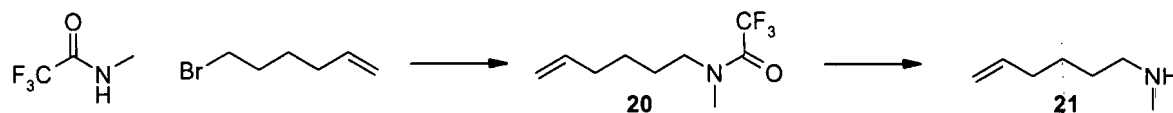


Se agregaron EDCI (257 mg, 1,34 mmol) y HOAt (152 mg, 1,12 mmol) a una solución agitada de **2** (200 mg, 1,12 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y DMF seco (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Luego, la mezcla de reacción se dividió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ 1N. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NH₄Cl 1N y agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente AcOEt/heptano, 10:90 a 50:50) dio 62 mg (19%) del producto buscado: $m/z = 291$ (M+H)⁺.

Paso C



Se agregó *t*BuOK (50 mg, 0,448 mmol) a una suspensión de acetofenona **3** (62 mg, 0,213 mmol) en *t*BuOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C hasta el día siguiente, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se acidó con KHSO₄ y posteriormente se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 43 mg (74%) del producto buscado como un polvo blanco: $m/z = 273$ (M+H)⁺.

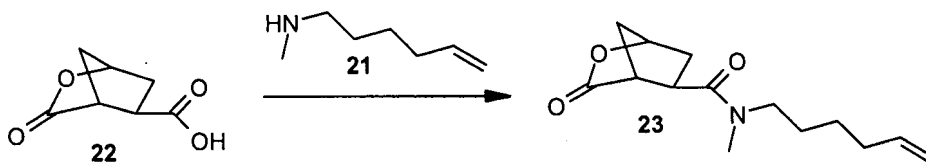
Síntesis de (hex-5-enil)(metil)amina (21).Paso A

Se agregó hidruro de sodio (1,05 eq) lentamente a 0°C a una solución de *N*-metiltrifluoro-acetamida (25 g) en DMF (140 ml). La mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente en nitrógeno. Luego, se agregó una solución de bromohexeno (32,1 g) en DMF (25 ml) gota a gota y la mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 35 g del producto buscado **20** como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso B

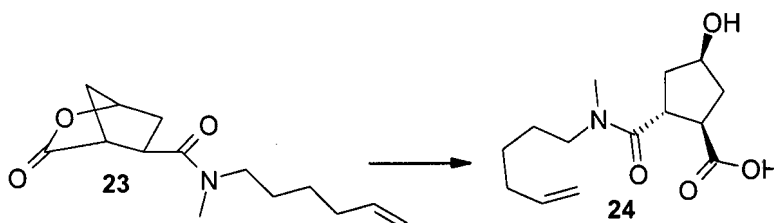
Se agregó gota a gota una solución de hidróxido de potasio (187,7 g) en agua (130 ml) a una solución de **20** (35 g) en metanol (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el éter se destiló a presión atmosférica. El aceite resultante se purificó mediante destilación en vacío (13 mm Hg de presión, 50°C) para dar 7,4 g (34 %) del producto del título **21** como un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (br s, 1H).

Ejemplo 2: Preparación de ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**29**)

Paso A

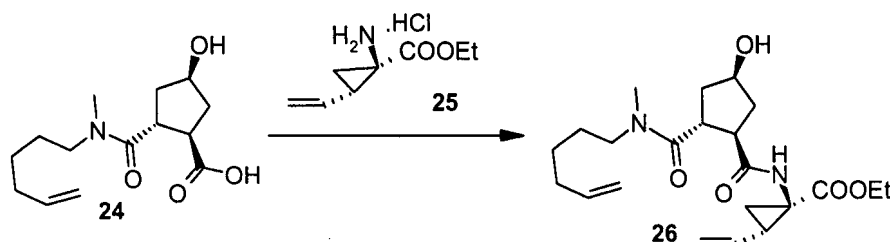
Se agregó ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-5-carboxílico **22** (500 mg, 3,2 mmol) en 4 ml de DMF a 0°C a HATU (1,34 g, 3,52 mmol) y *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmol) en DMF (3 ml), seguido por DIPEA. Después de agitar durante 40 min a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Luego, el solvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (70 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) dio 550 mg (68%) del producto buscado **23** como un aceite incoloro: $m/z = 252$ (M+H)⁺.

Paso B



Se agregó Una solución de LiOH (105 mg en 4 ml de agua) a 0°C a la amida lactona **23**. Después de 1h, la conversión se completó (HPLC). La mezcla se acidó a pH 2 - 3 con HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄), se evaporó, se co- evaporó con tolueno varias veces y se secó en alto vacío hasta el día siguiente para dar 520 mg (88%) del producto buscado **24**: $m/z = 270$ (M+H)⁺.

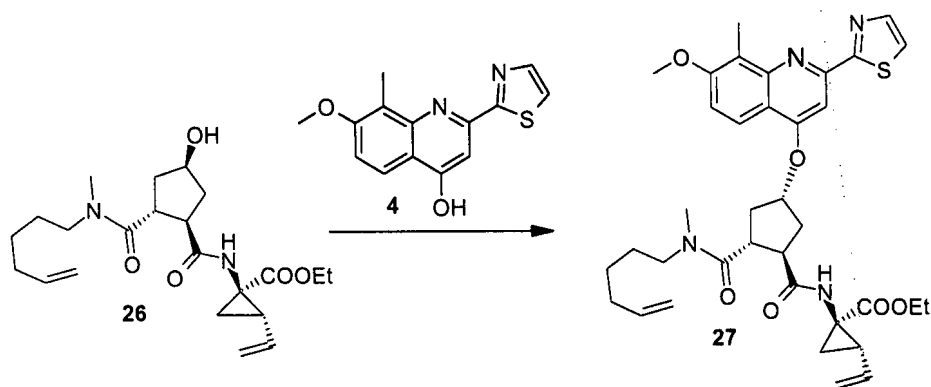
Paso C



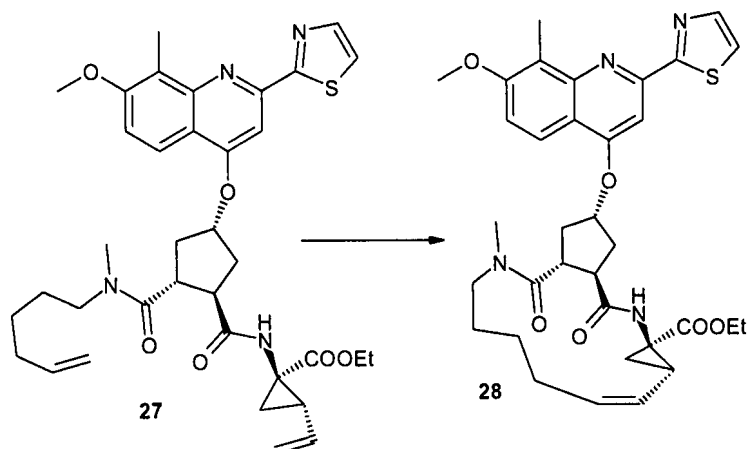
Se agregaron el clorhidrato del etil éster del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **25** (4,92 g, 31,7 mmol) y HATU (12,6 g, 33,2 mmol) a **24** (8,14 g, 30,2 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo bajo argón y

luego se agregaron DMF (100 ml) y DIPEA (12,5 ml, 11,5 mmol) posteriormente. Después de 30 min a 0°C, la solución se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 3 h. Luego, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, se lavó posteriormente con HCl 0,5 N (20 ml) y NaCl saturado (2 x 20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La purificación mediante cromatografía flash (AcOEt/ CH_2Cl_2 /Éter de petróleo, 1:1:1) dio 7,41 g (60%) del producto buscado **26** como un aceite incoloro: $m/z = 407$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

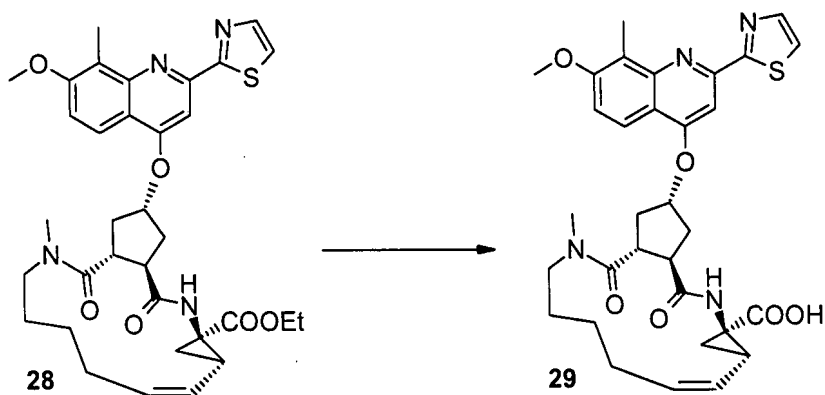
Paso D



Se agregó DIAD (218 μL , 1,11 mmol) a -20°C en atmósfera de nitrógeno a una solución de **26** (300 mg, 0,738 mmol), quinolina **4** (420 mg, 1,03 mmol) y trifenilfosfina (271 mg, 1,03 mmol) en THF seco (15 ml). Luego, la reacción se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de 1,5 h, el solvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna (gradiente de éter de petróleo/ CH_2Cl_2 /éter, 3:1,5:0,5 a 1:1:1) para dar el producto buscado **27**: $m/z = 661$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

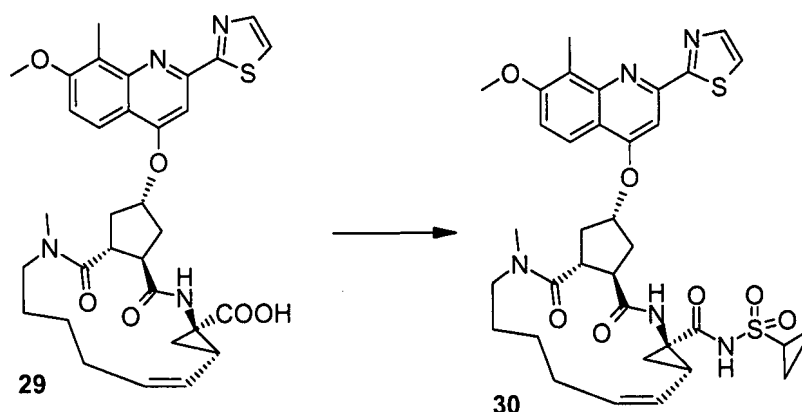
Paso E

Se calentó una solución de **27** (200 mg, 0,30 mmol) y catalizador de 1ra generación de Hoveyda-Grubbs (18 mg, 0,030 mmol) 1,2-dicloroetano seco y desfasificado (300 ml) a 70°C en nitrógeno durante 12 h. Luego, el solvente se evaporó y el residuo purificado mediante cromatografía con sílica gel (Éter de petróleo/CH₂Cl₂/Et₂O; 3:1:1) para dar el producto buscado **28**: $m/z = 633$ (M+H)⁺.

Paso F

Se agregó una solución de LiOH (327 mg) en agua (3 ml) a una solución agitada de **28** (150 mg, 0,237 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (10 ml). Después de 48h, el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre agua y éter. La capa acuosa se acidó (pH = 3) y se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de éter para dar el compuesto de objetivo **29**: $m/z = 605$ (M+H)⁺.

Ejemplo 3: Preparación de N-[17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil]- (ciclopropil)sulfonamida (30)

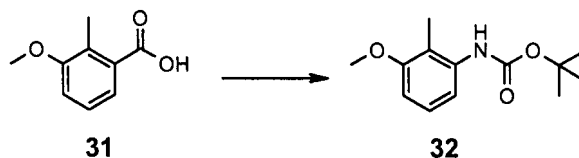


Se calentó una mezcla de **29** (85 mg, 0,14 mmol) y CDI (47 mg, 0,29 mmol) en THF seco (7 ml) a reflujo durante 2h en nitrógeno. El análisis de LCMS muestra un pico del intermediario ($t_R = 5,37$). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó ciclopropilsulfonamida (52 mg, 0,43 mmol). Luego, se agregó DBU (50 μ L, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h y luego se calentó a 55°C durante 24h. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre AcOEt y agua ácida (pH = 3). El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/CH₂Cl₂/Éter de petróleo, 1:1:1). El residuo se cristalizó en Et₂O, se filtró para dar el compuesto de objetivo contaminado con la ciclopropil-sulfonamida. Este material se trituyó en 3 ml de agua, se filtró, se lavó con agua y se secó hasta el día siguiente en la bomba de alto vacío para dar el compuesto de objetivo **30** como un polvo blanco: $m/z = 708$ (M+H)⁺.

Ejemplo 4: Preparación del ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (46)

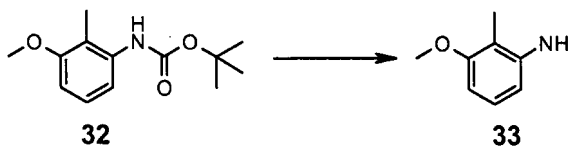
Síntesis de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (36)

Paso 1: Síntesis de *N*-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-metoxi-2-metilanilina (**32**)



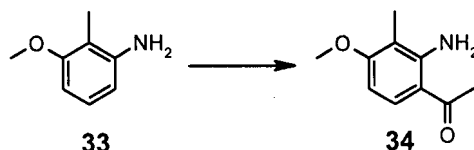
Se agregó trietilamina (42,4 ml, 302 mmol) a una suspensión de ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico (45,6 g, 274 mmol) en tolueno seco (800 ml). Se obtuvo una solución clara. Luego, se agregó lentamente dppa (65,4 ml, 302 mmol) en tolueno (100 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó posteriormente a 50°C durante 0,5 h, a 70°C durante 0,5 h luego a 100°C durante 1 h. A esta solución, se agregó *t*-BuOH (30,5 g, 411 mmol) en tolueno (40 ml) a 100°C y la mezcla resultante se reflujo durante 7h. La solución se enfrió a temperatura ambiente luego se lavó posteriormente con agua, 0,5 N HCl, NaOH 0,5 N y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 67 g del producto buscado: $m/z = 237$ (M)⁺.

Paso 2: Síntesis de 3-metoxi-2-metilanilina (33)



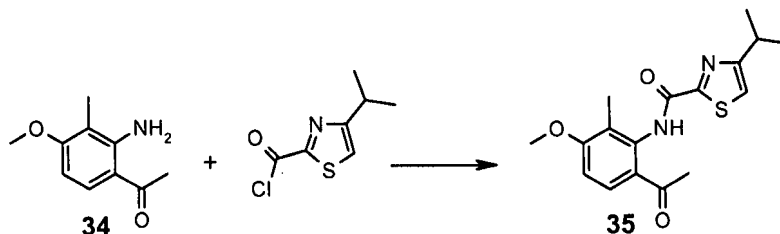
Se agregó TFA (40,7 ml, 548 mmol) a una solución de *N*-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-metoxi-2-metilanilina, en diclorometano (500 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, se agregó TFA (40,7 ml, 548 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, los volátiles se evaporaron. El residuo se trituró con tolueno (100 ml) y diisopropiléter (250 ml), se filtró y se lavó con diisopropil éter (100 ml) para dar 56,3 g del producto del título como una sal de TFA: $m/z = 138 (M+H)^+$. La sal de TFA se transformó en la anilina libre mediante el tratamiento con NaHCO_3 .

Paso 3: Síntesis de (2-amino-4-metoxi-3-metilfenil)(metil)cetona (34)



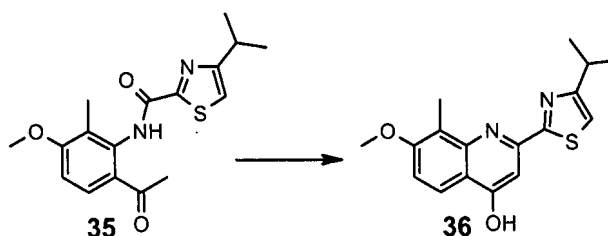
Se agregó lentamente una solución de BCl_3 (1,0 M, 200 ml, 200 mmol) en CH_2Cl_2 en nitrógeno a una solución de 3-metoxi-2-metilanilina (26,0 g, 190 mmol) en xileno (400 ml). La temperatura se monitoreó durante la adición y se mantuvo por debajo de 10°C . La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 0,5 h. Luego, se agregó acetonitrilo seco (13 ml, 246 mmol) a 5°C . Después de 0,5 h a 5°C , la solución se transfirió en un embudo de goteo y se agregó lentamente a 5°C a una suspensión de AlCl_3 (26,7 g, 200 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml). Después de 45 min a 5°C , la mezcla de reacción se calentó a 70°C bajo una corriente de nitrógeno. Después de la evaporación de CH_2Cl_2 , la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 65°C . Después de 12 h a 65°C , la mezcla de reacción se enfrió a 0°C , se vertió en hielo (300 g) y se calentó lentamente a reflujo durante 7h. Después de 2 días a temperatura ambiente, se agregó NaOH 6 N (50 ml). El pH de la solución resultante fue de 2-3. La capa de xileno se decantó. La capa orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 . EL xileno y las capas de CH_2Cl_2 se combinaron, posteriormente se lavó con agua, NaOH 1N y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituró en diisopropil éter a 0°C , se filtró y se lavó con diisopropiléter para dar 13,6 g (40 %) del producto del título como un sólido de color amarillento: $m/z = 180$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 4: Síntesis de 2'-[[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**35**)



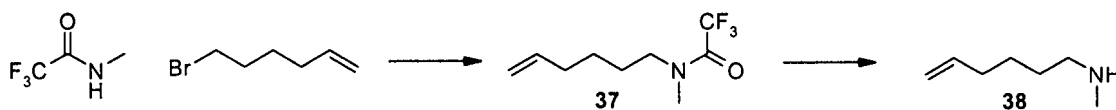
Se agregó una solución de (2-amino-4-metoxi-3-metilfenil)(metil)cetona (18,6 g, 104 mmol) en dioxano (50 ml) en nitrógeno a una suspensión de cloruro de 4-isopropiltiazol-2-carbonilo en dioxano (250 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta que se secó. Luego, el residuo se dividió entre una solución acuosa de NaHCO_3 y AcOEt , la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituro en diisopropil éter, se filtró y se lavó con diisopropil éter para dar 30,8 g (90 %) del producto del título **35**.

Paso 5: Síntesis de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (36)



Se agregó *ter*-butóxido de potasio (21,8 g, 195 mmol) a una suspensión de 2'-[[[(4-isopropiltiazol-2-il)(oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**35**, 30,8 g, 92,7 mmol) en *ter*-butanol. Las mezclas de reacción resultantes se calentaron a 100°C hasta el día siguiente. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter (100 ml). El precipitado se filtró y se lavó con Et_2O para dar un polvo (fracción A). El licor madre se concentró *in vacuo*, se trituro en éter, se filtró y se lavó con éter para dar un polvo (fracción 2). Las fracciones 1 y 2 se mezclaron y se vertieron en agua (250 ml). El pH de la solución resultante se reguló a 6-7 (control con papel de pH) con HCl 1N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. Luego, el sólido se trituro en diisopropil éter, se filtró y se secó para dar 26 g (88%) del producto del título **36** como un sólido amarronado: $m/z = 315$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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

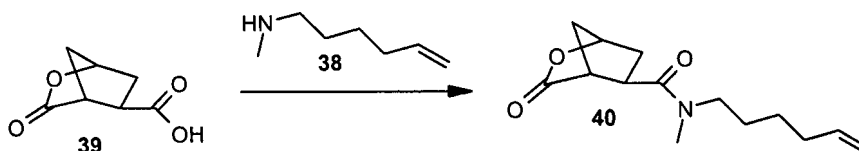
Paso A:

Se agregó hidruro de sodio (1,05 eq) lentamente a 0°C a una solución de *N*-metiltrifluoro-acetamida (25 g) en DMF (140 ml). La mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente en nitrógeno. Luego, se agregó una solución de bromohexeno (32,1 g) en DMF (25 ml) gota a gota y la mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 35 g del producto buscado **37** como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso B:

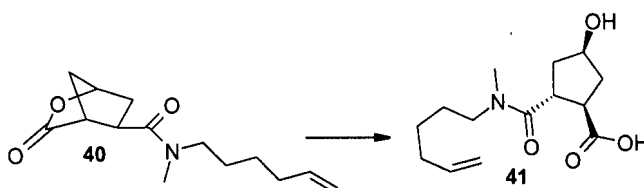
Se agregó una solución de hidróxido de potasio (187,7 g) en agua (130 ml) gota a gota a una solución de **37** (35 g) en metanol (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el éter se destiló a presión atmosférica. El aceite resultante se purificó mediante destilación en vacío (13 mm Hg de presión, 50°C) para dar 7,4 g (34 %) del producto del título **38** como un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (br s, 1H).

Preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**46**)

Paso A

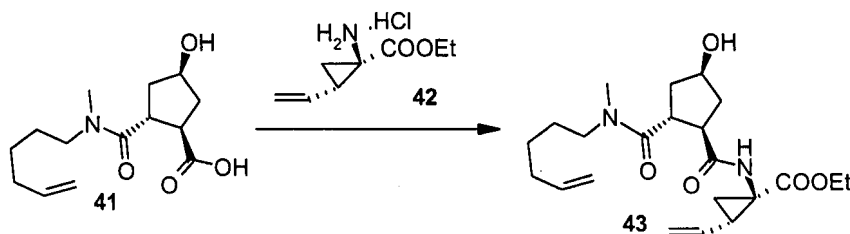
Se agregó ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptan-5-carboxílico **39** (500 mg, 3,2 mmol) en 4 ml de DMF a 0°C a HATU (1,34 g, 3,52 mmol) y *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmol) en DMF (3 ml), seguido por DIPEA. Después de agitar durante 40 min a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Luego, el solvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (70 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc/éter de petróleo, 2:1) dio 550 mg (68%) del producto buscado **40** como un aceite incoloro: $m/z = 252$ (M+H)⁺.

Paso B



Se agregó una solución de LiOH (105 mg en 4 ml de agua) a 0°C a la lactona amida **40**. Después de 1h, la conversión se completó (HPLC). La mezcla se acidó a pH 2 - 3 con HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄), se evaporó, se co-evaporó con tolueno varias veces y se secó en alto vacío hasta el día siguiente para dar 520 mg (88%) del producto buscado **41**: $m/z = 270$ (M+H)⁺.

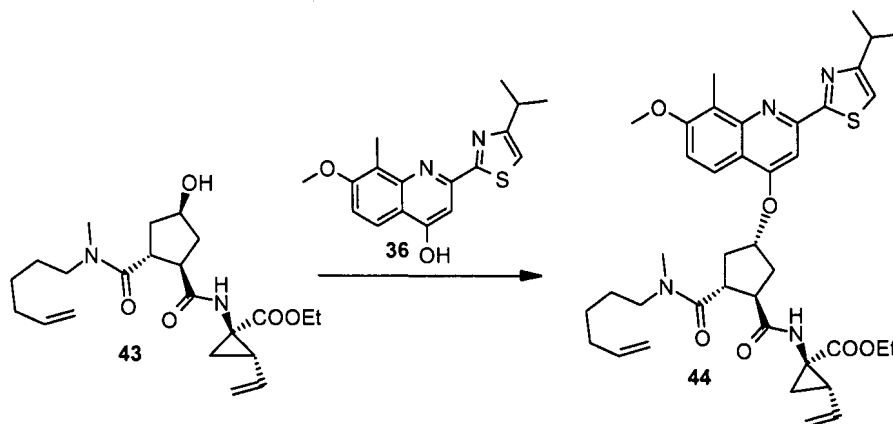
Paso C



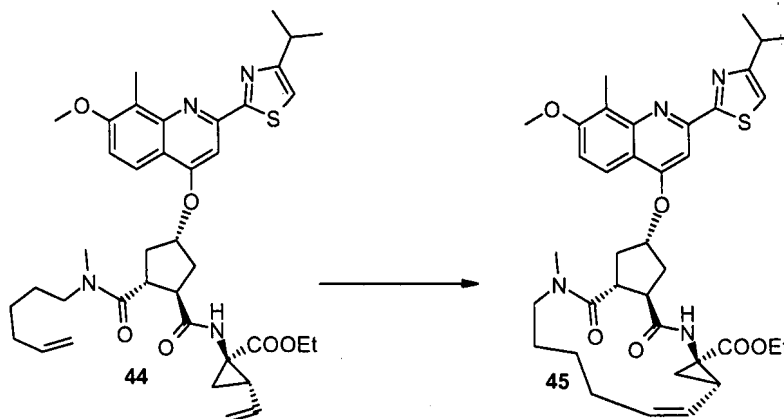
El clorhidrato del etil éster del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropan-carboxílico **42** (4,92 g, 31,7 mmol) y HATU (12,6 g, 33,2 mmol) se agregaron a **41** (8,14 g, 30,2 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo bajo argón y luego se agregaron DMF (100 ml) y DIPEA (12,5 ml, 11,5 mmol) posteriormente.

Después de 30 min a 0°C, la solución se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 3 h. Luego, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, se lavó posteriormente con HCl 0,5 N (20 ml) y NaCl saturado (2 x 20 ml) y se secó (Na₂SO₄). La purificación mediante cromatografía flash (AcOEt/CH₂Cl₂/Éter de petróleo, 1:1:1) dio 7,41 g (60%) del producto buscado **43** como un aceite incoloro: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

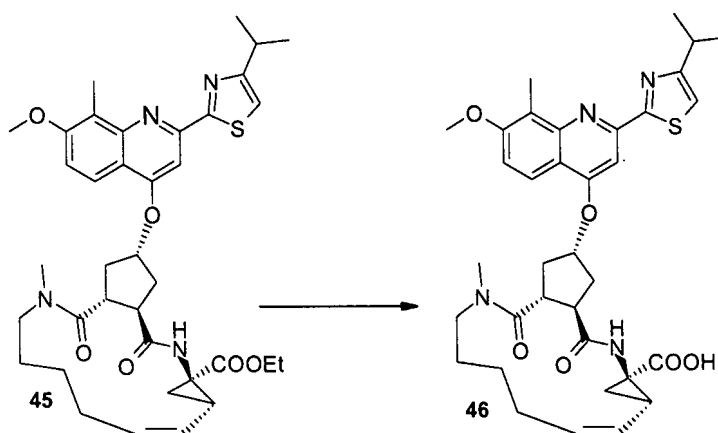
Paso D



Se agregó DIAD (1,02 ml, 5,17 mmol) a -15°C en atmósfera de nitrógeno a una solución de **43** (1,5 g, 3,69 mmol), quinolina **36** (1,39 g, 4,43 mmol) y trifenilfosfina (1,26 g, 4,80 mmol) en THF seco (40 ml). Después de 4,5 h, a -15°C, la mezcla de reacción se dividió entre agua congelada y AcOEt, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna (gradiente de petróleo AcOEt/CH₂Cl₂, 1:9 a 2:8) para dar 1,45 g (56 %) del producto buscado **44**: $m/z = 703$ (M+H)⁺.

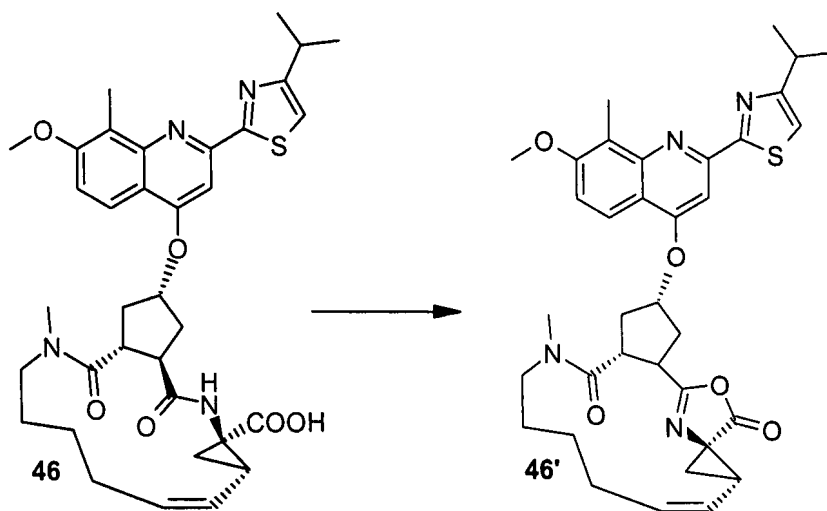
Paso E

Se calentó una solución de **44** (1,07 g, 1,524 mmol) y catalizador de 1ra generación Hoveyda-Grubbs (33 mg, 0,03 eq) en 1,2-dicloroetano seco y desgasificado (900 ml) a 75°C en nitrógeno durante 12 h. Luego, el solvente se evaporó y el residuo purificado mediante cromatografía con sílica gel (25% EtOAc en CH₂Cl₂). Se obtuvieron 620 mg (60%) de macrociclo puro **45**. $m/z = 674$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 1,18-1,39 (m, 12H), 1,59 (m, 1H), 1,70-2,08 (m, 5H), 2,28 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,19 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,65 (td, $J = 4$ Hz, 14 Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,65 (td, $J = 4$ Hz, 8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9$ Hz, 1H).

Paso F

Se agregó una solución de hidróxido de litio (1,65 g, 38,53 mmol) en agua (15 ml) a una solución agitada de éster **45** (620 mg, 0,920 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (20 ml). Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat., se concentró a presión reducida, se acidó a pH 3 con HCl 1N y se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar 560 mg (88%) de ácido carboxílico **46**, $m/z = 647$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (CDCl_3): 1,11-1,40 (m, 8H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,56 (dt, $J = 4$ Hz, 12 Hz, 1H), 5,23 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 10$ Hz, 1H).

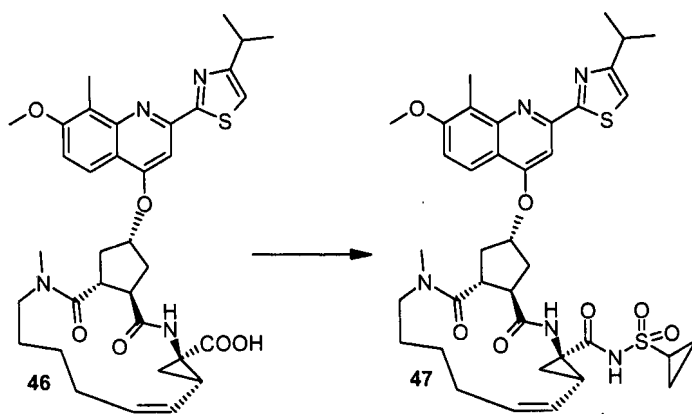
Paso G



Se agitó una solución de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico **46** (138,3 mg, 0,214 mmol) preparada de acuerdo con el procedimiento que se describió anteriormente y carbonildiimidazol (96,9 mg, 0,598 mmol) en THF seco (5 ml) a reflujo en nitrógeno durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y HCl 1 N, la capa orgánica se lavó

con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Luego, el sólido se trituró en i-Pr éter para obtener **46'** como un polvo blanco: $m/z = 629$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (CDCl_3): 0,99-1,00 (m, 1H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,55-1,7 (m, 1H), 1,9-2 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,3-2,60 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,82-2,9 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,28-4,4 (m, 1H), 5,32-5,46 (m, 2H), 5,85-5,95 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

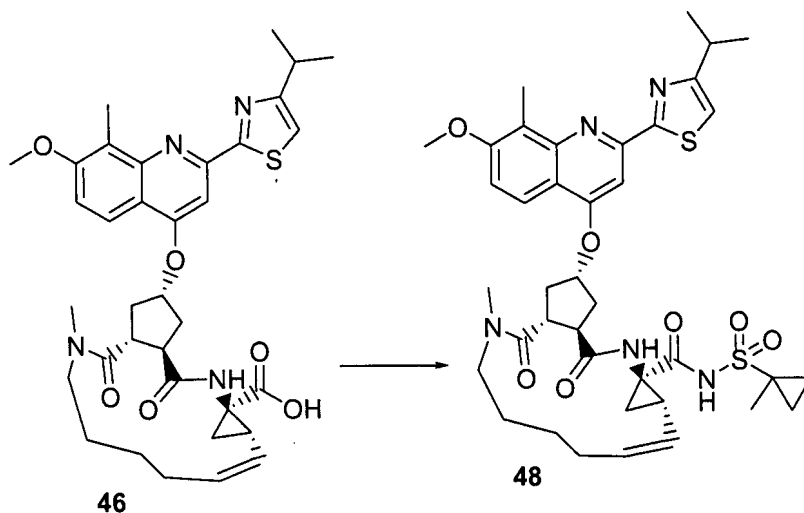
Ejemplo 5: Preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil]- (ciclopropil)sulfonamida (**47**)



Se agitó una solución de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico **46** (560mg, 0,867 mmol) preparada de acuerdo con Ejemplo 4 y carbonildiimidazol (308 mg, 1,90 mmol) en THF seco (10 ml) a reflujo en nitrógeno durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron ciclopropilsulfonamida (400 mg, 3,301 mmol) y DBU (286 mg, 1,881 mmol). Esta solución se calentó a 50°C durante 15 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y HCl 1 N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en CH_2Cl_2) dio 314 mg de de

un sólido blancuzco que se lavó de manera adicional con agua, luego isopropiléter y se secó en el horno de vacío para dar 282 mg (40%) del producto puro de título **47** como un polvo blanco: $m/z = 750$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,99-1,52 (m, 14H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 10,82 (broad s, 1H).

Ejemplo 6: Preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](1-metilciclopropil)sulfonamida (**48**)

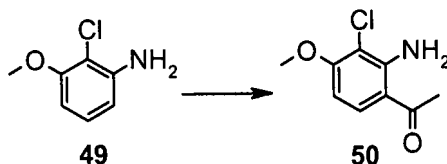


Se agitó una solución de ácido carboxílico **46** (240 mg, 0,38 mmol) y carbonildiimidazol (2 eq) en THF seco (5 ml) a reflujo en nitrógeno durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 1-metilciclopropilsulfonamida (2 eq) y DBU (2 eq). Esta solución se calentó a 50°C durante 15h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre CH₂Cl₂ y HCl 1N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en

CH₂Cl₂) dio 170 mg (58 %) del compuesto de título **48** como de un sólido blancuzco que se lavó de manera adicional con agua, luego isopropiléter y se secó en el horno de vacío: $m/z = 764$ (M+H)⁺. ¹H RMN (acetona-*d*₆): 0,86 (m, 2H), 1,15-1,78 (m, 19H), 1,87 (m, 2H), 2,13-2,54 (m, 3H), 2,57-2,71 (m, 4H), 2,96-3,25 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,58 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 8,19 (broad s, 1H), 11,44 (broad s, 1H).

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

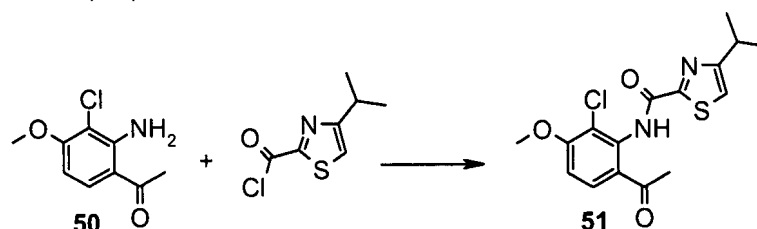
Paso A: Síntesis de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)(metil)cetona (**50**)



Se agregó una solución de BCl₃ (1,0 M, 138 ml, 138 mmol) en CH₂Cl₂ lentamente en nitrógeno a una solución de 2-cloro-3-metoxianilina **49** (20,6 g, 131 mmol) en xileno (225 ml). La temperatura se monitoreó durante la adición y se mantuvo por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 0,5 h. Luego, se agregó acetonitrilo seco (9,0 ml, 170 mmol) a 5°C. Después de 0,5 h a 5°C, la solución se transfirió en un embudo de goteo y se agregó lentamente a 5°C a una suspensión de AlCl₃ (18,4 g, 138 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). Después de 45 min a 5°C, la mezcla de reacción se calentó a 70°C bajo una corriente de nitrógeno. Después de la evaporación de CH₂Cl₂, la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 65°C. Después de 12 h a 65°C, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se vertió en hielo (200 g) y lentamente se calentó a reflujo durante 7h. después de 2 días a temperatura ambiente, se agregaron NaOH 6 N (25 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se filtró, el filtrado se lavó con CH₂Cl₂. La capa

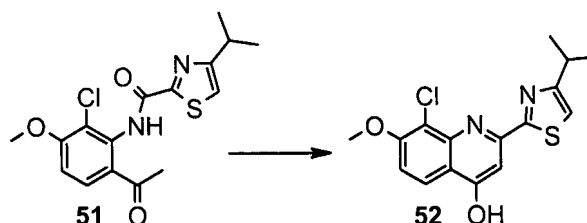
orgánica se decantó y posteriormente se lavó con agua, NaOH 1N y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituró en diisopropil éter a 0°C , se filtró y se lavó con diisopropiléter para dar 19,0 g (73 %) del producto del título **50** como un sólido blanco: $m/z = 200$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



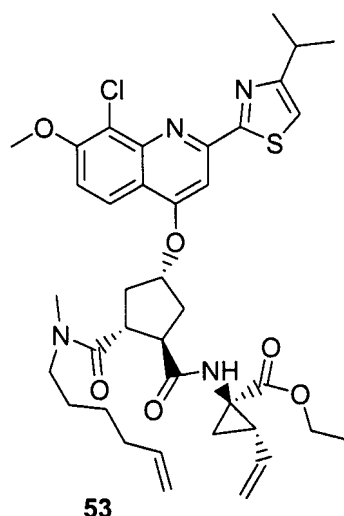
Se preparó el producto del título **51** (79 %) a partir de (2-amino-3-cloro-4-metoxifenil)-(metil)cetona (**50**) siguiendo el procedimiento reportado para 2'-[[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (**35**): $m/z = 353$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso C: Síntesis de 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-quinolina (**52**)



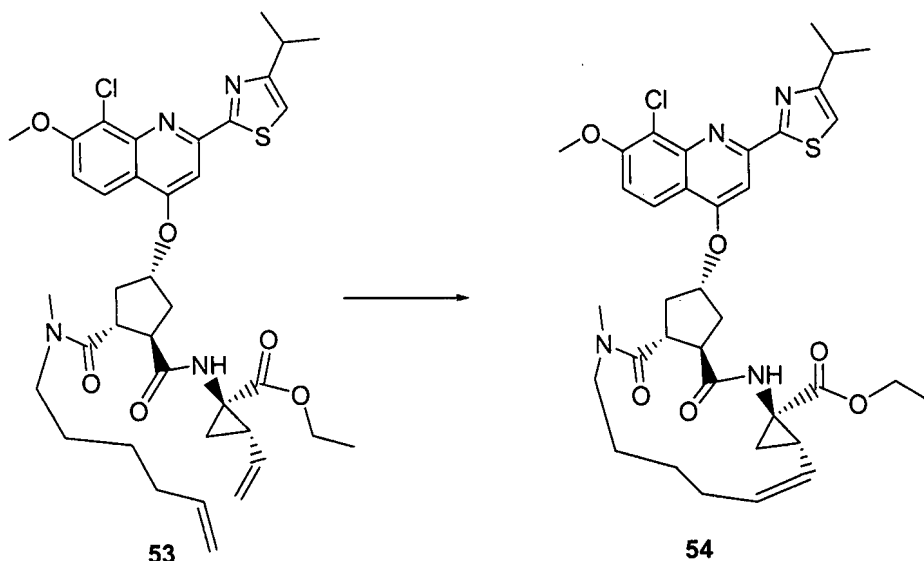
El producto del título **52** se preparó (58 %) de 2'-[[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)-metil]amino]-3'-cloro-4'-metoxiacetofenona (**51**) siguiendo el procedimiento reportado para 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**): $m/z = 335$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso D: Preparación del compuesto **53**



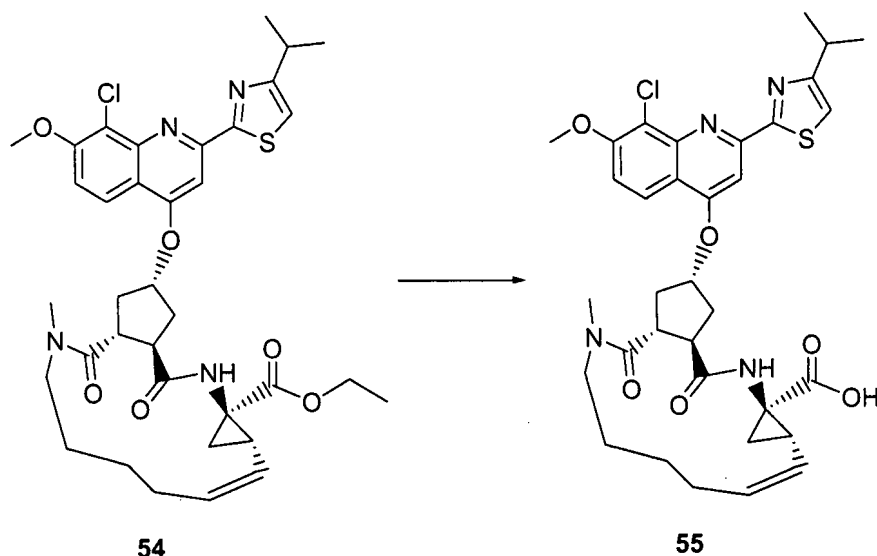
Se preparó el compuesto **53** a partir de alcohol **43** y 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-quinolina (**52**) siguiendo el procedimiento descrito para **44**: $m/z = 723$ ($M+H$)⁺.

Paso E: Preparación del compuesto **54**



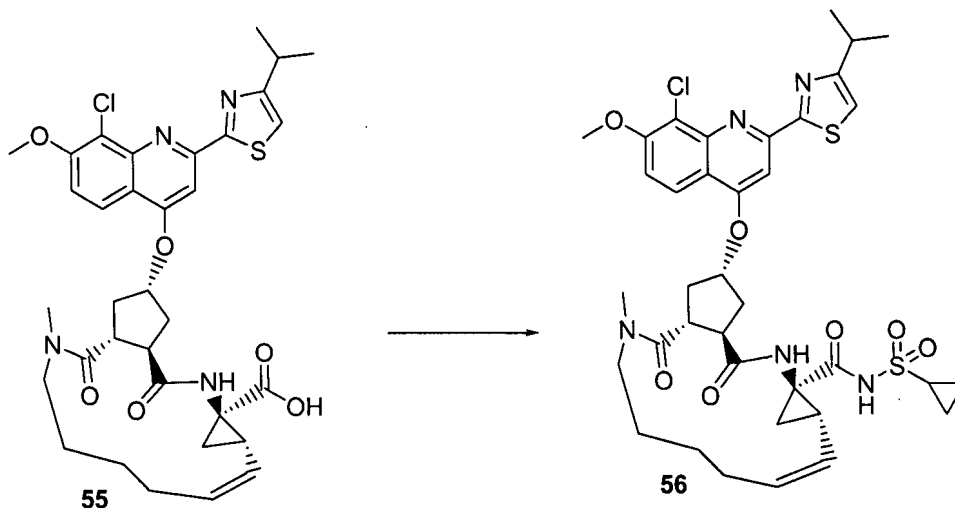
Se preparó el compuesto **54** a partir de **53** siguiendo el procedimiento descrito para **45**: $m/z = 695$ ($M+H$)⁺.

Paso F: Preparación del compuesto **55**



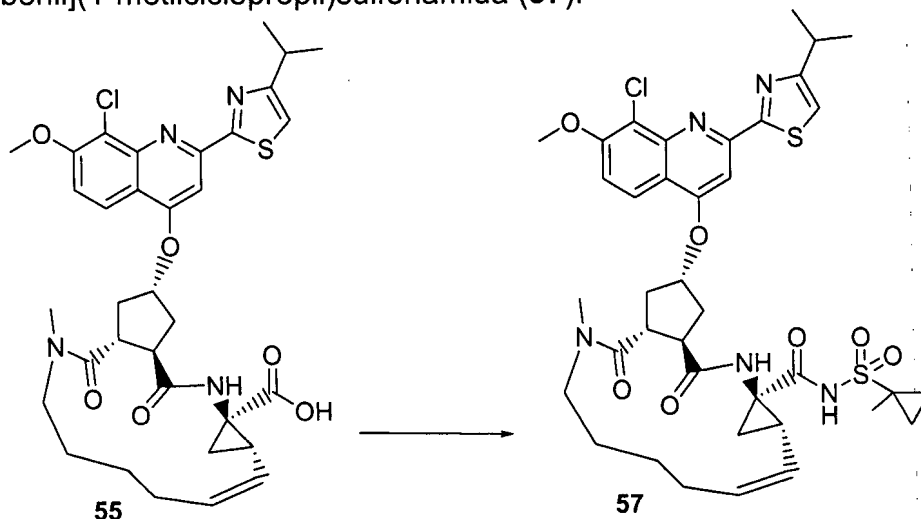
Se agregó una solución de hidróxido de litio (3,85 g, 90,1 mmol) en agua (30 ml) a una solución agitada de éster **54** (1,64 g, 2,36 mmol) en THF (55 ml) y MeOH (40 ml). Después de 16 h a temperatura ambiente, se agregó más LiOH (1,0 g). Después de 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada de NH_4Cl , se concentró a presión reducida, se acidó a pH 5 con HCl 1N, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar 1,37 g (87%) del ácido carboxílico **55**, $m/z = 667$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



Se agitó una solución de ácido carboxílico **55** (1,37 g, 2,52 mmol) y carbonildiimidazol (2 eq) en THF seco (75 ml) a reflujo en nitrógeno durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron ciclopropilsulfonamida (2 eq) y DBU (2 eq). Esta solución se calentó a 50°C durante 36 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y HCl 1N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en CH₂Cl₂) dio 880 mg (55 %) del compuesto de título **56** como un sólido blancuzco: $m/z = 770$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, rotámetro principal): 0,93-1,52 (m, 13H), 1,60-2,07 (m, 5H), 2,21-2,64 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 10,81 (broad s, 1H).

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

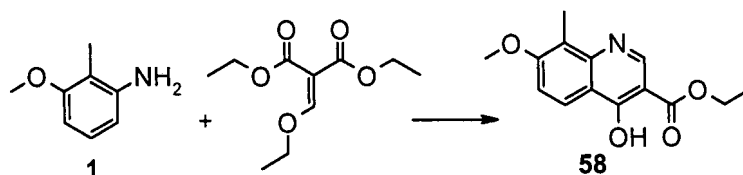


Se agitó una solución de ácido carboxílico **55** (49 mg, 0,073 mmol) y carbonildiimidazol (2 eq) en THF seco (5 ml) a reflujo en nitrógeno durante 2h. La

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 1-metilciclopropilsulfonamida (2 eq) y DBU (2 eq). Esta solución se calentó a 50°C durante 15h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y HCl 1N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en DCM) dio 10 mg (20 %) del compuesto de título **57**: $m/z = 784$ (M+H)⁺.

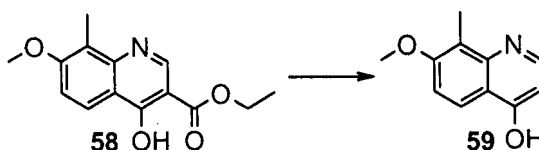
Ejemplo 10: Preparación de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**65**).

Paso 1: Síntesis de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (**58**).



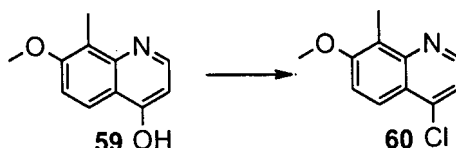
Se agregó etoximetilenomalonato de dietilo (17,2 g, 79,6 mmol) a 2-metil-*m*-anisidine (8,4 g, 61,2 mmol) (exothermic reaction). Luego, se agregó dietiléter (100 ml) y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se re-disolvió en éter (50 ml), se filtró, se lavó con heptano y se secó para dar 12 g de un intermediario. Este intermediario se agregó en partes a éter difenilo (50 ml) se pre-calantó a 230 °C. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a 250°C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con heptano (200 ml). El precipitado se filtró y posteriormente se lavó con heptano y éter para dar 9,2 g (57,5 %) del producto buscado **58** como un polvo amarillo: $m/z = 262$ (M + H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 4-Hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**59**).



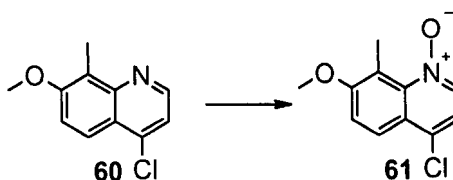
Se reflujo una suspensión de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (**58**, 9,2 g, 35,2 mmol) en NaOH 5N (150 ml) durante 1,5 h (hasta que se obtuvo una solución clara). Luego, la solución se enfrió a 0 °C y el pH se reguló a 2-3 con HCl concentrado. El sólido se filtró y posteriormente se lavó con agua, acetona y éter. Este polvo se agregó en pequeñas partes a difeniléter (40 ml), se pre-calantó a 250 °C. La suspensión resultante se convirtió en una solución después de 20 min (se observó la formación de CO₂). Después de 1 h a 250°C, la solución marrón se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con heptanos (200 ml). El precipitado se filtró y se lavó con heptanos y éter para dar 6,4 g (96%) del producto buscado **59** como un polvo amarillo: $m/z = 190$ (M + H)⁺.

Paso 3: Síntesis de 4-Cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**60**).



Se calentó una solución de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**59**, 6,4 g, 33,8 mmol) en POCl₃ (17,2 g, 111,6 mmol) a reflujo durante 1 h en nitrógeno. Luego, la solución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y el exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió entre NaOH 1N frío y AcOEt. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto se purificó mediante filtración por sílica gel (AcOEt/CH₂Cl₂/Heptano, 4:4:2) para dar 6,5 g (92,5 %) del producto buscado **60** como agujas amarillas: $m/z = 208$ (M + H)⁺.

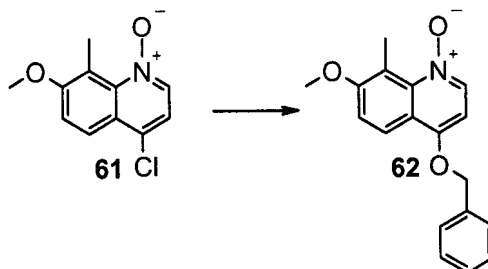
Paso 4: Síntesis de N-óxido de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**61**).



Se agregó ácido metacloroperbenzoico (90,2 g, 366,0 mmol) en partes durante 3 h a una solución de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**60**, 15,2 g, 73,2

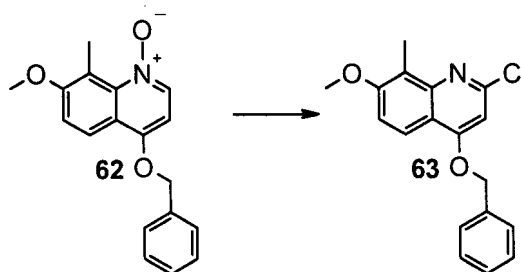
mmol) en CHCl_3 (1 L). Luego, la solución se dividió entre NaOH 1N frío y CH_2Cl_2 (8 extracciones sucesivas). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de AcOEt/ CH_2Cl_2 , 1:2 a 1:0) para dar 3,0 g (18,3 %) del producto del título **61** como un polvo amarillo pálido: $m/z = 224$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Paso 5: Síntesis de *N*-óxido de 4-benciloxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**62**).



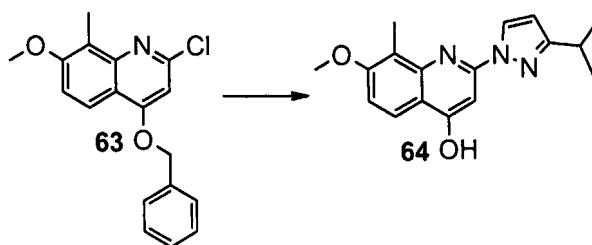
Se agregó NaH (973 mg, 60% en aceite mineral, 24,3 mmol) a 0 °C, bajo atmósfera inerte, a alcohol bencílico (2,96 ml, 28,6 mmol) en DMF (10 ml). Después de 5 min a 0 °C, la solución se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 10 min a temperatura ambiente, se agregó *N*-óxido de 4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**61**, 3,2 g, 14,3 mmol) en una parte. La solución negra resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante otros 30 min, luego se vertió en agua fría y se extrajo 4 veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de AcOEt/ CH_2Cl_2 , 1:1 a 1:0, luego AcOEt/MeOH 9:1) para dar 2,5 g (59 %) del producto buscado **62** como un polvo amarillo: $m/z = 296$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Paso 6: Síntesis de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**).



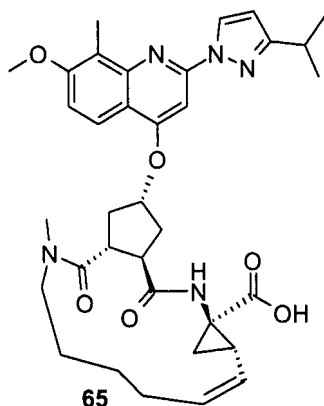
Se agregó POCl_3 bajo atmósfera inerte a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a *N*-óxido de 4-benciloxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**62**, 2,5 g, 8,47 mmol). Luego, la mezcla de reacción se permitió que se caliente hasta temperatura ambiente, luego se calentó a reflujo. Después de 35 min, la solución se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de POCl_3 se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió entre agua fría y AcOEt , se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituroó en éter, luego se filtró y posteriormente se lavó con pequeñas partes de metanol y éter para dar 2,4 g (90,4 %) del producto buscado **63** como un polvo blanco: $m/z = 314$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Paso 7: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**).



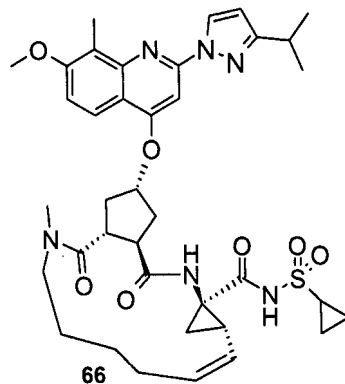
Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**, 1,00 g, 3,19 mmol) y 3-isopropilpirazol a $155\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12h. Luego, la mezcla de reacción se dividió entre AcOEt y agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1) para dar 900 mg (95 %) del producto buscado **64** como un polvo de color amarillento: $m/z = 298$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Paso 8: Síntesis de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**65**).



El compuesto de título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**) e intermediario **26** siguiendo el procedimiento (Paso D-F) reportado para la preparación de ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**29**): $m/z = 630$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 11: Preparación de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**66**).

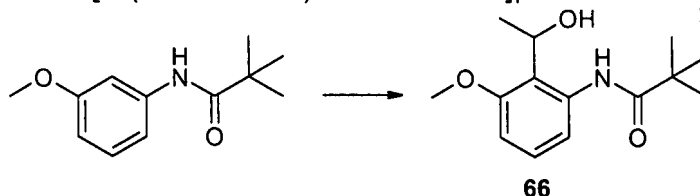


El compuesto de título se preparó a partir de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**65**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**66**).

2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 733$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,80-1,50 (m, 12H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,79-2,05 (m, 4H), 2,15-2,31 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,49-2,63 (m, 5H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,26-5,46 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,88 (br s, 1H).

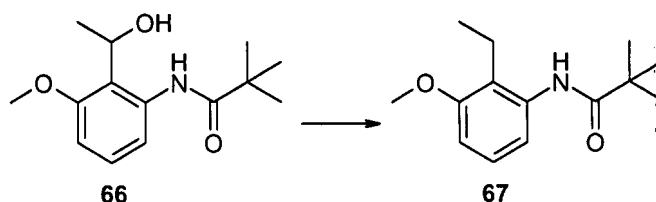
Ejemplo 12: Preparación de ácido 17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**70**).

Paso 1: Síntesis de *N*-[2-(1-hidroxietil)-3-metoxifenil]pivaloilamida (**66**).



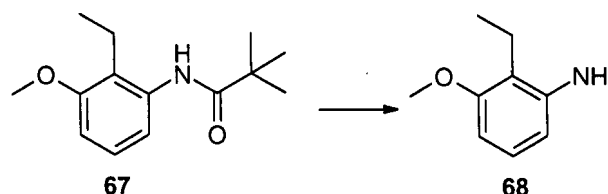
Se agregó una solución de *N*-butillitio (2,5 M en hexanos, 4,4 ml, 11,1 mmol) gota a gota a 0 °C en nitrógeno a una solución agitada de *N*-(3-metoxifenil)pivaloilamida. Después de 1h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C. Luego, se agregó una solución de acetaldehído (544 µl, 9,64 mmol) en THF (1 ml). Después de 10 min, la mezcla de reacción se dejó que se caliente hasta temperatura ambiente durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se dividió entre AcOEt y agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 500 mg (45 %) del producto buscado **66** como un sólido amarillo: $m/z = 252$ (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de *N*-[2-etil-3-metoxifenil]pivaloilamida (**67**).



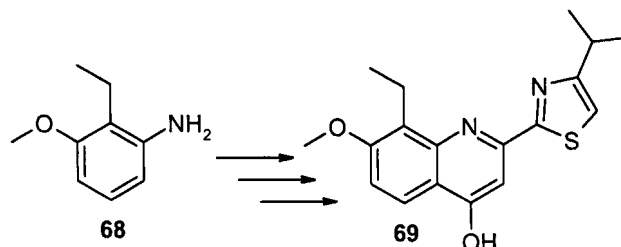
Se agitó Una mezcla de *N*-[2-(1-hidroxietil)-3-metoxifenil]pivaloilamida (**66**, 42 g, 167 mmol), Pd/C (10%, 2,00 g) y H₂SO₄ (10 ml) en ácido acético (400 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción resultante se hidrogenó durante 4 días, después de lo cual el catalizador se eliminó mediante filtración sobre kieselghur. El filtrado se concentró a 300 ml, luego se vertió en 1,0 L de agua. El sólido formado se filtró, se lavó con agua para dar el producto buscado **67** como un sólido amarillo: $m/z = 236$ (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de 2-etil-*m*-anisidina (**68**).



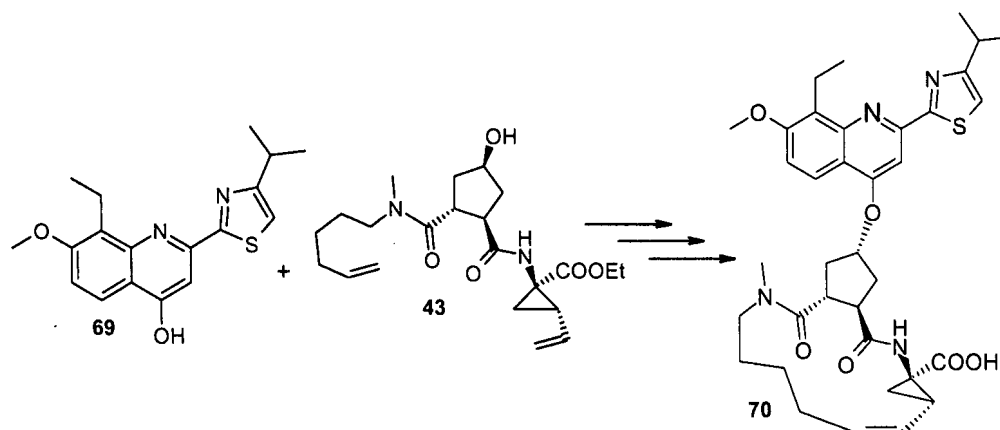
Se reflujo una solución de *N*-[2-etil-3-metoxifenil]pivaloilamida (**67**, 167 mmol) y 37 % de HCl (700 ml) en EtOH (700 ml) durante 48 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida (1/3 de volumen). Esta solución se mantuvo a 5 °C durante 6 h. El sólido que apareció se filtró y se lavó con diisopropiléter para dar 22,35 g del producto buscado como su sal de HCl. La base libre se generó mediante el tratamiento con K₂CO₃ para dar 20,85 g (83%) del producto buscado **68**: $m/z = 152$ (M+H)⁺.

Paso 4: Síntesis de 8-etil-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**69**).



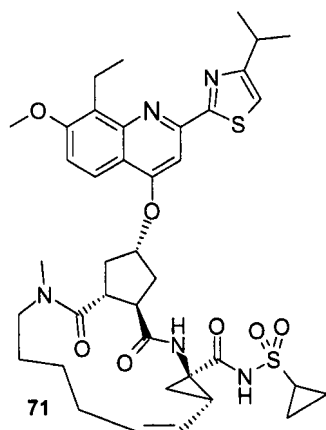
El compuesto de título se preparó a partir de 2-etil-*m*-anisidina (**68**) siguiendo el procedimiento (Pasos 3-5) reportado para la preparación de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**): $m/z = 329$ (M+H)⁺.

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



El compuesto del título se preparó a partir de 8-etil-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**69**) e intermediario **43** siguiendo el procedimiento (Pasos D-F) reportado para la preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**46**): $m/z = 661$ (M+H)⁺.

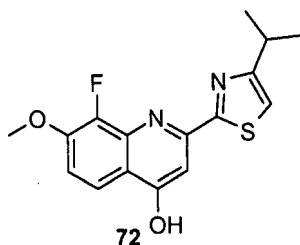
Ejemplo 13: *N*-[17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**71**).



El compuesto de título se preparó a partir de ácido 17-[8-etil-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carboxílico (**70**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 764$ ($M+H$)⁺.

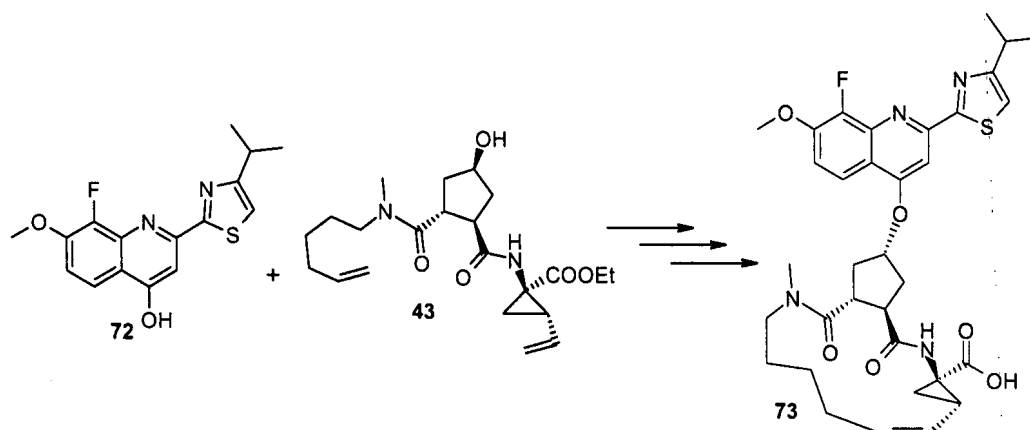
Ejemplo 14: Preparación de ácido 17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carboxílico (**73**).

Paso 1: 8-fluoro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolona (**72**).



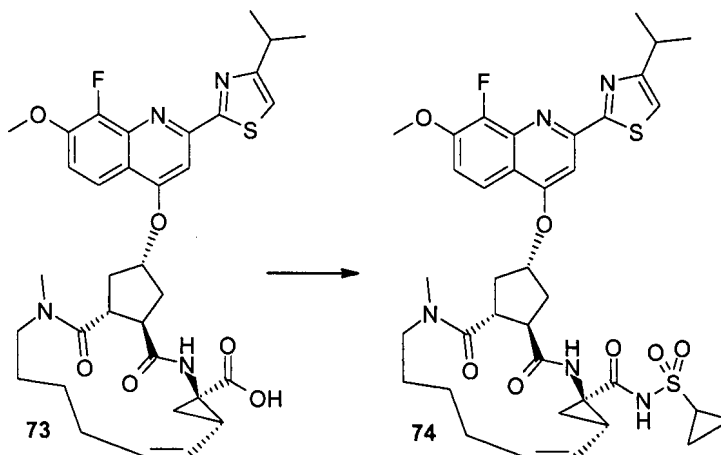
El compuesto de título se preparó a partir de 2-fluoro-3-metoxibenzoico ácido siguiendo el procedimiento (pasos 1-5) reportado para la preparación de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolona (**36**): $m/z = 319$ ($M+H$)⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carboxílico (**73**)



El compuesto de título se preparó a partir de 8-fluoro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolona (**72**) y alcohol **43** siguiendo el procedimiento (pasos D-F) reportado para la preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**46**): $m/z = 651$ (M+H)⁺.

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

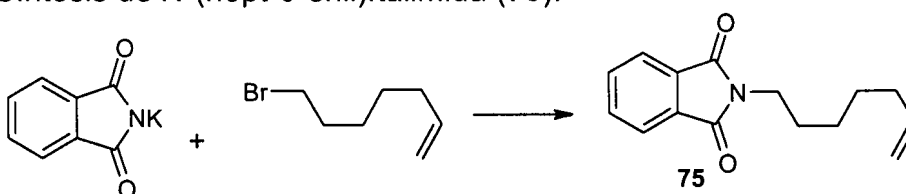


El compuesto de título se preparó a partir de ácido 17-[8-fluoro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carboxílico (**73**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolín-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-

diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): m/z = 754 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): ¹H RMN (CDCl₃): 0,75-1,52 (m, 15H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 5,05 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 10,77 (broad s, 1H).

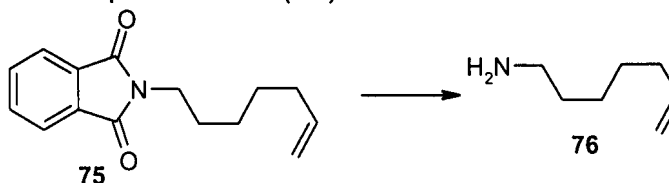
Ejemplo 16: Ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (**80**).

Paso 1. Síntesis de *N*-(hept-6-enil)ftalimida (**75**).



Se agitó una solución de ftalamida de potasio (627 mg, 3,38 mmol) y 7-bromohept-1-eno en DMF seco (10 ml) a 100 °C en nitrógeno durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con éter y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto buscado **75** como un aceite, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso: m/z = 244 (M+H)⁺.

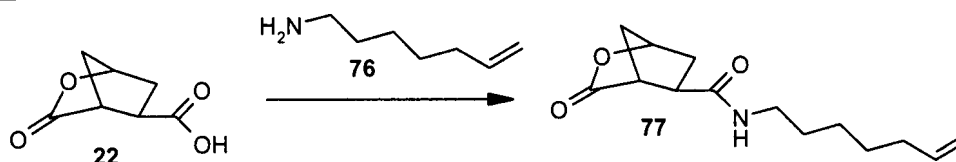
Paso 2. Síntesis de 6-heptenilamina (**76**).



Se agitó una solución de *N*-(hept-6-enil)ftalimida (**75**, 66,2 g, 272 mmol) e hidrato de hidrazina (19,8 ml, 408 mmol) en MeOH (1,0 l) a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se diluyó con éter y el sólido formado se eliminó mediante filtración. El éter se evaporó a presión reducida. Luego, se agregó HCl 5N (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a

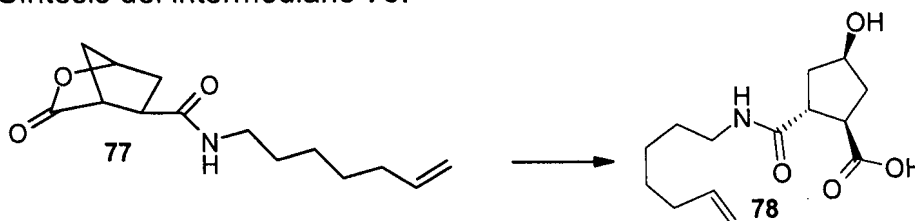
reflujo. Después de 45 min., la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el sólido formado se filtró. El pH de el filtrado se reguló a 3 a 0 °C con NaOH. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con éter y se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante destilación para dar 34,57 g del producto buscado **76** como un aceite: $m/z = 114$ (M+H)⁺.

Paso 3. Síntesis del intermediario **77**.



El compuesto de título se preparó a partir de 6-heptenilamina (**76**) y ácido 3-Oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-5-carboxílico (**22**) siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de intermediario **23**: $m/z = 252$ (M+H)⁺. El compuesto de título también se preparó (82 de rendimiento aislado) usando otras condiciones de acoplamiento (EDCI.HCl (1,1 eq.), HOAT (1,1 eq.) y diisopropiletilamina en DMF seco).

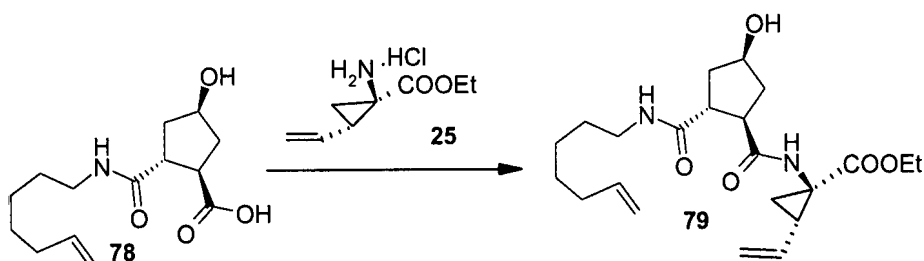
Paso 4. Síntesis del intermediario **78**.



El compuesto de título se preparó (65 %) a partir del intermediario **77** y LiOH siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de intermediario **24**: $m/z = 270$ (M+H)⁺.

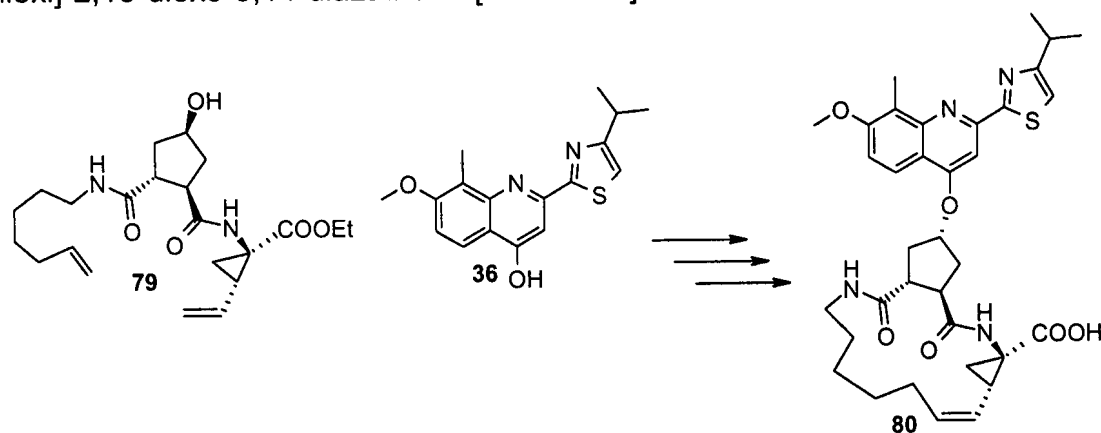
Paso 5. Síntesis del intermediario **79**.

150



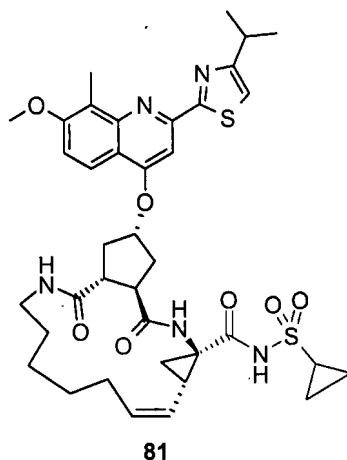
El compuesto de título se preparó (65 %) a partir del intermediario **78** y clorhidrato del etil éster del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **25** siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de intermediario **26**: $m/z = 407 (M+H)^+$.

Paso 6. Síntesis de ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (**80**).



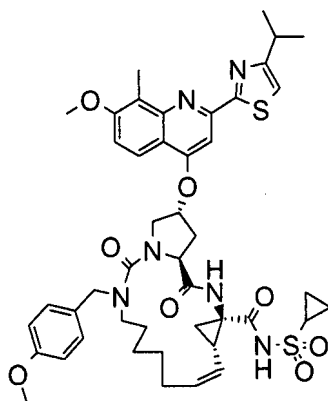
El compuesto de título se preparó a partir de intermediario **79** y quinolina **36** siguiendo el procedimiento (Pasos D-F) reportado para la preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}] octadec-7-en-4-carboxílico (**46**): $m/z = 647 (M+H)^+$.

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

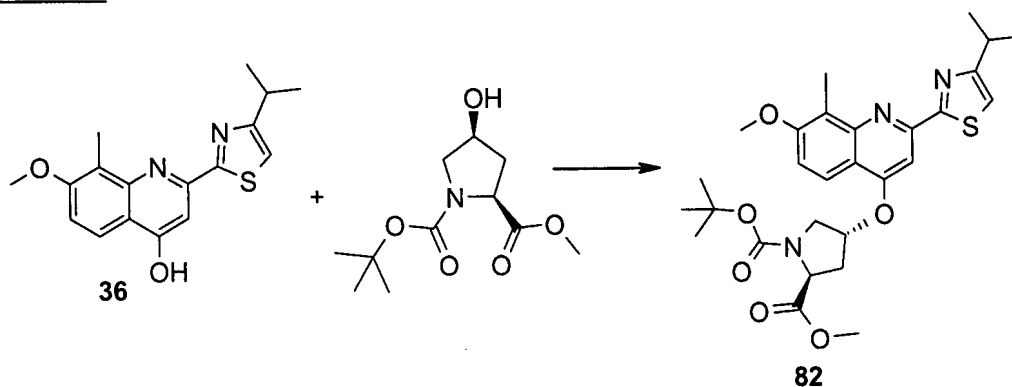


El compuesto de título se preparó a partir de ácido 18-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14-diazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-carboxílico (**80**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de *N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**47**): $m/z = 750$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,90-0,96 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,4-1,55 (m, 5H), 1,80-1,92 (m, 5H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,09 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,99 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,51-5,53 (m, 1H), 5,71 (dd, $J = 18,6$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 9,40 (br s, 1H).

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

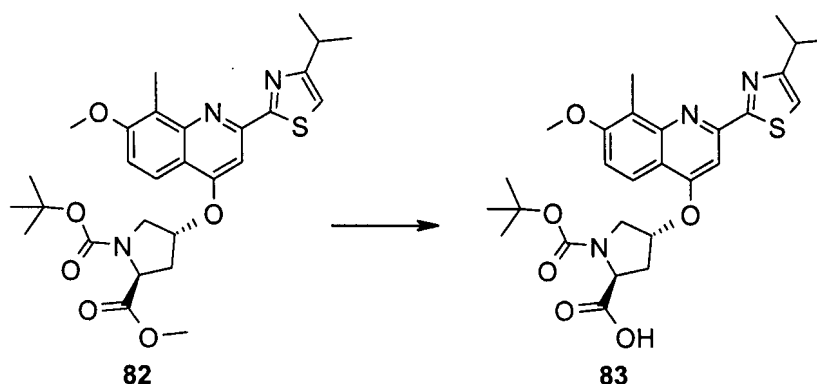


Paso A: Síntesis del intermediario 82.



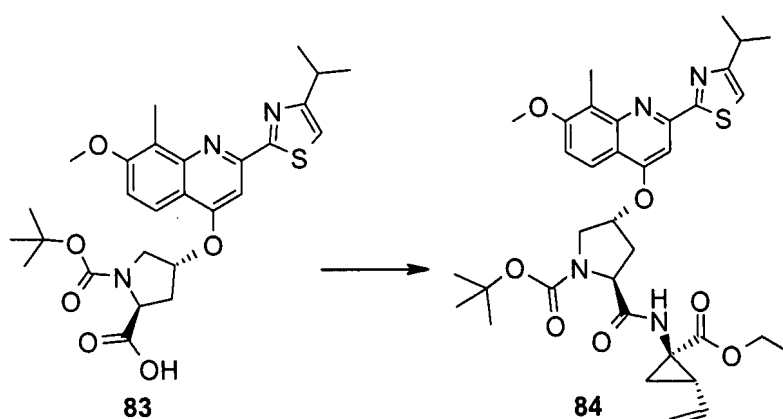
Se secaron metil éster de Boc-*cis*-hidroxi-L-prolina (500 mg, 2,04 mmol), 4-hidroxi-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolina (**36**, 769 mg, 2,04 mmol) y 2-difenilfosfanilpiridina (751 mg, 2,86 mmol) en alto vacío durante 1 h. THF seco luego se agregó en nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se enfrió a -15°C . Luego, se agregó DIAD gota a gota. Después de 1 h a -5°C se permitió que la solución se caliente hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dividió entre agua fría y AcOEt. La capa orgánica se lavó posteriormente vigorosamente con HCl 1M y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en columna sobre sílica gel (gradiente AcOEt/ CH_2Cl_2 , 0:10 a 5:95) dio 940 mg (85%) del producto deseado **82** como un aceite incoloro: $m/z = 542 (\text{M}+\text{H})^+$.

Paso B: Síntesis del intermediario 83.



Se agregó una solución de LiOH (592 mg, 13,8 mmol) en agua a una solución del intermediario **82** (1,5 g, 2,77 mmol) en MeOH/THF 1:1. Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidó a pH 3-4 con HCl diluido, se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía flash (Gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 1:9 a 4:6) para dar 1,26 g (86%) del producto del título **83** como un aceite de color naranja: $m/z = 528$ (M+H)⁺.

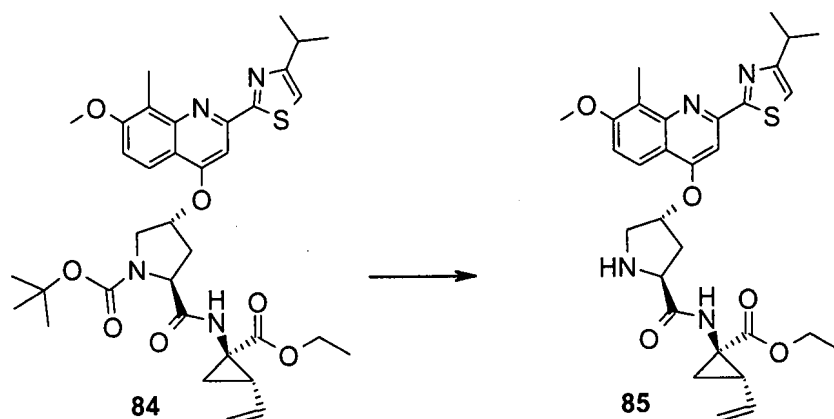
Paso C: Síntesis del intermediario **84**.



A una solución agitada de ácido carboxílico **83** (1,26 g, 2,39 mmol) en DMF seco (20 ml) se agregó tosilato del etil éster del ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (860 mg, 2,63 mmol) y diisopropiletilamina (1,04 ml, 5,98 mmol). Luego, se agregó HATU (999 mg, 2,63 mmol) a 0°C en nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron y posteriormente se lavaron con

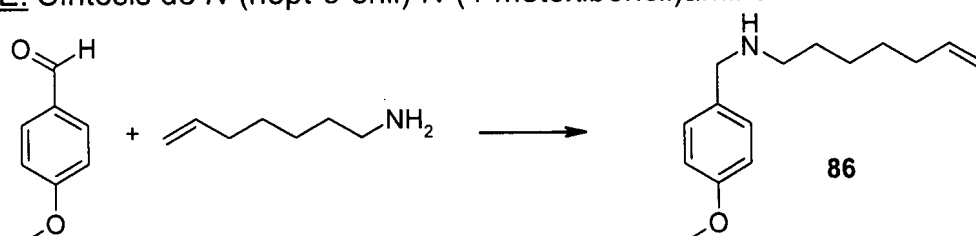
una solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0:1 a 2:8) dio 1,44 g (90%) del producto del título **84** como un sólido blanco: $m/z = 665$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso D: Síntesis del intermediario **85**.



A una solución agitada de derivado de prolina protegida por Boc **84** (1,44 g, 2,16 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agregó ácido trifluoroacético (5 ml). Después de 2h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre una solución saturada de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (MgSO_4) se filtró y se concentró para dar 1,0 g (81%) del producto del título **85** como un aceite incoloro: $m/z = 565$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

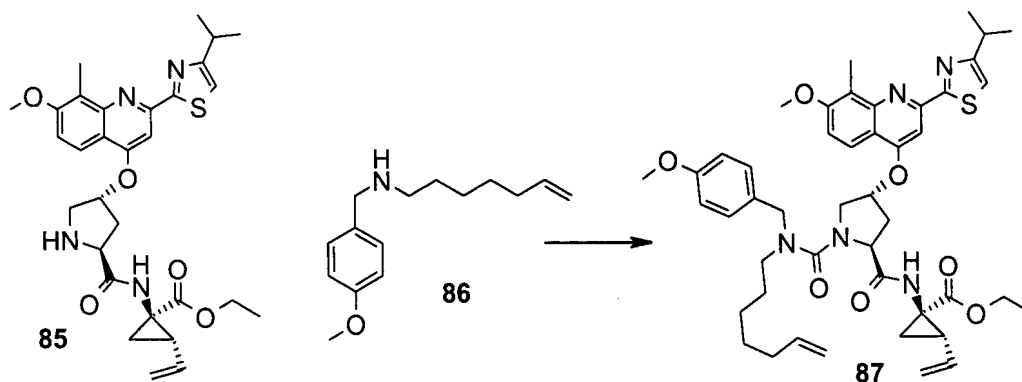
Paso E: Síntesis de *N*-(hept-6-enil)-*N*-(4-metoxibencil)amina **86**.



Se agitó una solución de hept-6-enilamina (2,0 g, 13,4 mmol) y anisaldehído (1,79 ml, 14,7 mmol) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, NaBH_4 (556 mg, 14,7 mmol) se agregó a 0 °C en nitrógeno. La solución resultante se dejó que se caliente hasta temperatura ambiente

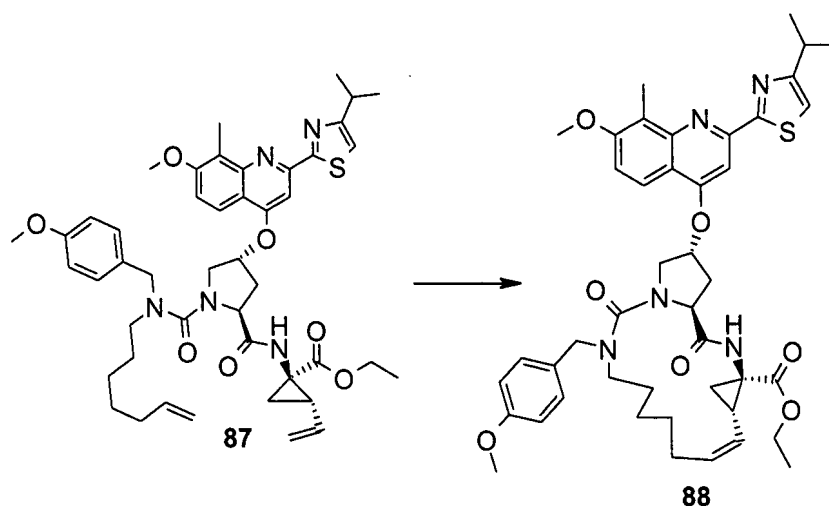
durante 4 h. Luego, la mezcla de reacción se dividió entre agua congelada y CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía (gradiente $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0:1 a 2:8, luego $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) para dar 1,8 g (34%) del producto del título **86** como un aceite incoloro: $m/z = 234$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso F: Síntesis del intermediario **87**.



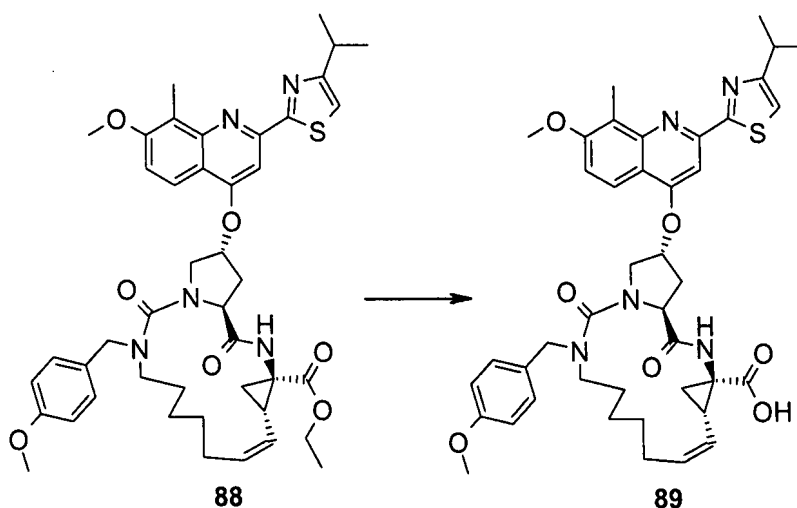
A una solución de derivado de prolina **85** en THF (50 ml) se agregó NaHCO_3 (1,0 g). Luego, se agregó fosgeno (4,7 ml, 20% de solución en tolueno) a 0 °C en nitrógeno. Después de 1,5 h, el sólido blanco se filtró y se lavó con THF y CH_2Cl_2 . Luego, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se re-disolvió en diclorometano seco (50 ml). A esta solución, se agregaron NaHCO_3 (1,0 g) y amina protegida **86** posteriormente. Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida el residuo resultante se purificó mediante cromatografía con sílica gel (gradiente $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0:1 a 2:8) para dar 1,36 g (90%) del producto del título **87**: $m/z = 824$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso G: Síntesis del intermediario **88**.

146
156

Se agregó catalizador de 1ra generación Hoveyda-Grubbs (50 mg, 0,082 mmol) a una solución desgasificada de dieno **87** (1,36 g, 1,65 mmol) en tolueno (170 ml). La solución resultante se calentó a 80 °C en nitrógeno durante 4 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (gradiente AcOEt/CH₂Cl₂, 0:1 a 2:8) para dar 900 mg (65%) del producto del título **88** como una espuma amarillada: $m/z = 796$ (M+H)⁺.

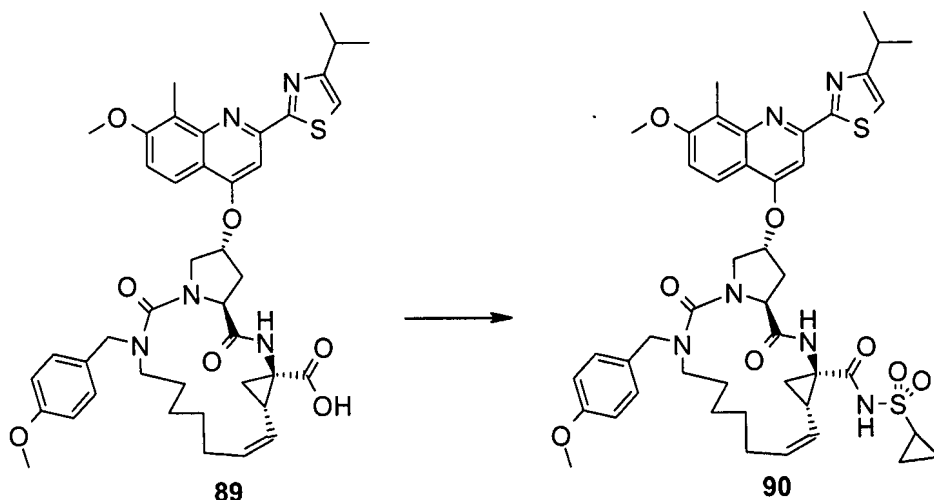
Paso H: Síntesis del intermediario **89**.



Se agregó una solución de LiOH (242 mg, 5,65 mmol) en agua (20 ml) a una solución de éster **88** (900 mg, 1,13 mmol) en MeOH/THF 1:1. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, se acidó a pH 3-4 con HCl diluido y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron posteriormente, se lavaron con salmuera, se secaron

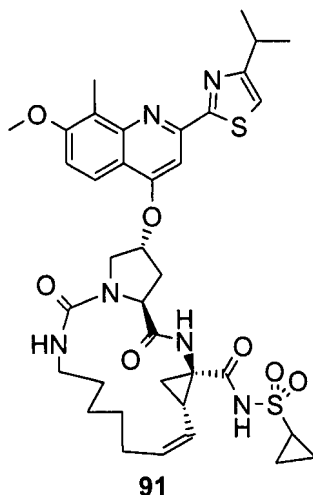
(MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar 840 mg (97%) del producto del título **89** como un sólido levemente amarillo: $m/z = 768$ (M+H)⁺.

Paso I: Síntesis de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**90**).



Se agitó una solución de ácido carboxílico **65** (830 mg, 1,03 mmol) y carbonildiimidazol (333 mg, 2,06 mmol) en THF seco (20 ml) a reflujo en nitrógeno durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron ciclopropilsulfonamida (249 mg, 2,06 mmol) y DBU (313 mg, 2,06 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante 12h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con HCl diluido, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20) y se re-cristalizó a partir de CH₂Cl₂/éter para dar 450 mg (50%) del producto del título **90** como un polvo blanco: $m/z = 871$ (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,05-1,61 (m, 18H), 2,00 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 5H), 2,96 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 4H), 4,54 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 5,08 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H).

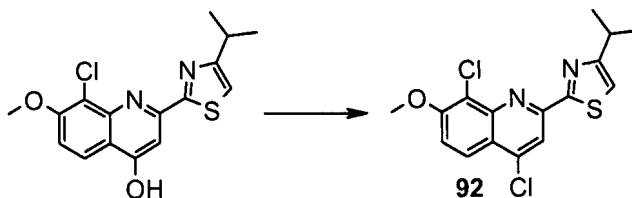
Ejemplo 19: *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**91**).



Se agregó TFA (10 ml) a una solución de *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**90**) en DCM (20 ml). Después de 30 min a temperatura ambiente, agua (20 ml) se agregó a la mezcla de reacción y el pH se reguló a 3-4 con NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente MeOH/CH₂Cl₂, 0:1 a 1:99, luego AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1) para dar 313 mg (73%) del producto del título deseado **91** como un sólido de color amarillento: *m/z* = 751 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃): 0,88-1,64 (m, 16H), 1,96 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,68 (m s, 5H), 2,79-2,92 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 10,20 (br s, 1H).

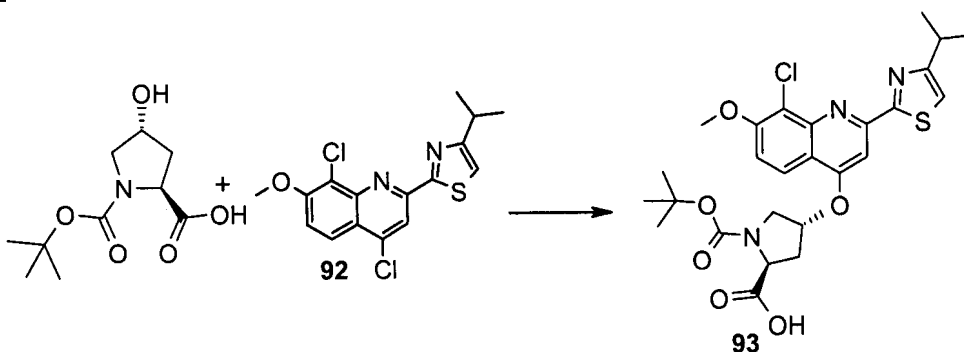
Ejemplo 20: *N*-[[18-[8-cloro-2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**94**).

Paso A: Síntesis de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**92**).



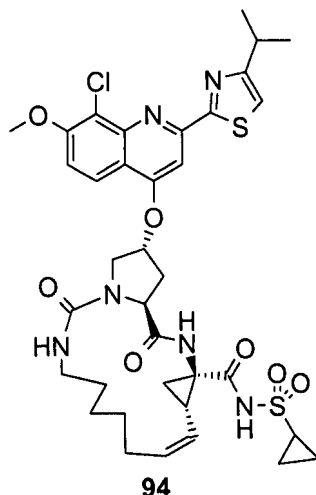
Se calentó una solución de 8-cloro-4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-quinolina (2,0 g, 5,97 mmol) en POCl_3 (10 ml) a 85°C durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua fría (20 ml), el pH se reguló a 10 con 50% de NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar 2,05 g (97%) del compuesto de título **92** como un sólido amarillo: $m/z = 353$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso B: Síntesis del intermediario **93**.



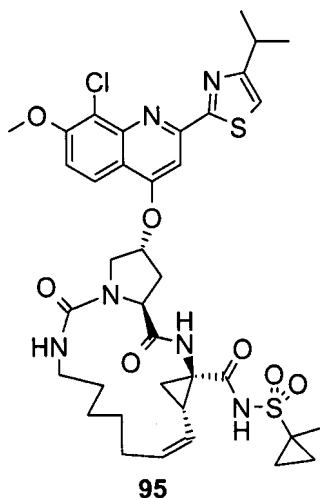
Se agregó NaH (60% en aceite mineral, 679 mg, 17,0 mmol) en nitrógeno a una solución de Boc-*trans*-hidroxi-L-prolina-OH (2,0 g, 5,661 mmoles) en DMF seco (50 ml). Después de 30 min a temperatura ambiente, se agregó una solución de 4,8-dicloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolina (**92**, 1,38 g, 5,94 mmol) en DMF seco y la solución resultante se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se desactivó con HCl diluido hasta pH 2, se extrajo dos veces con AcOEt y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente AcOEt/ CH_2Cl_2 , 0:1 a 1:1) para dar 2,35 g (75%) del título **93**: $m/z = 548$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



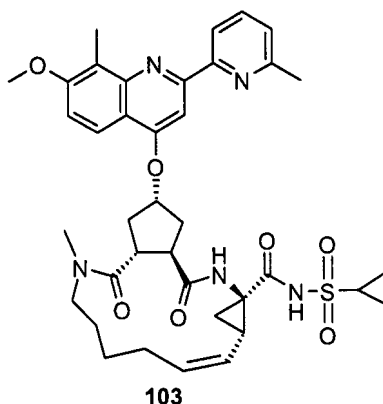
El compuesto de título se sintetizó a partir del intermediario **93** siguiendo el procedimiento (Pasos C-I) reportado para *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil] (ciclopropil)sulfonamida (**90**) y para *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil](ciclopropil)-sulfonamida (**91**): $m/z = 771$ (M)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃): 0,93 (m, 1H), 1,06-1,63 (m, 15H), 1,92 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,20 (m, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 4,00 (dd, $J = 4,0$ Hz, 10,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 8,3$ Hz, 9,9 Hz, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H).

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

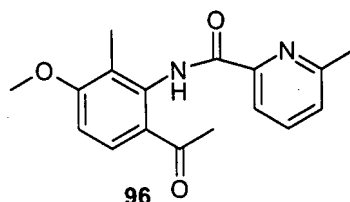
145
161

El compuesto de título se sintetizó a partir del intermediario **93** y 1-Metil-ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento (Pasos C-I) reportado para *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-14-(4-metoxibencil)-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-il]carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**90**) y para *N*-[[18-[2-[4-(isopropil)tiazol-2-il]-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0^{4,6}]-nonadec-7-en-4-il]carbonil]-(ciclopropil)sulfonamida (**91**): $m/z = 785$ (M)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃): 0,90 (m, 1H), 1,12-1,60 (m, 16H), 1,74 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 4H), 2,51 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,20 (m, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 10,08 (br s, 1H).

Ejemplo 22: {17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil}-amida del ácido ciclopropansulfónico (**103**).

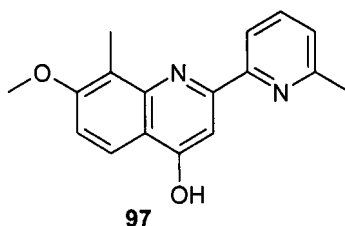
146
162

Paso A: Síntesis de 6-metilpiridina-2-carboxílico ácido (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-amida (**96**).



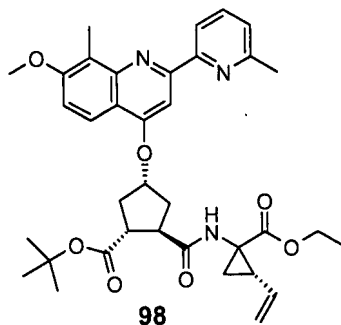
Se disolvió ácido 6-metilpicolínico (1,12g, 8,167 mmol) en DCM seco (100 ml) y se mantuvo en un baño de hielo en un baño de hielo. Luego, se agregaron 6-acetil-3-metoxi-2-metilanilina (1,48 g, 8,17 mmol) y piridina (6,6 ml, 0,082 mol) seguido por la adición gota a gota de POCl_3 (1,53 ml, 0,016 mol) durante 15 minutos. La solución resultante se agitó a -5°C durante 1h. Luego, se agregó cuidadosamente agua (100 ml) y después de 5 min de agitar, se agregó gota a gota NaOH (40 %, 20 ml) de manera consecutiva, seguido por la separación de la capa orgánica. La capa de agua se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Heptano/AcOEt, 3:1) para dar el compuesto de título (2,1 g, 86%): $m/z = 299$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso B: Síntesis de 4-hidroxi-2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**97**).



A una solución de ácido 6-metilpiridina-2-carboxílico (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)-amida (**96**) en piridina (15 ml) se agregó 2,5 equivalente de KOH molido recientemente junto con agua (200 μ l). La mezcla se calentó mediante irradiación de microondas a 150 °C durante 30 min, luego 80-85% de la piridina se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió sobre hielo y se neutralizó con ácido acético. El precipitado se filtró, luego se secó para dar el compuesto de título (1,8 g, 95%): $m/z = 299$ (M+H)⁺.

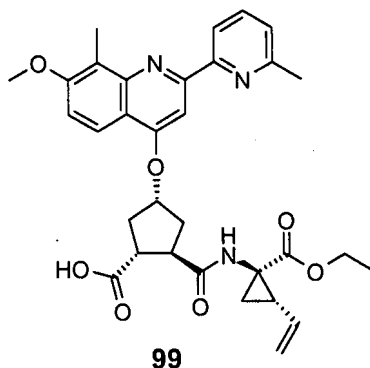
Paso C: Síntesis de ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-ciclopentancarboxílico (**98**).



Se agitaron una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxyciclopentancarboxílico (500 mg, 1,5 mmol), preparada según se describe en WO2005/073195, 4-hidroxi-2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**97**, 504 mg, 1,8 mmol) y trifenilfosfina (990 mg, 3,75 mmol) en THF seco (40 ml) a 0°C durante 10 min. Luego se agregó, DIAD (0,74 ml, 3,75 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de 0°C a 22°C hasta el día siguiente. Luego, los volátiles se evaporaron y el producto se purificó mediante cromatografía en columna con

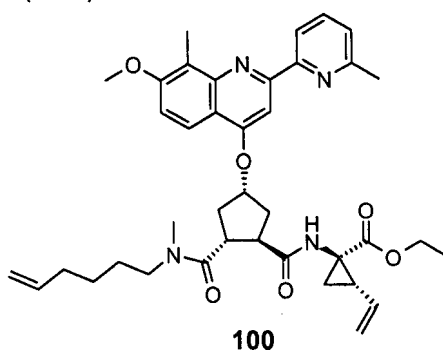
sílica gel (gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 1:0 a 95:5) para dar 1,1 g (88%) del compuesto de título **98**: $m/z = 630$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso D: Síntesis de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentancarboxílico (**99**).



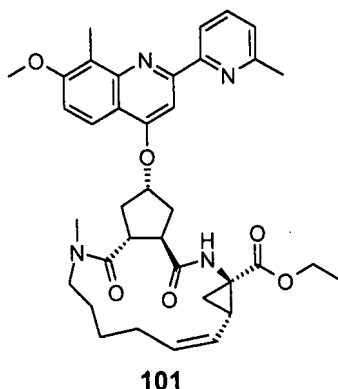
Se agregó TFA (24 ml) a temperatura ambiente a una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentancarboxílico (**98**, 1,1 g, 1,75 mmol) y trietilsilano (510 mg, 2,5 eq) en CH_2Cl_2 (24 ml). Después de 2h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se co-evaporó con tolueno. El residuo se re-disolvió en AcOEt y se lavó posteriormente con una solución de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó, para dar 800 mg (80 %) del compuesto de título **99** (800 mg, 80%): $m/z = 574$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso E: Síntesis de etil éster del ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarbonil}amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (**100**).



Se agitó una solución de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-ciclopentancarboxílico (**99**, 0,77 g, 1,344 mmol), clorhidrato de *N*-metilhex-5-enilamina (221 mg, 1,95 mmol) y diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,72 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Después de 30 min, se agregó HATU (741 mg, 1,95 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego, el DMF se evaporó y el residuo se dividió entre AcOEt y una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con sílica gel (gradiente Heptano/AcOEt 80:20 a 50:50) para dar 735 mg (82 %) del compuesto de título: $m/z = 669$ (M+H)⁺.

Paso F: Síntesis de etil éster del ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**101**).

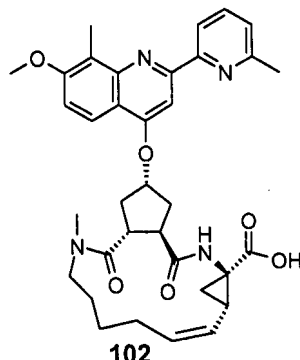


Se disolvió etil éster del ácido 1-[2-(Hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarbonil}amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (**100**, 250 mg, 0,37 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (250 ml). Luego, se burbujeó gas de nitrógeno a través de la solución durante 30 min antes de agregar Hoveyda-Grubbs de 2da generación (25 mg). La solución resultante se reflujo hasta el día siguiente, luego se enfrió hasta la temperatura

150
166

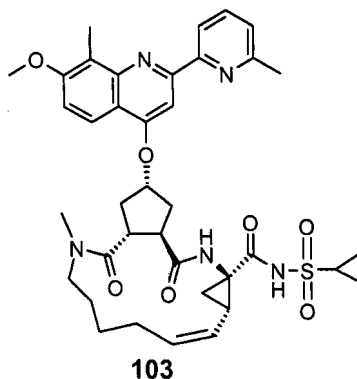
ambiente y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel (gradiente AcOEt/Heptano, 3:7 a 5:5) para dar 139 mg (58%) del compuesto de título **101**.

Paso G: Síntesis de ácido 17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**102**).



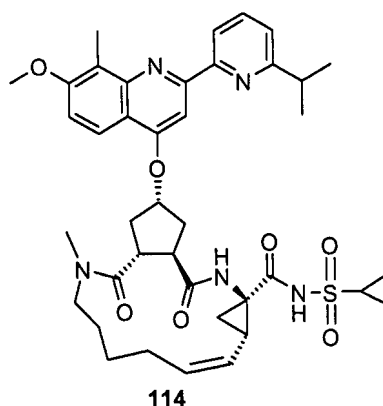
Se agregó LiOH (0,42 ml, 1M) a una solución de etil éster del ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**101**, 27 mg, 0,042 mmol) en una mezcla de THF:MeOH:H₂O, 2:1:1 (6 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente, luego el pH se reguló a 6 con ácido acético. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 17 mg (65 %) del compuesto de título: $m/z = 613$ (M+H)⁺.

Paso H: Síntesis de {17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil}-amida del ácido ciclopropansulfónico (**103**).

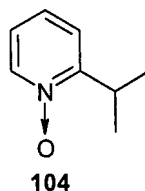


Se calentó una mezcla del ácido 17-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**102**, 28 mg, 0,046 mmol) y CDI (15 mg, 0,092 mmol) en THF seco (3 ml) a reflujo durante 2 h en nitrógeno. La activación se monitoreó mediante LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó ciclopropilsulfonamida (17 mg, 0,137 mmol). Luego, se agregó DBU (16 μ L, 0,105 mmol) y la reacción se calentó a 55 °C. Después de 24 h, el pH de la mezcla de reacción se reguló a 3 con ácido cítrico (5%). Luego, el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre AcOEt y agua. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 17 mg (52%) del compuesto de objetivo **103**: $m/z = 716$ (M+H)⁺.

Ejemplo 23: {17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil}-amida del ácido ciclopropansulfónico (**114**).



Paso A: Síntesis de 2-isopropilpiridin-*N*-óxido (**104**).

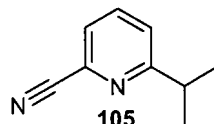


Se agitó una mezcla de isorpopilpiridina (2,1 g, 17,75 mmol) y *m*-CPBA (5,0 g, 1,3 eq.) en CH₂Cl₂ hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Luego, la

752
168

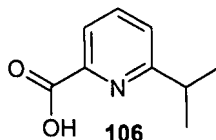
mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (dos veces el volumen) y posteriormente se lavó con carbonato de sodio acuoso (dos veces) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 2,0 g (85%) del compuesto de título **104**.

Paso B: Síntesis de 2-ciano-6-isopropilpiridina (**105**).



Se agitó una mezcla de 2-isopropilpiridin-*N*-óxido (**104**, 1,33 g, 9,7 mmol), cianotrimetilsilano (TMS-CN) (1,42 ml, 1,06 g, 11,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) a temperatura ambiente durante 5 min. Luego, se agregó cloruro dietilcarbamoilo (Et_2NCOCl , 1,23 ml, 9,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Después de 2 días, una solución acuosa de carbonato de potasio (10%) se agregó y se continuó agitando durante 10 min. La capa orgánica se separó y la capa de agua se extrajo dos veces con 1,2-dicloroetano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel (Hexanos/ AcOEt , 3:1) para dar 1,06 (74%) del compuesto de título: $m/z = 147$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

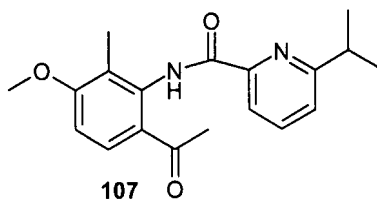
Paso C: Síntesis de ácido 6-isopropilpiridin-2-carboxílico (**106**).



Se calentó una solución de 2-ciano-6-isopropilpiridina (**105**, 1,06 g, 7,3 mmol) en 37% de HCl - MeOH acuoso (1:2) a reflujo hasta el día siguiente. Luego, el solvente se evaporó y el residuo se vertió en una solución saturada de KOH . La solución resultante se reflujo hasta el día siguiente. Luego, la solución se enfrió posteriormente hasta la temperatura ambiente y el pH se reguló a 5 mediante la adición de HCl acuoso. La mezcla de reacción resultante posteriormente se

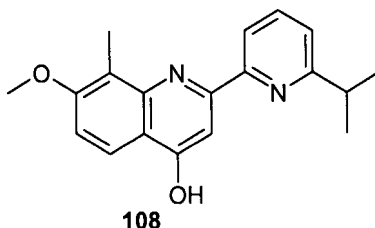
extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 0,97 g (81%) del compuesto de título **106**: $m/z = 166$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso D: Síntesis de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida del ácido 6-isopropilpiridin-2-carboxílico (**107**).



Se agregó POCl_3 (0,88 ml, 9,53 mmol) a $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gota a gota durante 5 min en nitrógeno, a una solución agitada de ácido 6-isopropilpiridin-2-carboxílico (**106**, 1,43 g, 8,66 mmol) y 6-acetil-3-metoxi-2-metilanilina (1,55 g, 8,66 mmol) en piridina seca (70 ml). La solución resultante se agitó a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2,5 h. Luego, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se neutralizó con carbonato de sodio acuoso y se extrajo 3 veces con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/AcOEt, 3:1) para dar 3,54 g (72 %) del compuesto de título **107**: $m/z = 327$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

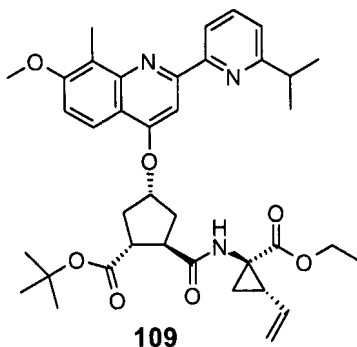
Paso E: Síntesis de 4-hidroxi-2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**108**).



A una solución de (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida del ácido 6-isopropilpiridin-2-carboxílico (**107**, 0,70 g, 2,14 mmol) en piridina (5 ml) se agregaron 2,5 equivalentes de KOH molido recientemente junto con agua (50 μl). La mezcla se calentó mediante irradiación de microondas a $133\text{ }^\circ\text{C}$ durante 55 min, luego 80-85% de la piridina se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió sobre hielo y se neutralizó con ácido acético. El precipitado se filtró, luego

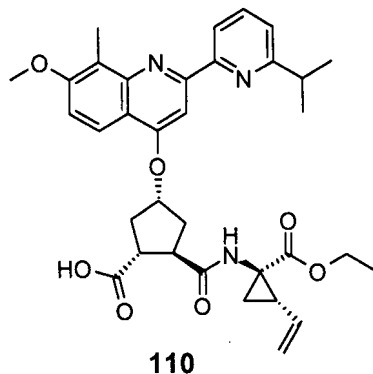
se secó para dar 0,62 g (95%) del compuesto de título **108** (1,8 g, 95%): $m/z = 309$ (M+H)⁺.

Paso F: Síntesis de ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-piridin-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-ciclopentancarboxílico (**109**).



El compuesto de título se preparó en 62% de rendimiento aislado de ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentancarboxílico y 4-hidroxi-2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolina (**108**) siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentancarboxílico (**98**): $m/z = 658$ (M+H)⁺.

Paso G: Síntesis de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentancarboxílico (**110**)

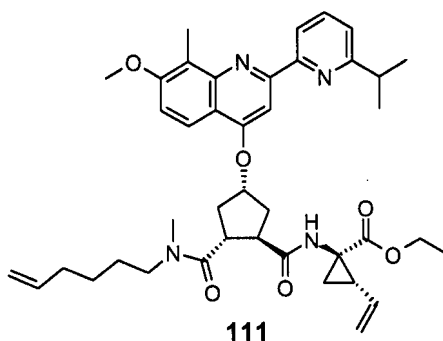


Se agregó TFA (5 ml) a temperatura ambiente a una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-piridin-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-ciclopentancarboxílico (**109**, 590 mg,

155
171

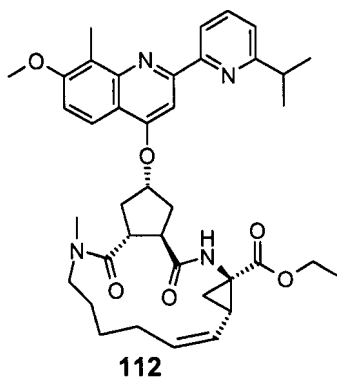
0,90 mmol) y trietilsilano (280 mg, 2,5 eq) en CH_2Cl_2 (5 ml). Después de 2h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto deseado **110**, que se usó en el paso siguiente sin purificaciones adicionales.

Paso H: Síntesis de etil éster del ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarbonil}amino-2-vinil-ciclopropancarboxílico (**111**)



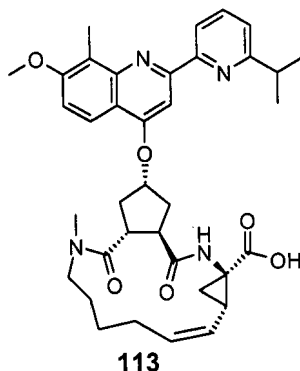
El compuesto de título **111** se preparó en 70% de rendimiento aislado de ácido 2-(1-etoxycarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarboxílico (**110**) siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de etil éster del ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-metil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-ciclopentanocarbonil}amino-2-vinilciclopropancarboxílico (**100**): $m/z = 697$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso I: Síntesis de etil éster del ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**112**).



Se disolvió etil éster del ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarbonil}amino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (**111**, 438 mg, 0,50 mmol) en 1,2-dicloroetano seco. Luego, se burbujeó gas de nitrógeno a través de la solución durante 30 min antes de agregar Hoveyda-Grubbs de 1ra generación (15 mg). La solución resultante se refluxó durante 3 h, luego se agregó más catalizador (20 mg). Después de 2 h a reflujo, se agregó otros 10 mg del catalizador. Después de 12h a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Luego, se agregó agente barredor MP-TMT (Agronaut Technologies Inc.) (~300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre sílica gel (gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1:0 a 98:2) para dar 220 mg (66%) del compuesto de título **112**: $m/z = 669$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

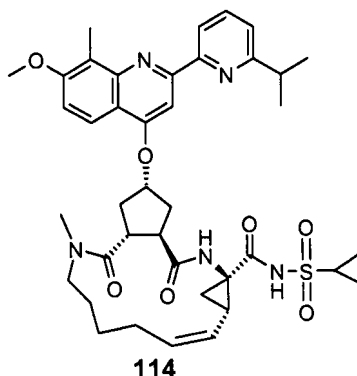
Paso J: Síntesis de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**113**).



Se agregó una solución de LiOH (40 mg) en agua (1,5 ml) a una solución de etil éster del ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**112**, 220 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de MeOH (3 ml) y THF (1 ml). La solución resultante se calentó posteriormente a 55°C durante 3 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Luego, el pH de la mezcla de reacción se reguló a pH 6 con ácido acético y se agregó agua (3 ml). La solución resultante se

extrajo con CHCl_3 . Luego, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dar 200 mg (95%) del compuesto de título **113** como un polvo blanco: $m/z = 641$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

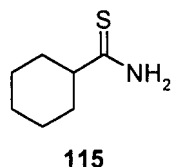
Paso K: Síntesis de {17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil}amida del ácido ciclopropansulfónico (**114**).



Se agitó una solución de ácido 17-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**113**, 200 mg, 0,31 mmol), DMAP (76,5 mg, 0,62 mmol) y EDC (151 mg, 0,78 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente hasta el día siguiente (la activación del ácido se monitoreó mediante LC-MS). Luego, se agregó ciclopropilsulfonamida (191 mg, 1,56 mmol), seguido por DBU (228 μL , 1,56 mmol). La solución resultante se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente, luego se neutralizó con ácido acético y se evaporó. El residuo se redisolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 90 mg (39%) del compuesto de título **114**: $m/z = 744$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

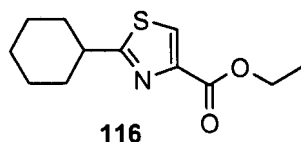
Ejemplo 24: {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil}amida del ácido (6S)-Ciclopropansulfónico (**123**) y {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil}amida del ácido (6R)-ciclopropansulfónico (**124**).

Paso A: Síntesis de amida del ácido ciclohexanocarbotioico (**115**).



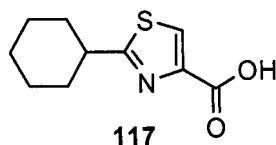
A una suspensión de ciclohexanocarboxamida (10 g, 78,6 mmol) en dietil éter (300 ml) se agregó pentasulfuro de fósforo (9,0 g, 200 mmol) en tres partes durante 5 h. Después de agitar hasta el día siguiente la mezcla de reacción se filtró. El licor madre se evaporó para dar 5,5 g (49%) del compuesto de título **115**.

Paso B: Síntesis de etil éster del ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**116**).



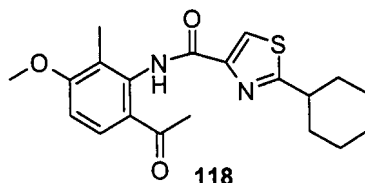
Se calentó una solución de amida del ácido ciclohexanocarbotioico (**115**, 5,5 g, 38,3 mmol) y 3-bromopiruvato etilo (90%, 8,3 g, 38,3 mmol) en THF (200 ml) hasta reflujo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 12 h. Luego, el solvente se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de heptano/AcOEt, 90:10 a 75:25) para dar 6,8 g (74%) del compuesto de título **116** como un líquido claro.

Paso C: Síntesis del ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**117**).



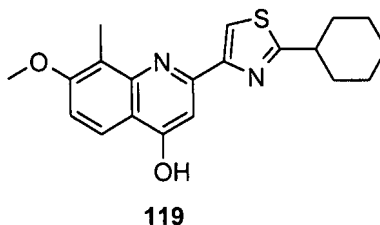
A una solución de 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico etil éster del ácido (**116**, 6,8g, 28,5 mmol) en agua se agregó 1M LiOH (50 ml). La solución se mantuvo a temperatura ambiente y se monitoreó mediante LC-MS. Cuando se completó la hidrólisis, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido miriático y se extrajo con acetato de etilo y dietil éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,0 g (83 %) del compuesto de título **117**: $m/z = 212 (M+H)^+$.

Paso D: Síntesis de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida (**118**).



Se agregó POCl_3 (1,4 ml, 14,9 mmol) gota a gota a $-35\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 min, a una solución agitada de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (**117**, 1,5 g, 7,1 mmol) y 2-acetil-5-metoxi-6-metilanilina (1,27 g, 7,1 mmol) en piridina seca (40 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción posteriormente se calentó hasya temperatura ambiente durante 2,5 h, se evaporó y se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 2,6 g (95%) del compuesto de título **118**: $m/z = 373$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso E: Síntesis de 2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**119**).

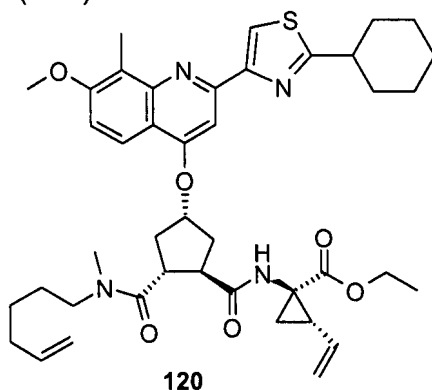


Se agregó KOH molido recientemente (2 mmol, 112 mg) a una solución de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico (6-acetil-3-metoxi-2-metilfenil)amida (**118**, 373 mg, 2 mmol) en piridina (20 ml). La mezcla se dividió en varios lotes y cada lote se calentó individualmente mediante irradiación de microondas a $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. Luego, los diferentes lotes se combinaron y se evaporó la piridina. El residuo se trató con ácido cítrico acuoso para dar una suspensión, que posteriormente se diluyó con un pequeño volumen de EtOH, luego se dividió entre agua y CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de CH_2Cl_2 :MeOH, 1:0 a

160
176

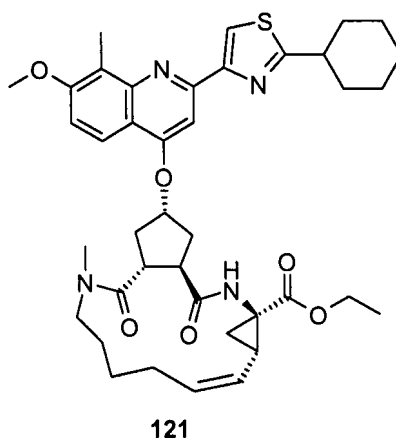
93:7) para dar 1,8 g (72,5%) del compuesto de título **119** como un polvo blanco: $m/z = 355 (M+H)^+$.

Paso F: Síntesis de etil éster del ácido 1-{[4-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)ciclopentanocarbonil]amino}-2-vinilciclopropancarboxílico (**120**).



El compuesto de título **120** se preparó en 42% de rendimiento a partir del etil éster del ácido 1-{[4-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-ciclopentanocarbonil]amino}-2-vinilciclopropan-carboxílico (**120**) siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de etil éster del ácido 1-{2-(hex-5-enilmetilcarbamoil)-4-[2-(6-isopropil-2-piridil)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]ciclopentanocarbonil]amino}-2-vinil-ciclopropancarboxílico (**111**): $m/z = 743 (M+H)^+$.

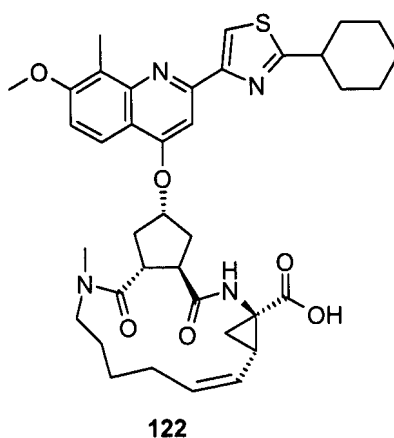
Paso G: Síntesis de etil éster del ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**121**).



161
127

El compuesto de título **121** se preparó en 50% de rendimiento a partir de 2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (**119**) y ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-hidroxyciclopentancarboxílico siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de etil éster del ácido 17-[2-(6-metilpiridin-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**101**): $m/z = 715$ (M+H)⁺.

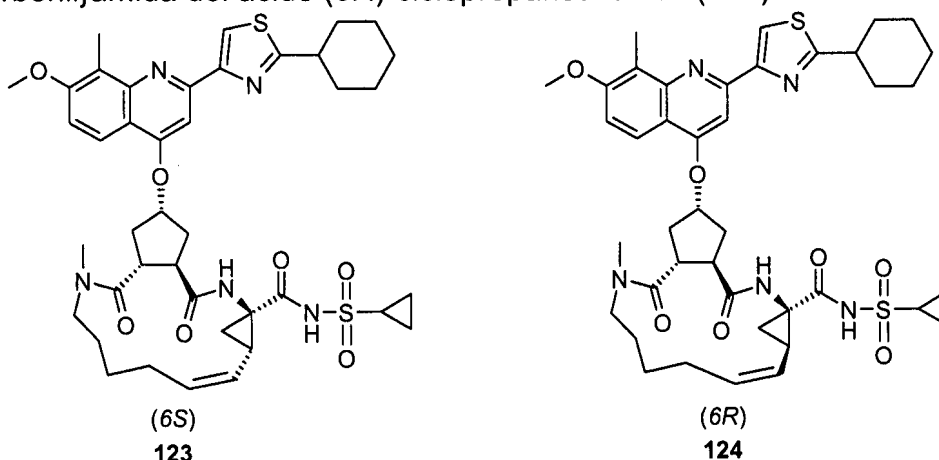
Paso H: Síntesis de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**122**).



Se agregó una solución acuosa de LiOH (1M, 5 ml) a una solución de etil éster del ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**121**) en MeOH (10 ml), THF (20 ml) y agua (5 ml). La solución resultante se agitó a 50 °C for 19 h. Luego, el pH de la mezcla de reacción se reguló a 6 con ácido miriático (3M, 1,7 ml). La solución resultante se evaporó sobre sílica gel y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/AcOH, 74:25:1) para dar 273 mg (95%) del compuesto de título **122** como un polvo blanco: $m/z = 687$ (M+H)⁺.

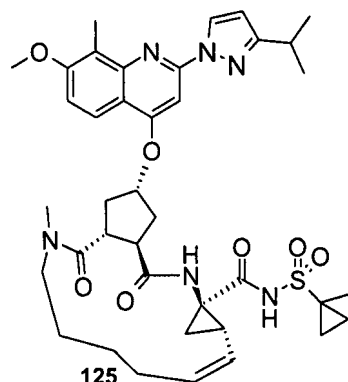
Paso I: Síntesis de {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil}amida del ácido (6S)-ciclopropansulfónico (**123**) y {17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-

8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil]amida del ácido (6*R*)-ciclopropansulfónico (**124**).



Se calentó una solución de ácido 17-[2-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**122**, 173 mg, 0,25 mmol) y CDI (81 mg, 0,5 mmol) en THF (7,5 ml) a reflujo durante 2h (la activación del ácido se monitoreó mediante LC-MS). Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregaron ciclopropilsulfonamida (91 mg, 0,75 mmol) y DBU (8 μ l, 0,575 mmol) posteriormente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético, se evaporó. El residuo se re-disolvió en agua y acetonitrilo, luego se purificó mediante HPLC preparativa para dar 21 mg (11 %) del compuesto de título (**123**, primer isómero): m/z = 790 ($M+H$)⁺ y 35 mg (18 %) del segundo isómero **124**: m/z = 790 ($M+H$)⁺.

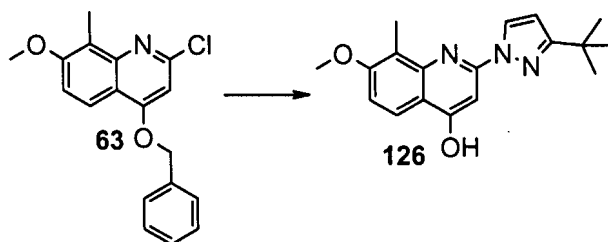
Ejemplo 25: Preparación de *N*-[17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil][1-(metil)ciclopropil]sulfonamida (**125**).

163
179

El compuesto de título se preparó a partir de ácido 17-[2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**65**) y 1-metilciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil) sulfonamida (**56**): m/z = 747 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,79-0,92 (m, 2H), 1,20-2,03 (m, 19H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,52-2,64 (m, 5H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (td, J = 13,2 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 5,30-5,47 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,9 (br s, 1H).

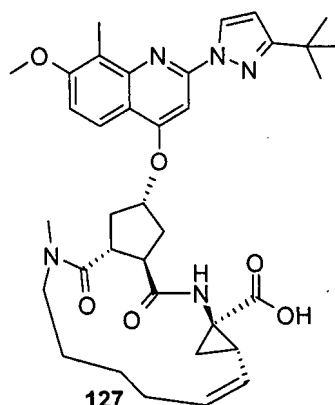
Ejemplo 26: Preparación de ácido 17-[2-(3-*ter*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**127**).

Paso 1: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3-*ter*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**126**).



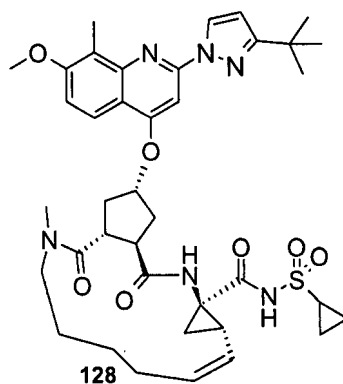
El compuesto de título se preparó a partir de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**) y 3-*ter*-butilpirazol siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**): $m/z = 312$ (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 17-[2-(3-*ter*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**127**).



El compuesto de título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(3-*ter*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**126**) e intermediario **26** siguiendo el procedimiento (Paso D-F) reportado para la preparación de ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**29**): $m/z = 644$ (M+H)⁺.

Ejemplo 27: Preparación de *N*-[17-[2-(3-*ter*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**128**).

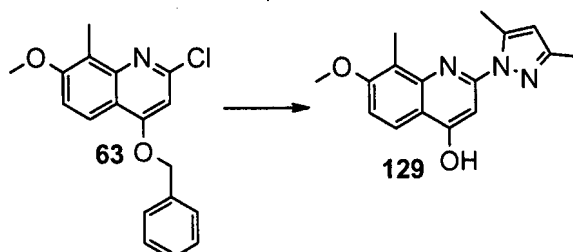


105
181

El compuesto de título se preparó a partir de ácido 17-[2-(3-*ter*-butilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo-[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**127**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 747$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,95-1,12 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 2H), 1,31-1,55 (m, 11H), 1,63-2,05 (m, 4H), 2,20-2,55 (m, 9H), 2,80-2,98 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,36-3,47 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,26-5,46 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,42 (br s, 1H), 7,13 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,9 (br s, 1H).

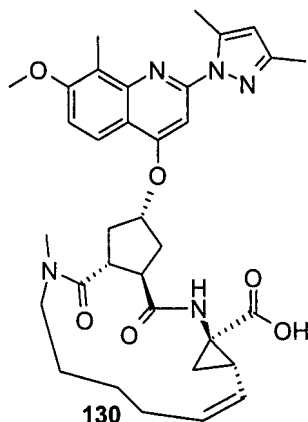
Ejemplo 28: Preparación de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**130**).

Paso 1: Síntesis de 4-hidroxi-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**129**).



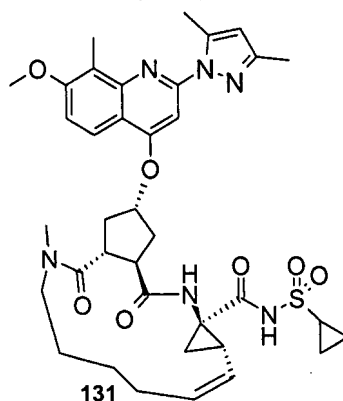
El compuesto de título se preparó a partir de 4-benciloxi-2-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**63**) y 3,5-dimetilpirazol siguiendo el procedimiento reportado para la preparación de 4-hidroxi-2-(3-isopropilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**64**): $m/z = 284$ (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis del ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**130**).



El compuesto de título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**129**) e intermediario **26** siguiendo el procedimiento (Paso D-F) reportado para la preparación del ácido 17-[7-metoxi-8-metil-2-(tiazol-2-il)quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**29**): $m/z = 616$ ($M+H$)⁺.

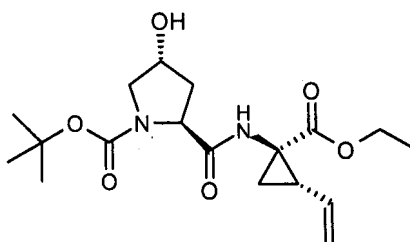
Ejemplo 29: Preparación de *N*-[17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**131**).



El compuesto de título se preparó a partir de ácido 17-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-en-4-carboxílico (**130**) y ciclopropilsulfonamida siguiendo el

procedimiento reportado para la preparación de *N*-[17-[8-cloro-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]-octadec-7-en-4-carbonil](ciclopropil)sulfonamida (**56**): $m/z = 719$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,70-0,96 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 5H), 1,4-1,55 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,99-5,1 (m, 1H), 5,21-5,33 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 10,80 (br s, 1H).

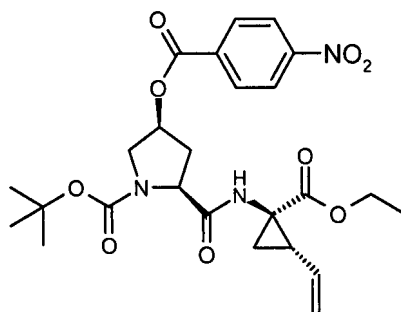
Ejemplo 30



ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (**132**)

Se disolvieron prolina protegida por Boc (4 g, 17,3 mmol), HATU (6,9 g, 18,2 mmol) y etil éster del ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropancarboxílico, preparados según se describe en WO03/099274, (3,5 g, 18,3 mmol) en DMF (60 ml) y se enfriaron a 0 ° en un baño de hielo. Se agregó diisopropiletil amina (DIPEA) (6ml). El baño de hielo se removió y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego se agregó diclorometano (~80 ml) y la fase orgánica se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso, ácido cítrico, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación mediante cromatografía flash (éter → 7% de metanol en éter) dio compuesto de título puro (6,13 g, 96%)

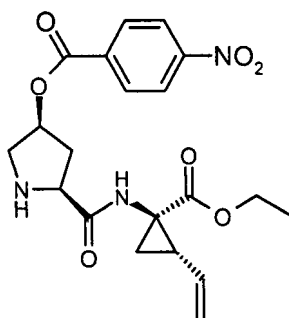
Ejemplo 31



ter-butil éster del ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-nitrobenzoiloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (133)

Se disolvió el compuesto **132** (6,13 g, 16,6 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (4,17 g, 25 mmol) y PPh_3 (6,55 g, 25 mmol) en THF (130 ml). La solución se enfrió a $\sim 0^\circ$ y se agregó lentamente azidocarbóxilato de diisopropilo (5,1 g, 25 mmol). Luego, se removió el enfriamiento y la mezcla se dejó hasta el día siguiente a condiciones ambiente. Se agregó carbonato de hidrógeno de sodio acuoso (60 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. La purificación mediante cromatografía flash (pentano-éter, 2:1 $\rightarrow$ pentano-éter, 1:2 $\rightarrow$ 2 % metanol en éter) dio compuesto de título puro (6,2 g, 72%).

Ejemplo 32

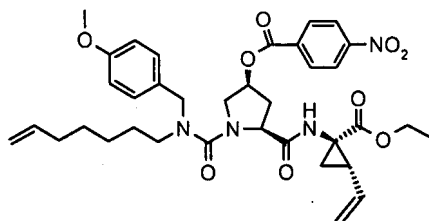


5-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-nitrobenzoico (134)

Se disolvió compuesto **133** (6,2 g, 12 mmol) en una mezcla fría de ácido trifluorometansulfónico, 33 % de en diclorometano. El baño de hielo se removió después y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante $\sim 1,5$ h. El solvente se evaporó y se agregó carbonato de sodio 0,25 M y la mezcla se extrajo con

diclorometano. La evaporación dio el compuesto de título (4,8g, 95 %) como un polvo de color amarillento.

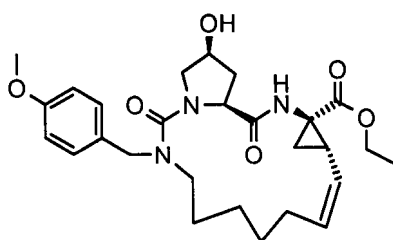
Ejemplo 33



5-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-1-[hept-6-enil-(4-metoxi-bencil)-carbamoil]-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-nitro-benzoico (135)

A una solución del compuesto **134** (4,5 g, 10,8 mmol) en THF (160 ml) se agregaron NaHCO_3 (1 cucharada) y fosgeno en tolueno (1,93 M, 11,5 ml, 22 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente y luego se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (160 ml) y se agregaron NaHCO_3 (1 cucharada) y hept-5-enil-(p-metoxibencil)-amina (4,3 g, 18,5 mmol). Después de agitar hasta el día siguiente a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta que se secó. Cromatografía flash en columna sobre sílica gel (EtOAc:tolueno 25:75 $\rightarrow$ 40:60) dio el compuesto de título (6,59 g, 90%) como una jalea marrón claro.

Ejemplo 34

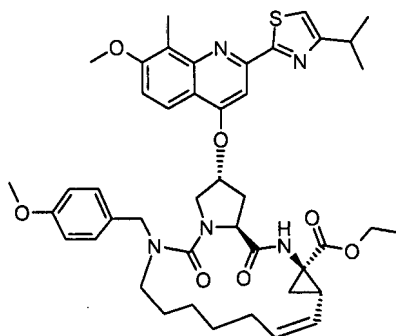


etil éster del ácido 18-Hidroxi-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triazatriciclo[14.3.0.0*4,6]nonadec-7-en-4-carboxílico (136)

Se disolvió compuesto **135** (1g, 1,48 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 l). La mezcla se desgasificó durante 15 min usando una corriente de argón. Se agregó catalizador de Hoveyda-Grubbs (II) (50 mg, 5 mol%) y la mezcla se refluxó durante 4h. El solvente se evaporó y el éster bruto se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), metanol (50 ml) y agua (50 ml). La mezcla se enfrió 0 °C en un baño de hielo. Se agregó hidróxido de litio acuoso (20 ml, 1M) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. Luego se duplicó el volumen con agua y la mezcla se acidó con ácido acético. La extracción (diclorometano) seguida por cromatografía flash (metanol 1→5 % en éter) dio compuesto de título puro (450 mg, 61 %).

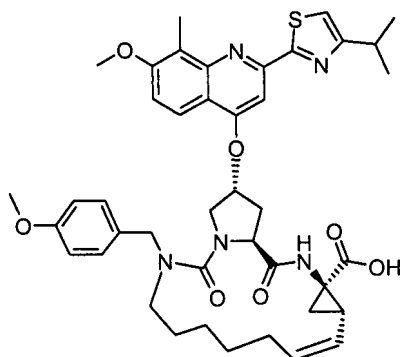
MS (M+H)⁺ 500.

Ejemplo 35



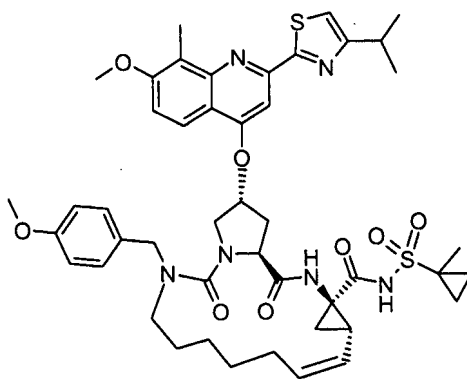
etil éster del ácido 18-[2-(4-Isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-4-carboxílico (137)

Se disolvieron alcohol **136** (230 mg, 0,460 mmol), quinolinol 36 (218 mg, 0,690 mmol) y trifenilfosfina (182 mg, 0,690 mmol) en THF seco y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó DIAD (130 µl, 0,690 mmol) gota a gota a la solución agitada a 0°C durante 30 minutos después de los cuales se permitió que la solución alcance la temperatura ambiente y posteriormente se agitó hasta el día siguiente. El solvente se evaporó y el material bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna (tolueno/acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto de título (366 mg) (M+H)⁺ calc: 796,4; experimental: 796,7.

Ejemplo 36

ácido 18-[2-(4-Isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-4-carboxílico
(138)

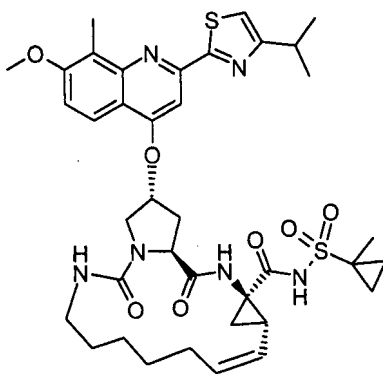
Se disolvió etil éster **137** (366 mg, 0,460 mmol) en THF/MeOH/H₂O 2:1:1 (30 ml) y se agregó LiOH 1M (4,6 ml, 4,40 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante 5 minutos después de los cuales la solución se agitó hasta el día siguiente. La mezcla se acidó a pH 3-4 mediante la adición de ácido cítrico sólido y los solventes orgánicos se evaporaron. La fase de agua se diluyó con salmuera (50 ml) y luego se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera y posteriormente se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto, luego se purificó mediante cromatografía flash en columna (acetato de etilo/ metanol 7:1) para dar el compuesto de título (212 mg, 60%). (M+H)⁺ calc: 768,3; experimental: 768,7.

Ejemplo 37

[18-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-14-(4-metoxi-bencil)-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-4-carbonil]-amida del ácido 1-metil-ciclopropansulfónico (139)

Al ácido **138** (212 mg, 0,276 mmol) disuelto en diclorometano (7 ml) se agregó EDC (69 mg, 0,359 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 7 horas TLC y LC-MS indicó la conversión completa del material de partida en la oxazolidinona correspondiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con agua después de las cuales la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se agregaron ciclopropilmetil sulfonamida (53 mg, 0,394 mmol) y DBU (78 µl, 0,525 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con 10% de ácido cítrico y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna (tolueno/acetato de etilo 1:1, 1:2, acetato de etilo, acetato de etilo/metanol 9:1) para dar el compuesto de título (108 mg, 44%) como un sólido incoloro. LC-MS pureza: >95%. (M+H)⁺ calc: 885,4; experimental: 885,7.

Ejemplo 38

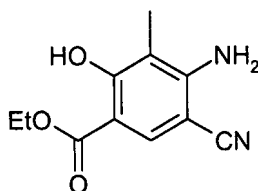


{18-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-2,15-dioxo-3,14,16-triaza-triciclo[14.3.0.0*4,6*]nonadec-7-en-4-carbonil}-amida del ácido 1-metil-ciclopropansulfónico (140)

Al compuesto **139** (106 mg, 0,120 mmol) disuelto en diclorometano (18 ml) se agregaron trietilsilano (38 µl, 0,240 mmol) y TFA (9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se evaporaron y se co-evaporó rápidamente con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna (tolueno/ acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto de título (73 mg, 80%) como un sólido levemente amarillo. Pureza de LC-MS: >95%. (M+H)⁺ calc: 765,3; experimental: 765,7.

Ejemplo 39: Ruta alternativa para la preparación del compuesto **34**

Paso A: Síntesis de etil éster del ácido 4-amino-5-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (**141**)



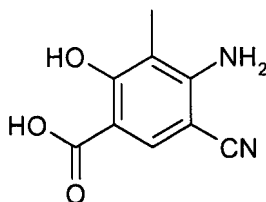
A una solución de etóxido de sodio (1,3 L) (preparada recientemente mediante la adición de metal de sodio (7,9 g, 0,35 mol) a etanol (1,3L)) a 0 °C se agregó acetato de etilpropionilo (25 g, 0,17 mol) y la solución se agitó a ta durante 1h. A la solución anterior se agregó malononitrilo de etoximetileno (21 g, 0,17 mol) a ta y la mezcla de reacción se refluxó a 80 °C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió, se neutralizó a pH=7 mediante la adición de HCl 1,5 N y se concentró en vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua (100 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó en vacío a 50 °C para dar el producto bruto (27 g). El sólido

174
190

bruto se lavó con 5% de acetato de etilo en éter de pet. que dio compuesto de título puro (22,5 g, 59%).

TLC: EtOAc/ Pet. éter, 3:7, $R_f=0,4$

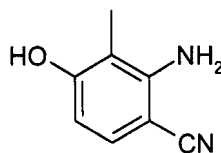
Paso B: Síntesis de ácido 4-amino-5-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (**142**)



A una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8,4 g, 0,2 mol) en etanol/agua (1:1, 300 ml) se agregó el compuesto 74 (22 g, 0,1 mol) a ta y la mezcla de reacción se refluxó a 80 °C durante 4h. La mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo obtenido se diluyó con agua (100 ml), se lavó con pet. éter/ acetato de etilo (1:1, 2x200 ml). La capa acuosa se separó, se acidó a pH=5 usando HCl 1,5N y el producto sólido obtenido se filtró. La capa acuosa se extrajo de manera adicional con acetato de etilo (2x300 ml), se secó y se concentró para dar más producto. Los productos combinados se lavó con 5% de acetato de etilo en pet. éter para dar el compuesto de título puro (19 g, >95%).

TLC: MeOH/ cloroformo, 1:4, $R_f=0,2$

Paso C: Síntesis de 2-Amino-4-hidroxi-3-metilbenzonitrilo (**143**)

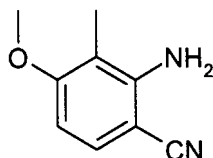


Se calentó una mezcla del compuesto 75 (19 g, 0,1 mol) en quinolina (50 ml) a 170 °C durante 2h (hasta que se detuvo la efervescencia). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se agregó solución acuosa de NaOH (1M, 500 ml) seguido por pet. éter (500 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se lavó de manera adicional con pet. éter (2x300 ml) para eliminar completamente la quinolina. La capa acuosa se acidó con HCl 1,5N a pH=5, el sólido se filtró y se secó en vacío. El sólido obtenido se

lavó de manera adicional con 5% acetato de etilo en pet. éter para dar compuesto de título puro (12 g, 82%).

TLC: EtOAc/ Pet éter, 3:7, $R_f=0,35$

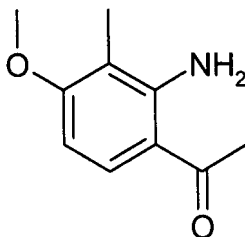
Paso D: Síntesis de 2-Amino-4-metoxi-3-metilbenzonitrilo (**144**)



Se agitó una mezcla del compuesto 76 (12 g, 0,08 mol), K_2CO_3 (11 g, 0,08 mol) en DMF seco (200 ml) durante 15 min a TA. A esta, se agregó MeI (13,6 g, 0,096 mol) y la mezcla se agitó durante 4h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml), se extrajo con 30% acetato de etilo en pet. éter (3x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se lavó con pet. éter para dar compuesto de título puro (12 g, 93%).

TLC: Pet. éter/ EtOAc, 7:3, $R_f=0,4$

Paso E: Síntesis de 1-(2-Amino-4-metoxi-3-metil-fenil)-etanona (**34**)



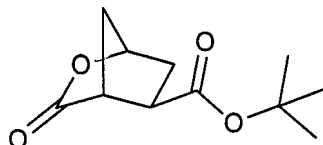
A una solución del compuesto 77 (12 g, 0,074 mol) en THF (150 ml) se agregó MeMgBr en dietil éter (3M, 100 ml, 0,296 mol) a 0 °C gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1h y luego a 55 °C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se desactivó con HCl 1,5N frío hasta que se detuvo la efervescencia (pH=6). La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró para dar sólido de color marrón. El sólido bruto se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se agregó pet. éter (150 ml) y

se pasó a través de un lecho de sílica gel para remover las impurezas de color y se concentró. El sólido obtenido se lavó con 5% de acetato de etilo en pet. éter que dio compuesto de título puro (9 g, 68%) como un sólido amarillo.

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

Ejemplo 40:

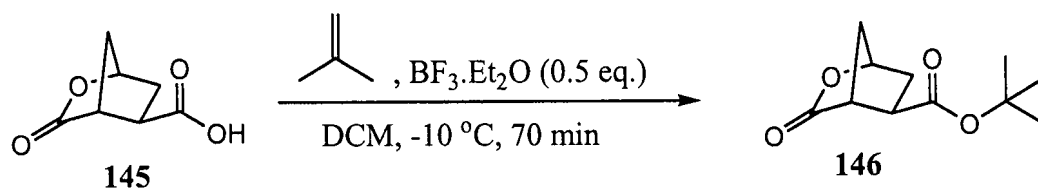
Síntesis de ter-butil éster del ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2,2,1]heptan-5-carboxílico (146)



Se agregó DMAP (14 mg, 0,115 mmol) y Boc_2O (252 mg, 1,44 mmol) a una solución agitada de **145** (180 mg, 1,15 mmol) en 2 ml CH_2Cl_2 bajo atmósfera de argón inerte a 0 °C. Se permitió que la reacción se caliente a temperatura ambiente y se agitó hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna (tolueno/acetato de etilo gradiente 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1) que dio el compuesto de título (124 mg, 51%) como cristales de color blanco.

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

Método alternativo para la preparación del compuesto 146

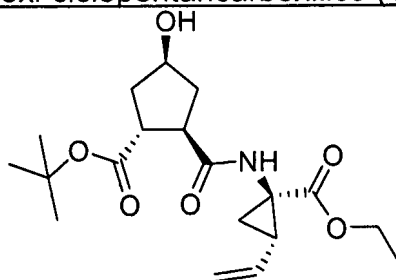


Se disolvió el compuesto **145** (13,9 g, 89 mmol) en diclorometano (200 ml) y luego se enfrió hasta aproximadamente -10°C, en nitrógeno. Luego, se burbujeó isobutileno en la solución hasta que el volumen total incrementó hasta aproximadamente 250 ml que dio una solución turbia. Se agregó $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (5,6 ml,

177
193

44,5 mmol, 0,5 eq.) y la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente -10°C en nitrógeno. Después de 10 min, se obtuvo una solución clara. La reacción se monitoreó mediante TLC (EtOAc-Tolueno 3:2 se acidó con una pocas gotas de ácido acético y hexano-EtOAc 4:1, la inmunotransferencia con solución de permanganato básica). A los 70 min, solamente restaban trazas del compuesto **145** y se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) a la mezcla de reacción, que luego se agitó de manera enérgica durante 10 min. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 150 ml), luego se secó con sulfito de sodio, se filtró y el residuo se evaporó para dar un residuo aceitoso. Al agregar hexano al residuo, el producto se precipitó. La adición de más hexano y el calentamiento hasta reflujo dio una solución clara a partir de la cual el producto se cristalizó. Los cristales se recolectaron mediante filtración y se lavaron con hexano (ta), luego se secó con aire durante 72 h dando agujas incoloras (12,45 g, 58,7 mmol, 66%).

Síntesis de ter-butil éster del ácido (1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentancarboxílico (**147**)



Se disolvió compuesto **146** (56 mg, 0,264 mmol) en dioxano/ agua 1:1 (5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó hidróxido de litio 1 M (0,52 ml, 0,520 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos, después de los cuales la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M y se evaporó y se co-evaporó con tolueno. El residuo cristalino se disolvió en DMF (5 ml) y se agregaron clorhidrato de etil éster del ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropano carboxílico (60 mg, 0,313 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (138 µL, 0,792 mmol) y la solución se

enfrió a 0°C. Se agregó HATU (120 mg, 0,316 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 0°C y durante un adicional de 2 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se evaporó y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en columna (tolueno/EtOAc 1:1) dio el compuesto de título (86 mg, 89%) como un aceite incoloro. El aceite cristalizó de acetato de etilo-hexano.

Ejemplo 41: Actividad de los compuestos de fórmula (I)

Ensayo de replicón

Los compuestos de fórmula (I) se examinaron para determinar la actividad en la inhibición de la replicación de ARN del VHC en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) exhibieron actividad contra los replicones de HCV funcionales en un cultivo celular. El ensayo celular se basó en una construcción de expresión bicistrónica, como se describe en el texto escrito por Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 pp. 110-113 con las modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, en una estrategia de selección de múltiples blancos. En esencia, el método fue el siguiente.

El ensayo utilizó la línea celular transfectada de manera estable Huh-7 luc/neo (denominada de aquí en adelante Huh-Luc). Esta línea celular alberga una construcción de expresión bicistrónica que codifica un ARN que comprende las regiones de tipo salvaje de NS3-NS5B del VHC tipo 1b transfectado de un Sitio de Entrada al Ribosoma Interno (Internal Ribosome Entry Site (IRES)) del virus de encefalomiocarditis (EMCV), precedido por una porción informante (FfL-luciferasa), y una porción marcadora seleccionable (neo^R, fosfotransferasa de neomicina). La construcción está bordeada por 5' y 3' NTRs (regiones no traducidas) del VHC tipo 1b. El cultivo continuo de las células de replicón en presencia de G418 (neo^R) depende de la replicación del ARN del VHC. Las

células de replicón transfectadas de manera estable que expresan ARN del HCV, que se replica en forma autónoma y hasta altos niveles, que codifican entre otras a la luciferasa, se usan para evaluación de los compuestos antivirales.

Se colocaron células de replicón en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de prueba y control que se agregan en diversas concentraciones. Luego de una incubación de tres días, la replicación del VHC se midió por ensayo de la actividad de luciferasa (usando sustratos para ensayos de luciferasa estándar y reactivos y un dispositivo de imágenes con micoplaca Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células de replicón en los cultivos de control tienen alta expresión de luciferasa en ausencia de un inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad de luciferasa se monitoreó sobre las células Huh-Luc, permitiendo la realización de una curva dosis-respuesta para cada compuesto de prueba. Luego se calcularon los valores de EC50, valor que representa la cantidad de compuesto requerido para reducir en un 50% el nivel de actividad de luciferasa detectada, o en forma más específica, la capacidad de replicación del ARN de replicón del VHC ligado genéticamente.

Ensayo de inhibición

El objetivo de este ensayo *in vitro* fue medir la inhibición de complejos de proteasas NS3/4A del VHC por los compuestos de la presente invención. Este ensayo proporciona una indicación de la efectividad de los compuestos de la presente invención en la inhibición de la actividad proteolítica de NS3/4A del VHC.

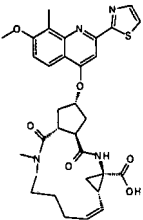
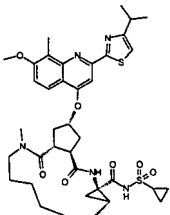
La inhibición de la enzima proteasa NS3 de la hepatitis C de longitud completa se midió en esencia como se describe en Poliakov, 2002 Prot Expression & La purificación 25 363 371. En síntesis, la síntesis de un sustrato dipsipéptido, Ac-DED(Edans)EEAbuψ[COO]ASK(DabcyI)-NH₂ (AnaSpec, San José, USA), se midió por espectrofluorometría en presencia de un co-factor peptídico, KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Department of Medical

180
196

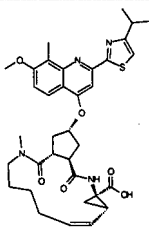
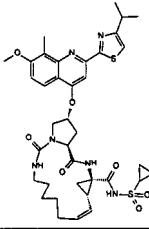
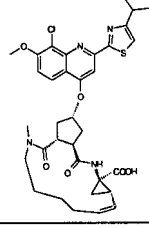
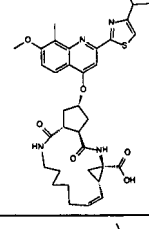
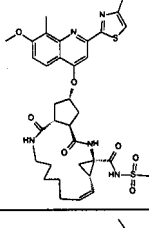
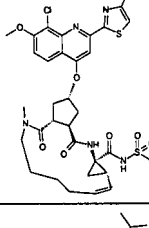
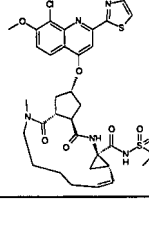
Biochemistry and Microbiology, Universidad de Uppsala, Suecia). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]. La enzima (1 nM) se incubó en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 10 mM, 40% de glicerol, 0,1% de n-octil-D-glucósido, con 25 µM de cofactor NS4A e inhibidor a 30°C durante 10 min, luego de lo cual se inició la reacción con el agregado de sustrato 0,5 µM. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, se sonicaron durante 30 seg. y se agitaron con vórtex. Se conservaron las soluciones a -20°C entre mediciones.

La concentración final de DMSO en la muestra de ensayo se ajustó hasta 3,3%. La velocidad de hidrólisis se corrigió para los efectos de filtro interno de acuerdo con los procedimientos publicados. [Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267 331-335]. Se estimaron los valores de Ki por análisis de regresión no lineal (GraFit, Erithacus Software, Staines, MX, UK), usando un modelo para inhibición competitiva y un valor fijo para Km (0,15 µM). Se realizó un mínimo de dos replicaciones para todas las mediciones.

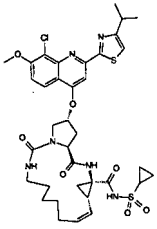
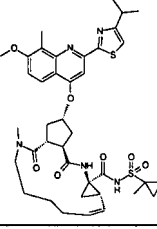
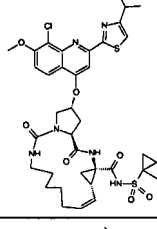
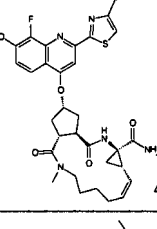
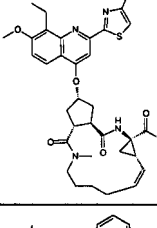
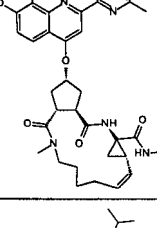
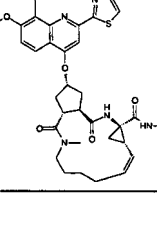
La siguiente Tabla 1 enumera compuestos que se prepararon de acuerdo con cualquiera de los ejemplos anteriores. Las actividades de los compuestos analizados también se muestran en la Tabla 1.

Compuesto No.	Estructura	EC ₅₀ (µM) Ensayo de Replicón	Ki (µM) Ensayo enzimático
29		10	-
47		0,00618	0,00050

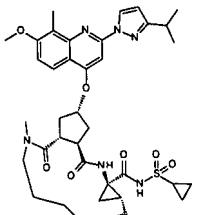
181
192

46		0,91	-
91		$8,54 \times 10^{-3}$	$5,00 \times 10^{-5}$
55		0,36743075	$5,00 \times 10^{-3}$
81		10	1
82		8,321539	$9,40 \times 10^{-3}$
56		$2,93 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-4}$
57		$1,87 \times 10^{-3}$	$3,00 \times 10^{-4}$

107
198

94		$3,26 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-4}$
48		$2,33 \times 10^{-3}$	$2,50 \times 10^{-4}$
95		$4,04 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-4}$
75		$5,75 \times 10^{-2}$	-
71		10	-
103		$6,30 \times 10^{-3}$	-
72		$6,60 \times 10^{-2}$	-

183
199

66		0,0036	-
----	---	--------	---

Ejemplo 42: Efectos *in vivo* de Ritonavir sobre la farmacocinética del compuesto No. 47 en ratas

Se investigaron la farmacocinética oral del compuesto No. 47 en ratas macho y hembra Sprague-Dawley después de una dosis única de 10 mg/kg, usando una formulación en PEG400 al 50% en agua y la influencia del “refuerzo” con 10 mg/kg de ritonavir.

Se dividieron de manera aleatoria cuatro ratas macho y hembra Sprague-Dawley (SD) (peso corporal aprox. de 200-250g) en 2 grupos de 2 machos y hembras cada uno (reforzados y no reforzados) en base al peso corporal. El peso de los animales individuales no difirió demasiado de la media del grupo. Los animales se sometieron a ayuno brevemente antes de la prueba. La ingestión de agua permaneció disponible *ad libitum*.

Las ratas del grupo no reforzado recibieron una dosis oral única de 10 mg/kg del compuesto No. 47, formulada como 3 mg/ml en PEG400/agua al 50% a pH 8. Las ratas del grupo reforzado recibieron una dosis oral única de ritonavir, alrededor de 30 minutos antes de recibir la dosificación oral única de 10 mg/kg del compuesto No. 47. Las formulaciones del fármaco se administraron mediante cebadura oral.

Se recolectó una muestra de sangre de 0,5 ml de cada rata a las 0,5h, 1h, 2h, 4h y 8h después de la dosificación. Las concentraciones plasmáticas se determinaron mediante el uso de HPLC-MS. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación, expresados como factor de cambio en el parámetro farmacocinético del grupo reforzado, en comparación con el grupo no areforzado.

107
200

Tabla 2

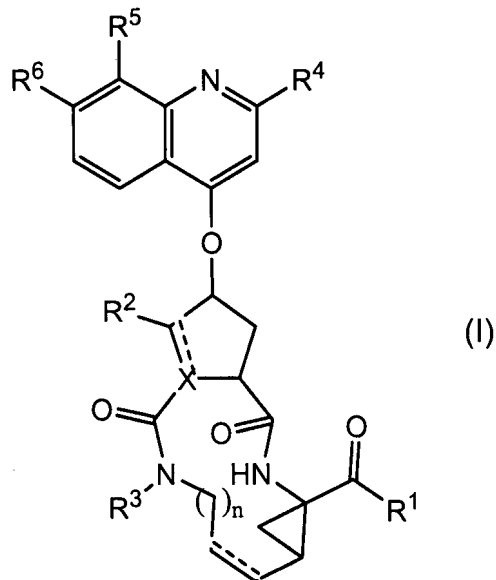
	Parámetro farmacocinético	ritonavir
compuesto No. 47	C _{max}	2,2
	AUC	2,5

Estos resultados muestran que el ritonavir en esencia mejora la farmacocinética del compuesto No. 47 en ratas, aumentando más de 2 veces las exposiciones globales expresadas como AUC.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto que posee la fórmula



un N-óxido, sal o estereoisómero del mismo, donde

cada línea punteada (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

X es N, CH y cuando X posee un doble enlace es C;

R¹ es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

R² es hidrógeno y cuando X es C o CH, R² también puede ser alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇;

R⁴ es arilo o Het;

n es 3, 4, 5 o 6;

R⁵ representa halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, fenilo o Het;

R⁶ representa alcoxi C₁₋₆ o dimetilamino;

186
202

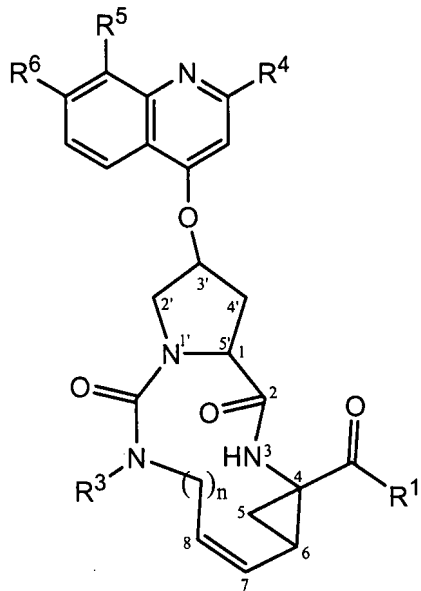
R⁷ es hidrógeno; arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o por Het;

R⁸ es arilo; Het; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₇, arilo o con Het;

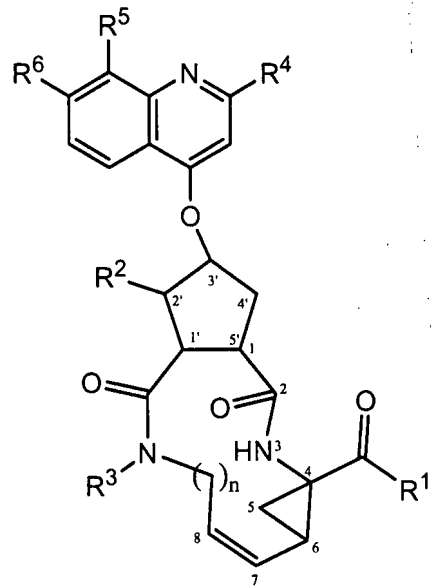
arilo como grupo o parte de un grupo es fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales alquilo C₁₋₆;

Het como grupo o parte de un grupo es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente condensado con un anillo bencénico; y donde dicho het como un todo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, azido, mercapto, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-piperazinilo, 4-alquilcarbonil C₁₋₆-piperazinilo y morfolinilo; donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o con dos radicales alquilo C₁₋₆.

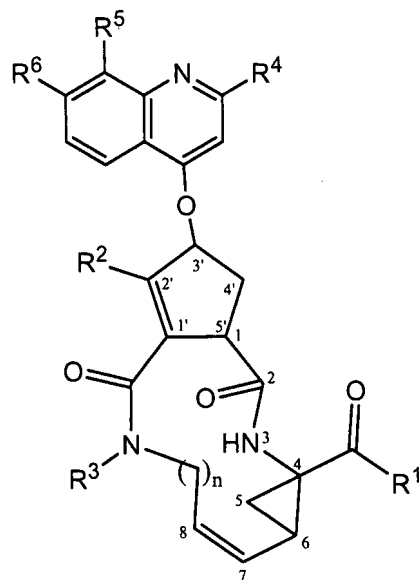
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto posee la fórmula (I-c), (I-d) o (I-e):

181
203

(I-c)

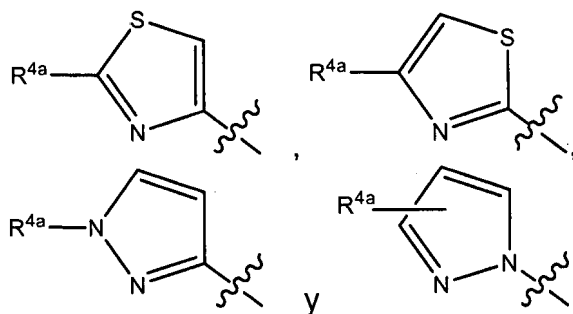


(I-d)



(I-e)

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el cual R^4 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridin-4-ilo,



donde R^{4a} es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino, o mono- o di-alquilamino C_{1-6} .

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el cual R^5 es metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, fluoro, cloro, o bromo; y R^6 es metoxi.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el cual

(a) R^1 es $-OR^7$, donde R^7 es alquilo C_{1-6} o hidrógeno;

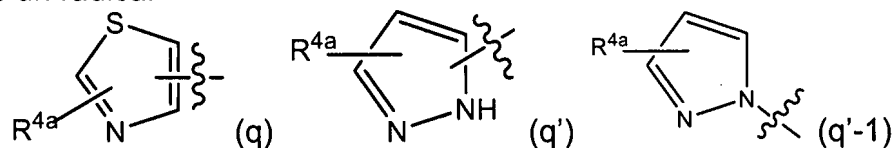
(b) R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, donde R^8 es metilo, ciclopropilo o fenilo; o

R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, donde R^8 es ciclopropilo sustituido con metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el cual n es 4 o 5.

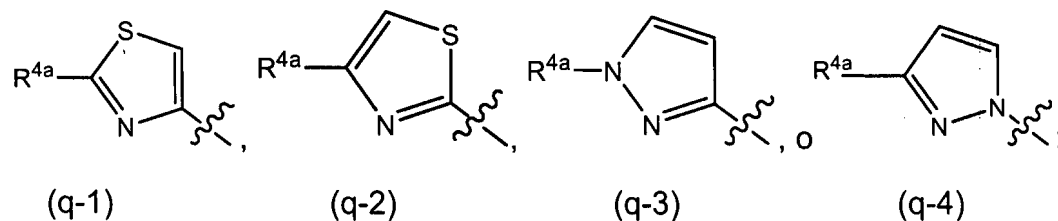
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en especial R^3 es hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el cual R^4 es un radical



donde, cuando es posible un nitrógeno puede poseer un sustituyente R^{4a} o una unión al resto de la molécula; cada R^{4a} en cualquiera de los sustituyentes R^4 se pueden seleccionar de aquellos mencionados como posibles sustituyentes en Het, según se especifica en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el cual R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

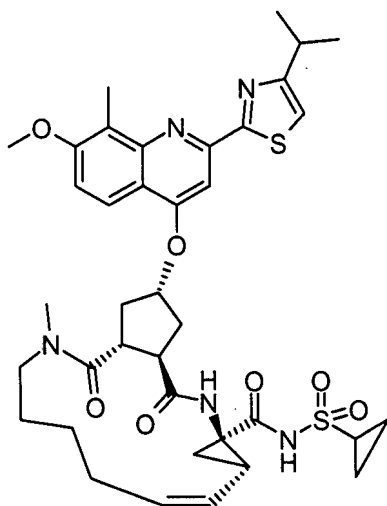


~~101~~
205

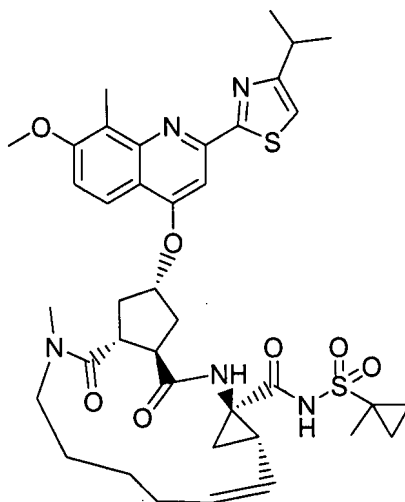
donde cada R^{4a} es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, amino, o mono- o di-
alquilamino C₁₋₆, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 4-alquil C₁₋₆-
piperazinilo; y donde los grupos morfolinilo y piperidinilo pueden estar
sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el cual R⁶ es metoxi.

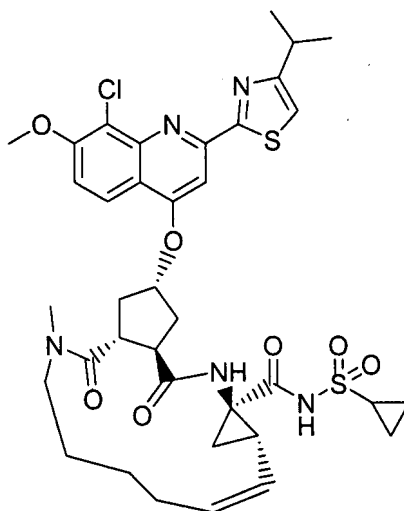
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



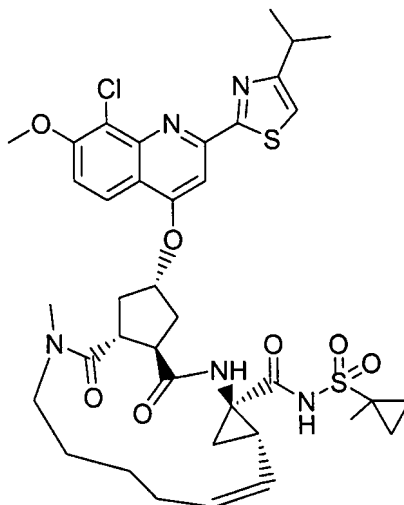
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 que no sea un N-óxido, o sal.

16. Una combinación que comprende

- (a) un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo; y
- (b) ritonavir, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

197
207

17. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo y como componente activo, una cantidad efectiva como agente anti-viral de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 16.

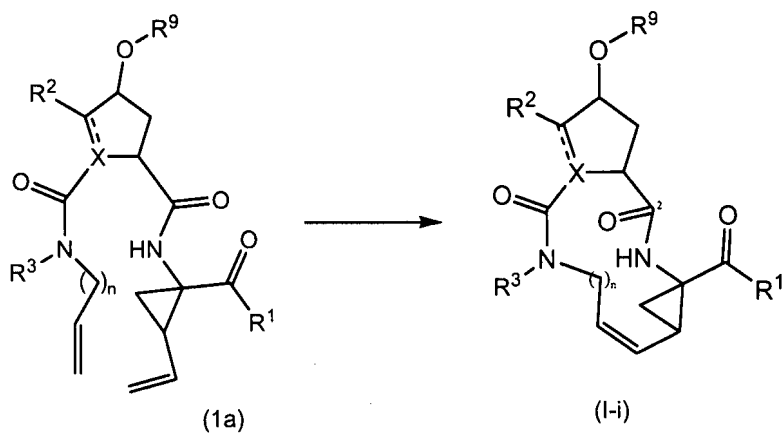
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 16, para usar como medicamento.

19. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 15 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 16, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del VHC.

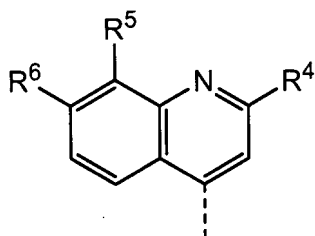
20. Un método de inhibición de la replicación de VHC en animales de sangre caliente, dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una cantidad efectiva de cada componente de la combinación de acuerdo con la reivindicación 16.

21. Un proceso para preparar un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde dicho proceso comprende:

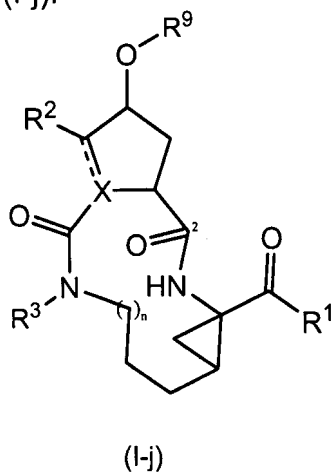
(a) preparar un compuesto de fórmula (I) donde el enlace entre C_7 y C_8 es un doble enlace, que es un compuesto de fórmula (I-i), mediante la formación de un doble enlace entre C_7 y C_8 , en especial mediante una reacción de metátesis olefínica, con la ciclación concomitante al macrociclo según se indica en el siguiente esquema de reacción:

142
203

donde en el anterior y en los siguientes esquemas de reacción R^9 representa un radical



(b) convertir un compuesto de fórmula (I-i) en un compuesto de fórmula (I) donde el enlace entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir un compuesto de fórmula (I-j):

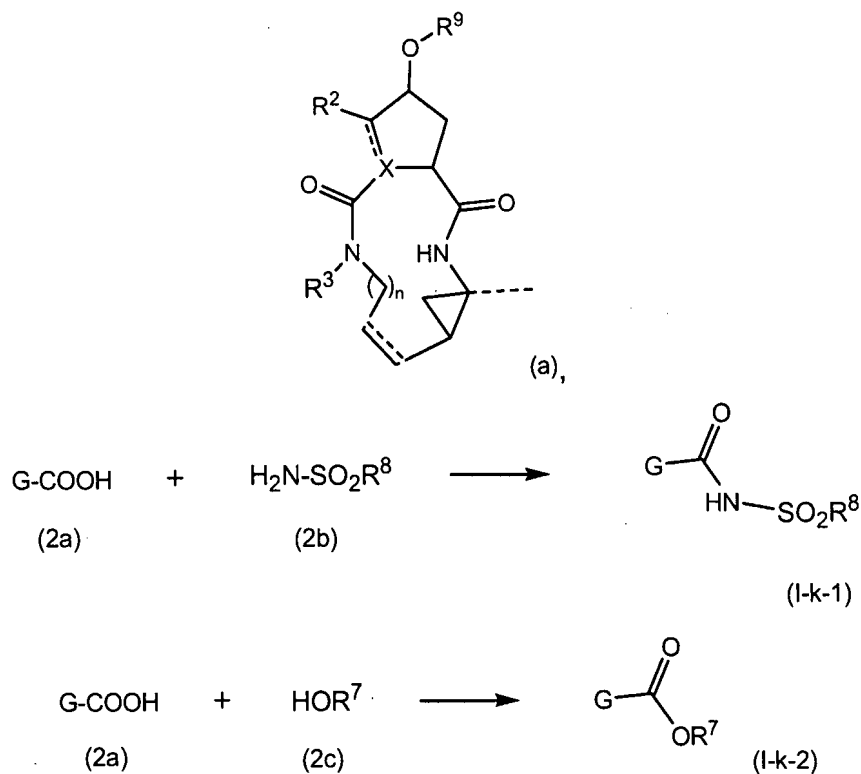


mediante una reducción del doble enlace C7-C8 en los compuestos de fórmula (I-i);

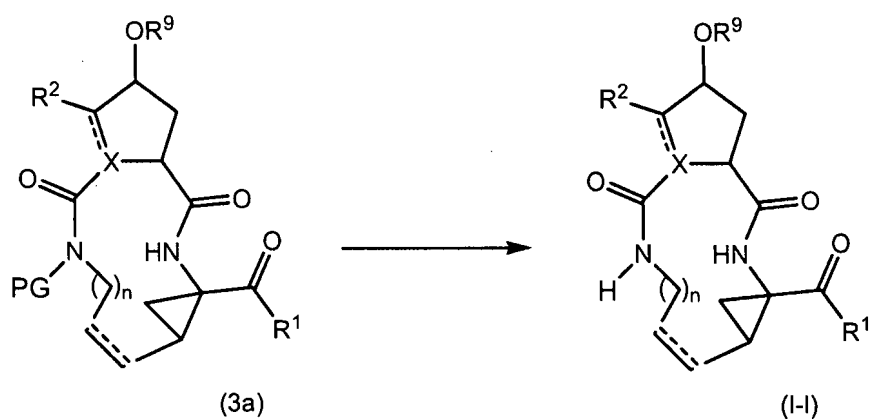
(c) preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^1 representa $-NHSO_2R^8$, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-k-1), formando un enlace amida entre un intermediario (2a) y una sulfonilamina (2b), o preparar

143
209

un compuesto de fórmula (I) donde R^1 representa $-OR^7$, es decir un compuesto (I-k-2), mediante la formación de un enlace éster entre un intermediario (2a) y un alcohol (2c) según se indica en el siguiente esquema, donde G representa un grupo:

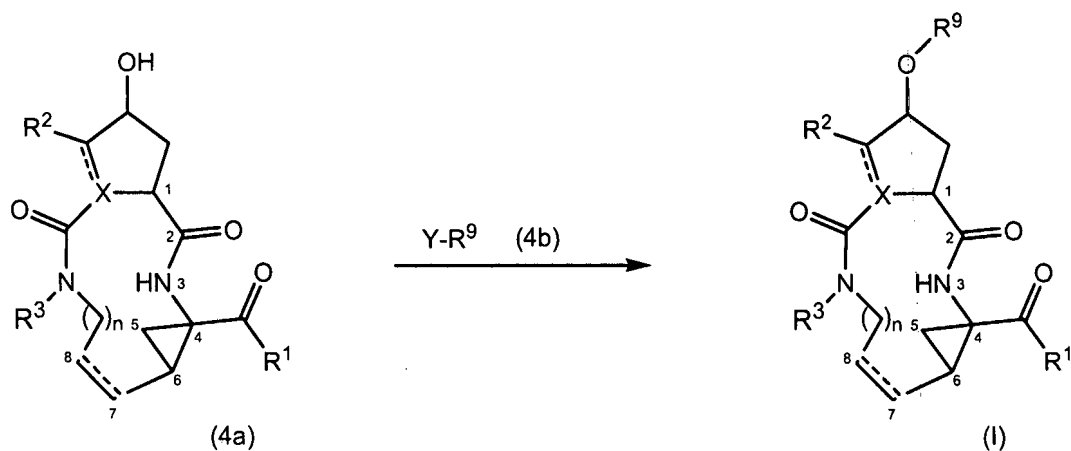


(d) preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^3 es hidrógeno, estando dicho compuesto representado por (I-l), a partir de un correspondiente intermediario con nitrógeno protegido (3a), donde PG representa un grupo protector de nitrógeno:



194
210

(e) hacer reaccionar un intermediario (4a) con el intermediario (4b) según se indica en el siguiente esquema de reacción:



donde Y en (4b) representa hidroxilo o un grupo saliente; y cuando Y representa hidroxilo, la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de Mitsunobu; y cuando Y representa un grupo saliente la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de sustitución;

(f) convertir los compuestos de fórmula (I) entre sí mediante una reacción de transformación de grupos funcionales; o

(g) preparar una forma de sal haciendo reaccionar la forma libre de un compuesto de fórmula (I) con un ácido o una base.

195
211

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-12-20-985
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

TIP 111 PCT

SOLICITUD PCT

8/17

Impresión (Original en Formato Electrónico)

VIII 2-1	Declaración: Derecho para solicitar y que se otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, de solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis,1(a)(ii), en un caso en que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada: Nombre (APELLIDO, Nombre)	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2006/064820 Tibotec Pharmaceuticals Ltd. tiene derecho a solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(i v)		un traspaso de RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard a Tibotec BVBA, fechado el 18 de agosto de 2006 (18.08.2006)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de KOCK, Herman Augustinus a Tibotec BVBA, fechado el 22 de agosto de 2006 (22.08.2006)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de HU, Lili a Tibotec BVBA, fechado el 18 de agosto de 2006 (18.08.2006)

196
212

VIII-2-1(i v)		un traspaso de VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene a Tibotec BVBA, fechado el 18 de agosto de 2006 (18.08.2006)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de TAHRI, Abdellah a Tibotec BVBA, fechado el 18 de agosto de 2006 (18.08.2006)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de SURLERAUX, Dominique Louis Nestor Ghislain a Tibotec BVBA, fechado el 18 de agosto de 2006 (18.08.2006)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de SIMMEN, Kenneth Alan a Tibotec BVBA, fechado el 23 de agosto de 2006
VIII-2-1(i v)		un traspaso de Tibotec BVBA a Tibotec Pharmaceuticals Ltd., fechado el 24 de agosto de 2006 (24.08.2006)
VIII-2-1(i x)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

147
213

TIP 111 PCT

SOLICITUD PCT

9/17

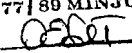
Impresión (Original en Formato Electrónico)

VIII 2-2	Declaración: Derecho para solicitar y que se otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, de solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis,1(a)(ii), en un caso en que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada: Nombre (APELLIDO, Nombre)	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2006/064820 MEDIVIR AB tiene derecho a solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-2(i v)		un traspaso de NILSSON, Karl Magnus a MEDIVIR AB, fechado el 23 de agosto de 2006 (23.08.2006)
VIII-2-2(i v)		un traspaso de SAMUELSSON, Bengt Bertil a MEDIVIR AB, fechado el 25 de agosto de 2006 (25.08.2006)
VIII-2-2(i v)		un traspaso de ROSENQUIST, Asa Annica Kristina a MEDIVIR AB, fechado el 22 de agosto de 2006 (22.08.2006)
VIII-2-2(i v)		un traspaso de IVANOV, Vladimir a MEDIVIR AB, fechado el 22 de agosto de 2006 (22.08.2006)

198
214

VIII-2-2(i) v)		un traspaso de PÉLCMAN, Michael a MEDIVIR AB, fechado el 22 de agosto de 2006 (22.08.2006)
VIII-2-2(i) v)		un traspaso de BELFRAGE, Anna Karin Gertrud Linnea a MEDIVIR AB, fechado el 23 de agosto de 2006 (23.08.2006)
VIII-2-2(i) v)		un traspaso de JOHANSSON, Per-Ola Mikael a MEDIVIR AB, fechado el 22 de agosto de 2006 (22.08.2006)
VIII-2-2(i) x)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 20 de diciembre de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TIP 111 PCT

8/17

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis 1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to the international application No. PCT/EP2006/064820 Tibotec Pharmaceuticals Ltd. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard to Tibotec BVBA, dated 18 August 2006 (18.08.2006)
VIII-2-1(i v)		an assignment from DE KOCK, Herman Augustinus to Tibotec BVBA, dated 22 August 2006 (22.08.2006)
VIII-2-1(i v)		an assignment from HU, Lili to Tibotec BVBA, dated 18 August 2006 (18.08.2006)
VIII-2-1(i v)		an assignment from VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene to Tibotec BVBA, dated 18 August 2006 (18.08.2006)
VIII-2-1(i v)		an assignment from TAHRI, Abdellah to Tibotec BVBA, dated 18 August 2006 (18.08.2006)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SURLERAUX, Dominique Louis Nestor Ghislain to Tibotec BVBA, dated 18 August 2006 (18.08.2006)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SIMMEN, Kenneth Alan to Tibotec BVBA, dated 23 August 2006 (23.08.2006)
VIII-2-1(i v)		an assignment from Tibotec BVBA to Tibotec Pharmaceuticals Ltd., dated 24 August 2006 (24.08.2006)
VIII-2-1(i x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

200
216

TIP 111 PCT

9/17

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-2	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to the international application No. PCT/EP2006/064820 MEDIVIR AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-2(i v)		an assignment from NILSSON, Karl Magnus to MEDIVIR AB, dated 23 August 2006 (23.08.2006)
VIII-2-2(i v)		an assignment from SAMUELSSON, Bengt Bertil to MEDIVIR AB, dated 25 August 2006 (25.08.2006)
VIII-2-2(i v)		an assignment from ROSENQUIST, Åsa Annica Kristina to MEDIVIR AB, dated 22 August 2006 (22.08.2006)
VIII-2-2(i v)		an assignment from IVANOV, Vladimir to MEDIVIR AB, dated 22 August 2006 (22.08.2006)
VIII-2-2(i v)		an assignment from PELCMAN, Michael to MEDIVIR AB, dated 22 August 2006 (22.08.2006)
VIII-2-2(i v)		an assignment from BELFRAGE, Anna Karin Gertrud Linnea to MEDIVIR AB, dated 23 August 2006 (23.08.2006)
VIII-2-2(i v)		an assignment from JOHANSSON, Per-Ola Mikael to MEDIVIR AB, dated 22 August 2006 (22.08.2006)
VIII-2-2(i x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America