

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 378**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2007** **PCT/US2007/015604**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2008** **WO08010921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2007** **E 07836007 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **08.05.2024** **EP 2049506**

54 Título: **Moduladores de propiedades farmacocinéticas de agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

23.02.2007 US 903228 P

21.07.2006 US 832371 P

07.07.2006 US 819315 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
25.09.2024

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

DESAI, MANOJ C.;

HONG, ALLEN YU;

LIU, HONGTAO;

XU, LIANHONG y

VIVIAN, RANDALL W.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 546 378 T5

DESCRIPCIÓN

Moduladores de propiedades farmacocinéticas de agentes terapéuticos

5 **Campo de la invención**

Esta solicitud se refiere en general a compuestos y composiciones farmacéuticas cuya modificación, por ejemplo, mejora la farmacocinética de un fármaco que se co-administra, y métodos de modificación, por ejemplo, de mejora, de la farmacocinética de un fármaco por la co-administración de los compuestos con el fármaco.

10 **Antecedentes de la invención**

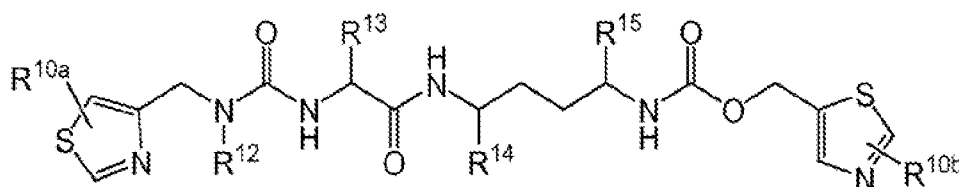
El metabolismo oxidativo de las enzimas del citocromo P450 es uno de los mecanismos primarios del metabolismo de fármacos. Puede ser difícil mantener niveles terapéuticamente eficaces en plasma sanguíneo de fármacos que se metabolizan rápidamente por las enzimas del citocromo P450. En consecuencia, los niveles de fármacos en plasma sanguíneo que son susceptibles a la degradación por enzimas del citocromo P450 se pueden mantener o aumentar por la co-administración de inhibidores del citocromo P450, mejorando de esta manera la farmacocinética del fármaco.

Aunque se conocen varios fármacos que inhiben las enzimas del citocromo P450, son deseables más y/o mejores inhibidores de la citocromo P450 monooxigenasa. Particularmente, sería deseable tener inhibidores de la citocromo P450 monooxigenasa que no tengan actividad biológica apreciable distinta de la inhibición del citocromo P450. Tales inhibidores pueden ser útiles para minimizar actividades biológicas no deseables, por ejemplo, efectos secundarios. Además, sería deseable tener inhibidores de la citocromo P450 monooxigenasa que carezcan significativamente o tengan un nivel reducido de actividad inhibidora de proteasa. Tales inhibidores podrían ser útiles para aumentar la eficacia de fármacos antirretrovirales, a la vez que se minimiza la posibilidad de producir resistencia vírica, especialmente contra inhibidores de proteasa.

30 **Sumario de la invención**

Un aspecto de la presente solicitud se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un fármaco administrado conjuntamente, por ejemplo, mediante la inhibición de la monooxigenasa del citocromo P450. La invención se refiere a un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula IIB:



Fórmula IIB

40 o una sal, solvato, estereoisómero y/o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R^{10a} y R^{10b} son cada uno independientemente H o alquilo $-C_{1-4}$;

R^{12} es H o $-CH_3$;

R^{13} es H, alquilo $-C_{1-4}$, $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ o $-(CH_2)_{1-3}R^{23}$;

R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente H, arilalquilo o alquilo $-C_{1-4}$;

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H o alquilo $-C_{1-3}$;

R^{19} es H, arilalquilo o alquilo $-C_{1-4}$;

R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente H, alquilo $-C_{1-3}$, $-C(O)R^{17}$ o $-S(O)_2R^{17}$; o R^{20} y R^{21} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido o sustituido que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en N y O;

R^{22} es H, alquilo $-C_{1-3}$, $-OR^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; y

R^{23} es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido o sustituido que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en N y O;

en los que dicho anillo heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido o sustituido formado por R^{20} y R^{21} y dicho anillo heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido o sustituido de R^{23} están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con un alquilo C_{1-2} .

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente solicitud divulga un compuesto de la invención para su uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente solicitud divulga un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A en un paciente que comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

15 La presente solicitud divulga un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad vírica, por ejemplo, VIH, que comprende la administración a un paciente que necesite el mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos que se metabolizan por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, y son adecuados para tratar una infección vírica, por
20 ejemplo, VIH.

Descripción detallada

25 Se hará referencia a continuación con detalle a determinadas reivindicaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. A pesar de que la invención se describirá junto con las reivindicaciones enumeradas, se entenderá que estas no tienen por objeto limitar la invención a esas reivindicaciones. Por el contrario, la invención tiene por objeto cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que puedan incluirse dentro del alcance de la presente invención tal como se define por las reivindicaciones.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, las siguientes expresiones y locuciones tal como se usan en el presente documento tienen por objeto tener los siguientes significados:

35 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes de la presente invención tienen por objeto incluir de forma independiente el producto con nombre comercial y el principio o principios activos farmacéuticos del producto con nombre comercial.

40 Tal como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" quiere decir un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De forma análoga, con respecto a los productos intermedios aislables, la locución "un compuesto de fórmula (número)" quiere decir un compuesto de esa fórmula y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables del mismo. "Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo
45 alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, i-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃).

"Alcoxi" quiere decir un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, tal como se ha definido en lo que antecede, está acoplado a la molécula precursora por medio de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de
60 un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

65 "Haloalquilo" es un grupo alquilo, tal como se ha definido en lo que antecede, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo

puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C_1-C_{20}), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C_1-C_{12}), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_6). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, y similares.

- 5 “Alquenilo” es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono - carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_{20}), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_{12}), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_6). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$), y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

- 15 “Alquinilo” es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono - carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_{20}), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C_2-C_{12}), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_6). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico ($-C\equiv CH$), propargilo ($-CH_2C\equiv CH$), y similares.

- 20 “Alquileno” se refiere a un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes obtenido por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono, o de dos átomos de carbono diferentes, de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), 1,1-etilo ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etilo ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propilo ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propilo ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares.

- 25 “Alquenileno” se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes obtenido por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono, o de dos átomos de carbono diferentes, de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno ($-CH=CH-$).

- 30 “Alquinileno” se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes obtenido por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono, o de dos átomos de carbono diferentes, de un alquino precursor. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno ($-C\equiv C-$), propargilo ($-CH_2C\equiv C-$), y 4-pentinilo ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$).

- 35 “Amino” quiere decir un grupo $-NH_2$ o a $-NR_2$ en el que los grupos “R” son independientemente grupos H, alquilo, carbociclilo (grupos arilo y cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, incluyendo saturados y parcialmente insaturados), heterociclilo (grupos heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos o no sustituidos, incluyendo saturados e insaturados), arilalquilo (sustituido o no sustituido) o arilalquilo (sustituido o no sustituido). Los ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen $-NH_2$, $-NH$ (alquilo), $-NH$ (carbociclilo), $-NH$ (heterociclilo), $-N$ (alquilo)₂, $-N$ (carbociclilo)₂, $-N$ (heterociclilo)₂, $-N$ (alquil)(carbociclilo), $-N$ (alquil)(heterociclilo), $-N$ (carbociclil)(heterociclilo), etc., en el que alquilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y ser tal como se define y se describe en el presente documento. Amino “sustituido” o “protegido” quiere decir un aminoalquilo tal como se describe y se define en el presente documento en el que un H del grupo amino se reemplaza por, por ejemplo, grupos acilo, por ejemplo grupos protectores de amina convencionales tales como carbamato de 9-fluorenilmetilo (“Fmoc”), carbamato de f-butilo (“Boc”), carbamato de bencilo (“Cbz”), acetilo, trifluoracetilo, ftalimidilo, trifenilmetilo, p-toluenosulfonilo (“Tosilo”), metilsulfonilo (“mesilo”), etc.

- 50 “Aminoalquilo” quiere decir un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza por un radical amino tal como se define y se describe en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de aminoalquilo incluyen $-CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)-NH_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH_2$, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-N(CH_3)_2$, $-CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-N(CH_2CH_3)_2$, etc. Aminoalquilo “sustituido” o “protegido” quiere decir un aminoalquilo tal como se describe y se define en el presente documento en el que el H del grupo amino se reemplaza por, por ejemplo, grupos acilo, por ejemplo grupos protectores de amina convencionales tales como carbamato de 9-fluorenilmetilo (“Fmoc”), carbamato de f-butilo (“Boc”), carbamato de bencilo (“Cbz”), acetilo, trifluoracetilo, ftalimidilo, trifenilmetilo, p-toluenosulfonilo (“Tosilo”), metilsulfonilo (“mesilo”), etc.

- 65 “Arilo” quiere decir un radical hidrocarburo aromático obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20

átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

5 “Arlalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

10 “Arlalquenilo” se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza por un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo que se divulgan en el presente documento, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo que se divulgan en el presente documento. El grupo arilalquenilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

20 “Arlalquinilo” se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza por un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo que se divulgan en el presente documento, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo que se divulgan en el presente documento. El grupo arilalquinilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

La expresión “sustituido” en referencia a alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, “alquilo sustituido”, “alquilenilo sustituido”, “arilo sustituido”, “arilalquilo sustituido”, “heterociclilo sustituido” y “carbociclilo sustituido” quiere decir respectivamente alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan, cada uno independientemente, por un sustituyente no hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, $-X$, $-R$, $-O^-$, $=O$, $-OR$, $-SR$, $-S^-$, $-NR_2$, $-N^+R_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R$, $-NHS(=O)_2R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)NRR$, $-S(=O)_2O^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR)(O^-)$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)X$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(=NR)NRR$, en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o resto de profármaco. Los grupos alquilenilo, alquinileno y alquinileno también pueden estar sustituidos de forma similar. Cuando el número de átomos de carbono está designado para un grupo sustituido, el número de átomos de carbono se refiere al grupo, no al sustituyente (a menos que se indique otra cosa). Por ejemplo, un alquilo sustituido C_{1-4} se refiere a un alquilo C_{1-4} , que puede estar sustituido con grupos que tienen más de, por ejemplo, 4 átomos de carbono.

La expresión “profármaco”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que, cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia de fármaco, es decir, el principio activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, reacción o reacciones químicas catalizadas por enzima, fotólisis y/o reacción o reacciones químicas metabólicas. Por lo tanto, un profármaco es un análogo modificado de forma covalente o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de fórmula IIB deberían seleccionarse con el fin de proporcionar un compuesto que sea lo bastante estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de fórmula IIB que tienen tal estabilidad se contemplan como que caen dentro del alcance de la presente divulgación.

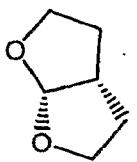
55 “Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo, tal como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está acoplado a la molécula precursora se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-OCH_3$, etc.), una amina (por ejemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-SCH_3$). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está acoplado a la molécula precursora se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una alquil amina (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.), o un tioalquil éter (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NH_2$), o un grupo alquilo tiol (por ejemplo, $-CH_2CH_2-SH$). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C_1-C_6

quiere decir un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento incluye a modo de ejemplo y no de limitación aquellos heterociclos que se describen en Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs* (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82: 5566. En una realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" tal como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). Las expresiones "heterociclo" o "heterociclilo" incluye anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes que se divulgan en el presente documento incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Los ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahydrofuranoilo:



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos con enlace de carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, los heterociclos con enlace de carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos con enlace de nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aún más normalmente, los heterociclos con enlace de nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclicil alquileo). Los grupos heterociclicil alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, heterociclicil- CH_2 -, heterociclicil- $CH(CH_3)$ -, heterociclicil- CH_2CH_2 -, 2-(heterociclicil)etan-1-ilo, y similares, en el que la porción "heterociclicil" incluye cualquiera de los grupos heterociclicil que se han descrito en lo que antecede, incluyendo los que se describen en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclicil puede estar acoplado a la porción alquilo del heterociclicil alquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclicilalquilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterociclicilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclicil es de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclicilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación heterociclos que

contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 6 miembros tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

“Heterociclilalquenilo” se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil alquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo que se describen en el presente documento, incluyendo los que se describen en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, y la porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo que se divulgan en el presente documento. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar acoplado a la porción alquenilo del heterociclil alquenilo por medio de un enlace carbono - carbono o un enlace carbono - heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 1 a 14 átomos de carbono.

“Heterociclilalquinilo” se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo que se describen en el presente documento, incluyendo los que se describen en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, y la porción alquinilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo que se divulgan en el presente documento. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar acoplado a la porción alquinilo del heterociclil alquinilo por medio de un enlace carbono - carbono o un enlace carbono - heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 1 a 14 átomos de carbono.

“Heteroarilo” se refiere a un heterociclilo aromático que tiene por lo menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen la totalidad de los que se enuncian en la definición de “heterociclilo”, incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

“Carbociclo” o “carbocicilo” se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] biciclo, o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema [5,6] o [6,6] biciclo, o anillos espirocondensados. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Los ejemplos no limitantes de carbociclos bicíclicos incluyen naftilo.

“Arlheteroalquilo” se refiere a un heteroalquilo tal como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar acoplado o bien a un átomo de carbono o bien a un heteroátomo) se ha reemplazado por un grupo arilo tal como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden estar enlazados a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, con la condición de que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquileno-O-arilo, -alquileno-O-alquileno-arilo, -alquileno-NH-arilo, -alquileno-NH-alquileno-arilo, -alquileno-S-arilo, -alquileno-S-alquileno-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquileno en las fórmulas generales en lo que antecede puede sustituirse adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes que se definen o ejemplifican en el presente documento.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo tal como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo alquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de fórmula IIB (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes.

- 5 "Ac" quiere decir acetilo ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).
- "Ac₂O" quiere decir anhídrido acético.
- "DCM" quiere decir diclorometano (CH_2Cl_2).
- 10 "DIBAL" quiere decir hidruro de diisobutilaluminio.
- "DMAP" quiere decir dimetilaminopiridina.
- 15 "EDC" quiere decir 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
- "Et" quiere decir etilo.
- "EtOAc" quiere decir etilacetato.
- 20 "HOBt" quiere decir N-hidroxibenzotriazol.
- "Me" quiere decir metilo ($-\text{CH}_3$).
- 25 "MeOH" quiere decir metanol.
- "MeCN" quiere decir acetonitrilo.
- "Pr" quiere decir propilo.
- 30 "i-Pr" quiere decir isopropilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).
- "i-PrOH" quiere decir isopropanol.
- "ta" quiere decir temperatura ambiente.
- 35 "TFA" quiere decir ácido trifluoroacético.
- "THF" quiere decir tetrahidrofurano.
- 40 La expresión "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no susceptibilidad de superposición de la pareja especular, mientras que la expresión "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre su pareja especular.
- 45 La expresión "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en lo que respecta a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.
- "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.
- 50 "Enantiómeros" hacen referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares que no pueden superponerse entre sí.
- 55 Las definiciones estereoquímicas y las convenciones que se usan en el presente documento siguen, en general, S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, estos tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan
- 60 para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o 1 queriendo decir que el compuesto es levógiro. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto por que estos son imágenes especulares entre sí. También puede hacerse referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero, y una mezcla de tales
- 65 isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Se hace referencia a una mezcla de enantiómeros 50 : 50 como una mezcla racémica o un racemato, que puede tener lugar en donde no haya habido estereoselección

o estereoespecificidad alguna en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen restos de profármaco y grupos protectores químicos.

Los grupos protectores se encuentran disponibles, son de uso y de conocimiento común, y se usan opcionalmente para evitar reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión en lo que respecta a qué grupos proteger, cuándo hacerlo, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerán de la química de la reacción frente a la que van a protegerse (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidantes, reductoras u otras) y el sentido previsto de la síntesis. No es necesario que los grupos PG sean, y en general no son, los mismos si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, los PG se usarán para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y para evitar de este modo reacciones secundarias o para facilitar de otro modo la eficiencia de la síntesis. El orden de desprotección para producir grupos libres desprotegidos depende del sentido previsto de la síntesis y de las condiciones de reacción que van a encontrarse, y puede tener lugar en cualquier orden según sea determinado por el experto.

Diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden protegerse. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sean funciones hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras) incluyen "grupos de formación de éter o de éster". Los grupos de formación de éter o de éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis que se exponen en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y de tio no son grupos de formación de éter ni de éster, tal como se entenderá por los expertos en la materia, y se incluyen con amidas, que se analizan en lo sucesivo.

Un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos de formación de amida y las reacciones de escisión química correspondientes se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento. En particular el capítulo 1, *Protecting Groups: An Overview*, páginas 1 - 20, el capítulo 2, *Hydroxyl Protecting Groups*, páginas 21 - 94, el capítulo 3, *Diol Protecting Groups*, páginas 95 - 117, el capítulo 4, *Carboxyl Protecting Groups*, páginas 118 - 154, el capítulo 5, *Carbonyl Protecting Groups*, páginas 155 - 184. Para los grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos, véase Greene tal como se expone en lo sucesivo. Tales grupos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas, y similares.

Grupos protectores de formación de éter y de éster

Los grupos de formación de éster incluyen: (1) grupos de formación de éster de fosfonato, tales como ésteres de fosfonamido, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos de formación de éster carboxílico, y (3) grupos de formación de éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato y sulfinato.

Metabolitos de los compuestos de la invención

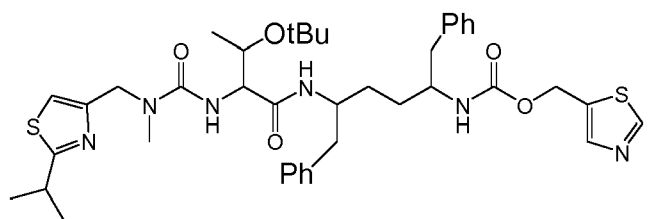
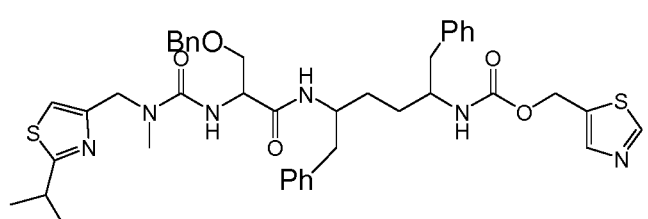
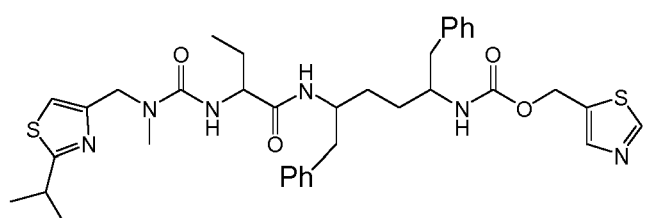
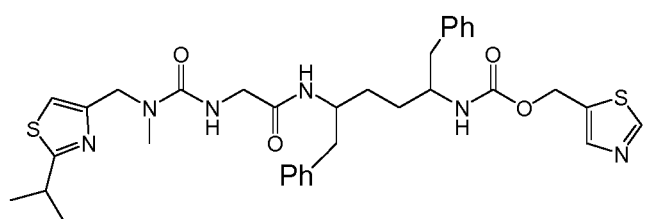
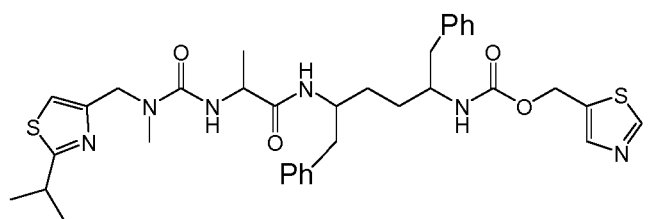
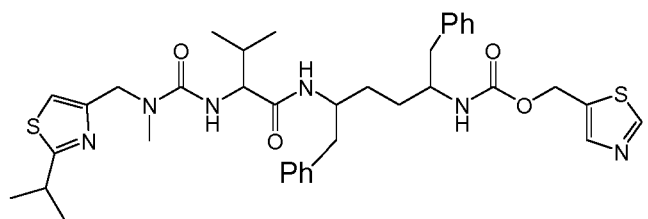
También caen dentro del alcance de la presente invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos que se describen en el presente documento. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, la reducción, la hidrólisis, la amidación, la esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos que se producen por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos por lo general se identifican preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, con C^{14} o con H^3) de la invención, la administración de este por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono, o a un hombre, permitiendo un tiempo suficiente para que tenga lugar el metabolismo (por lo general de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente debido a que los mismos están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de enlazarse con epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de una forma convencional, por ejemplo, mediante análisis de EM o de RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma forma que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que estos no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si estos no poseen actividad anti-infecciosa alguna por sí mismos.

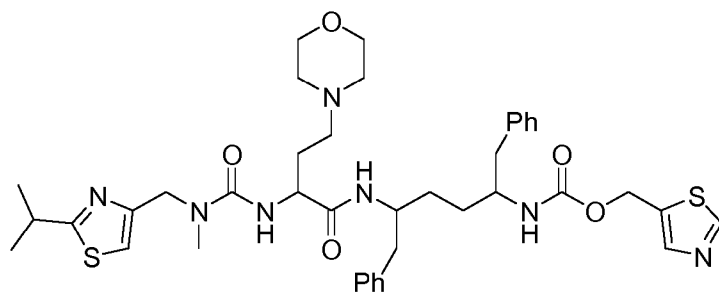
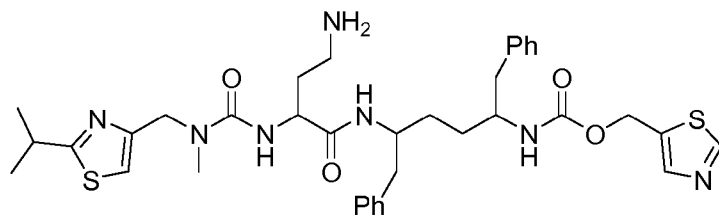
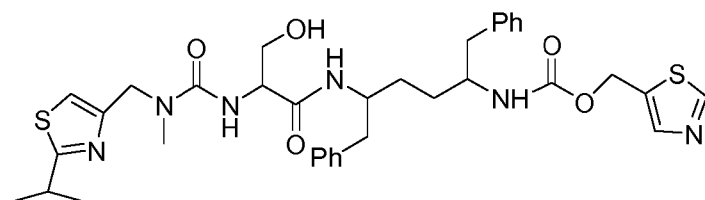
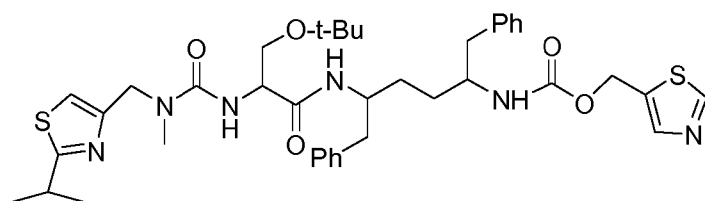
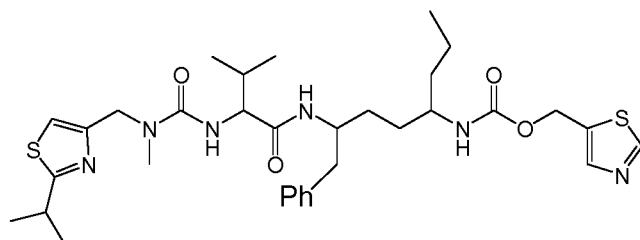
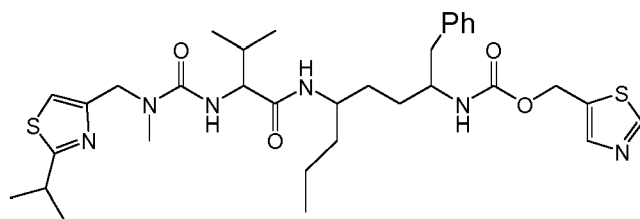
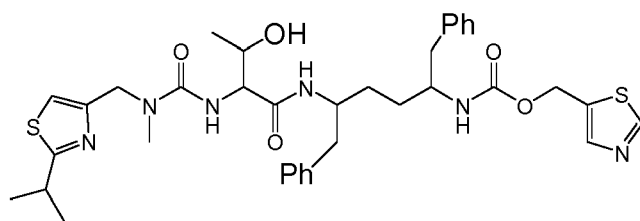
Compuestos de fórmula IIB

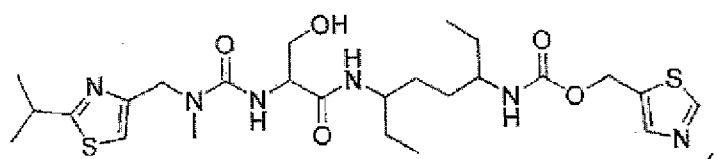
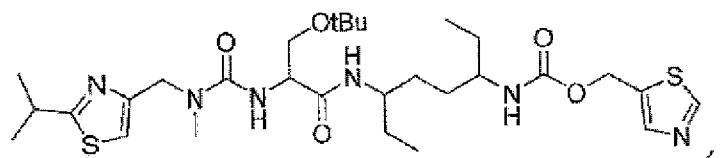
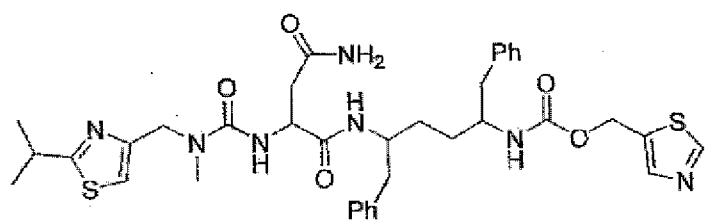
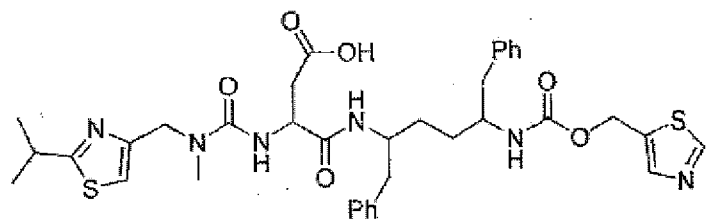
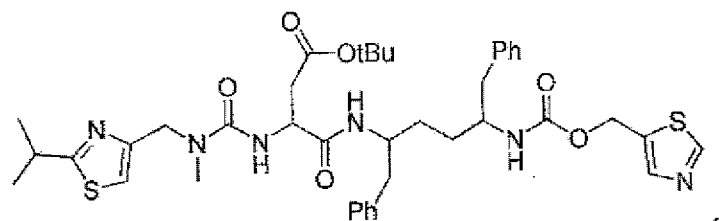
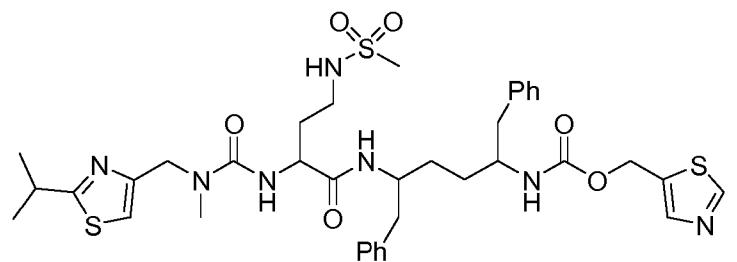
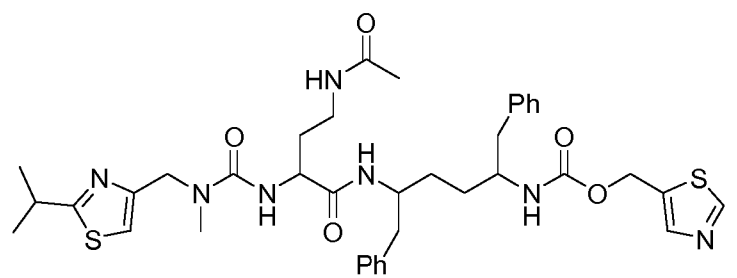
En una realización, la presente divulgación proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula IIB, tal como se

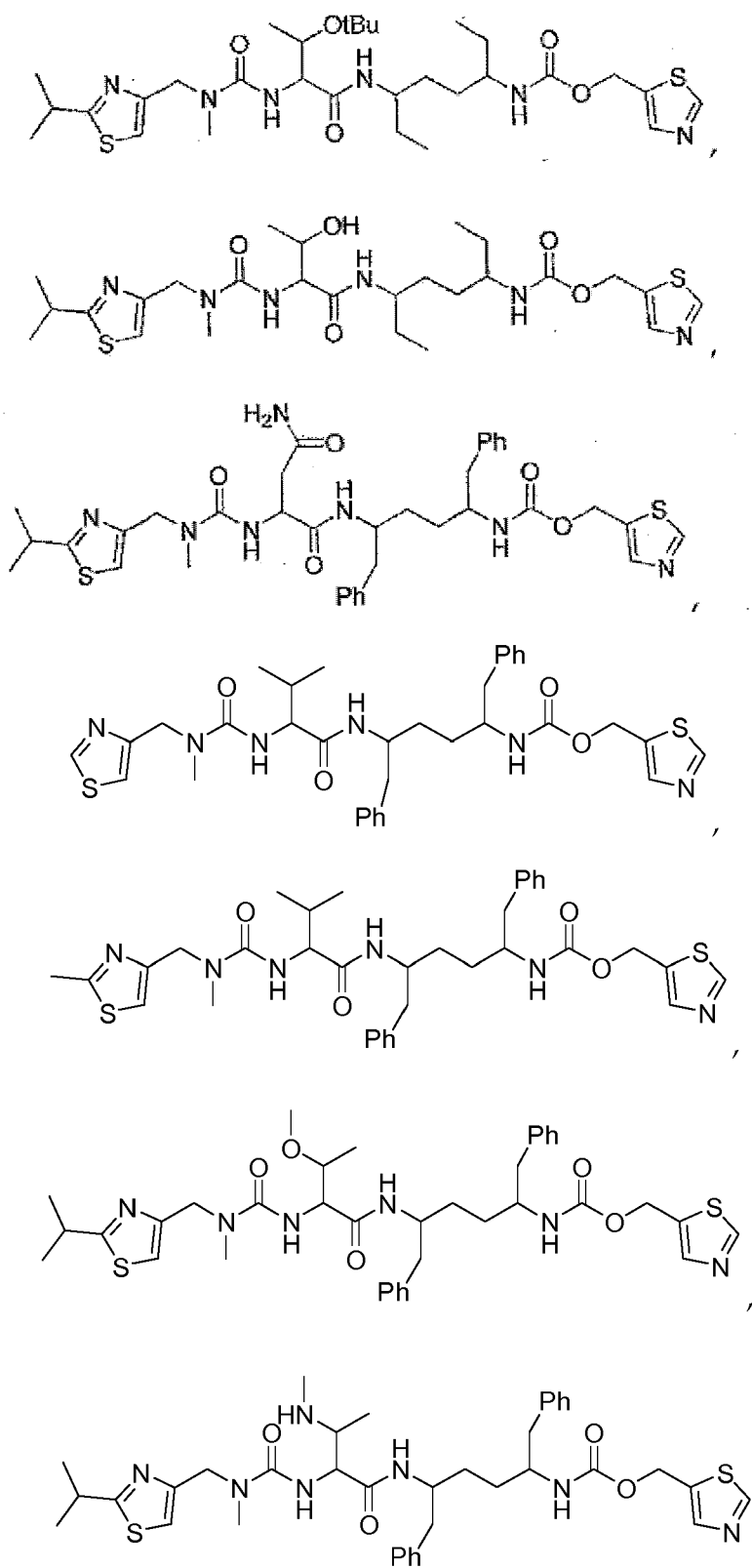
describe en el presente documento.

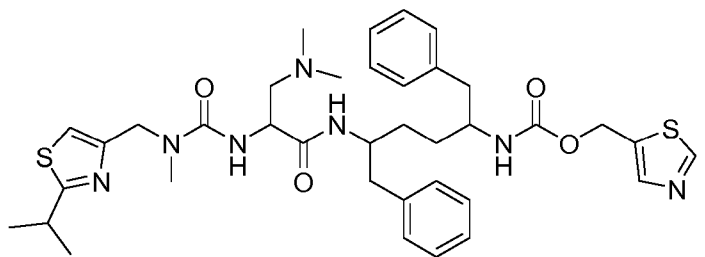
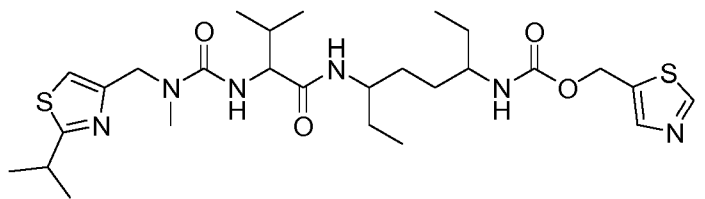
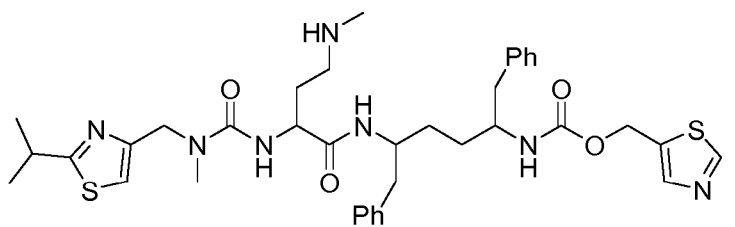
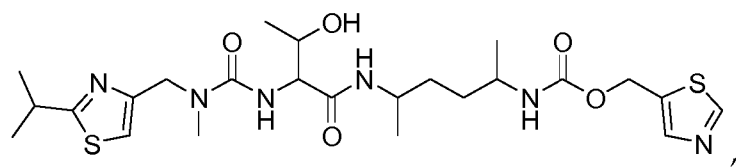
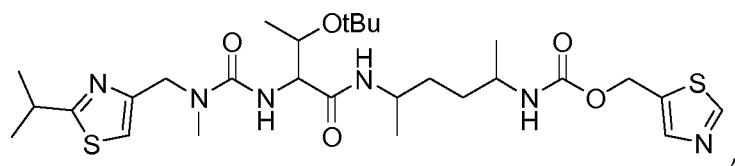
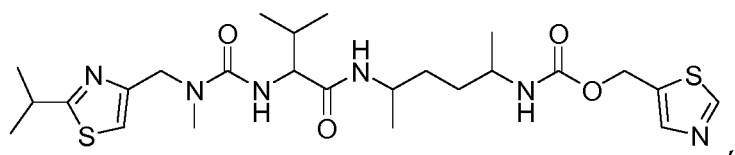
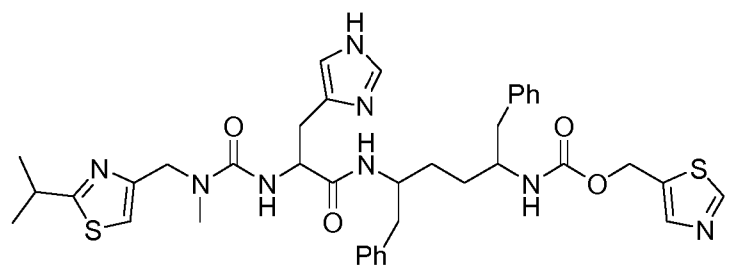
En otra realización, los compuestos de fórmula IIB tienen una de las siguientes estructuras:

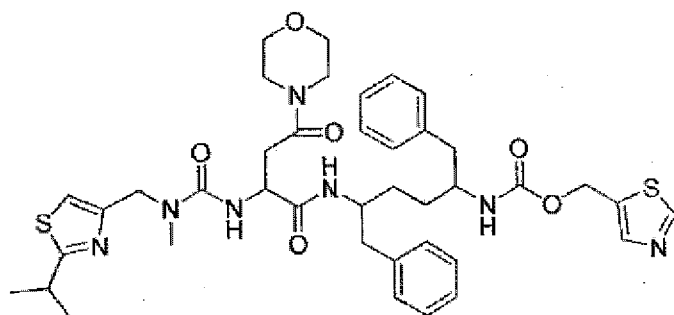
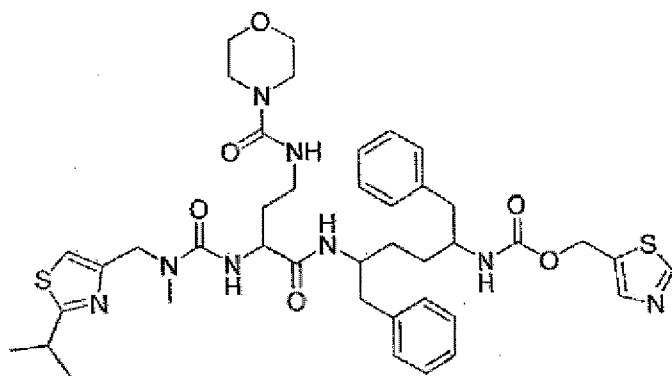
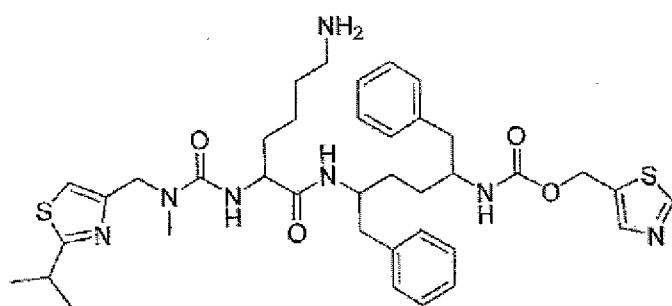
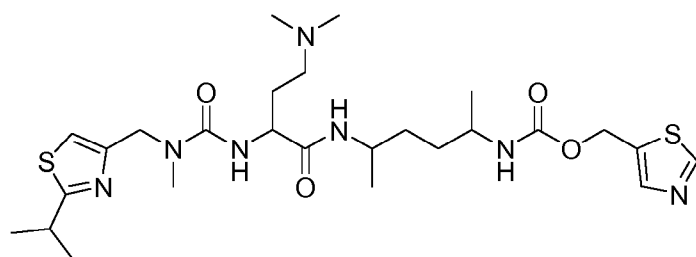
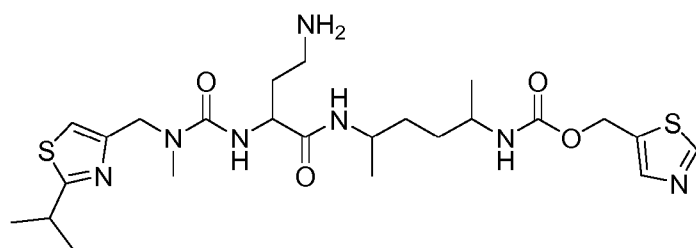


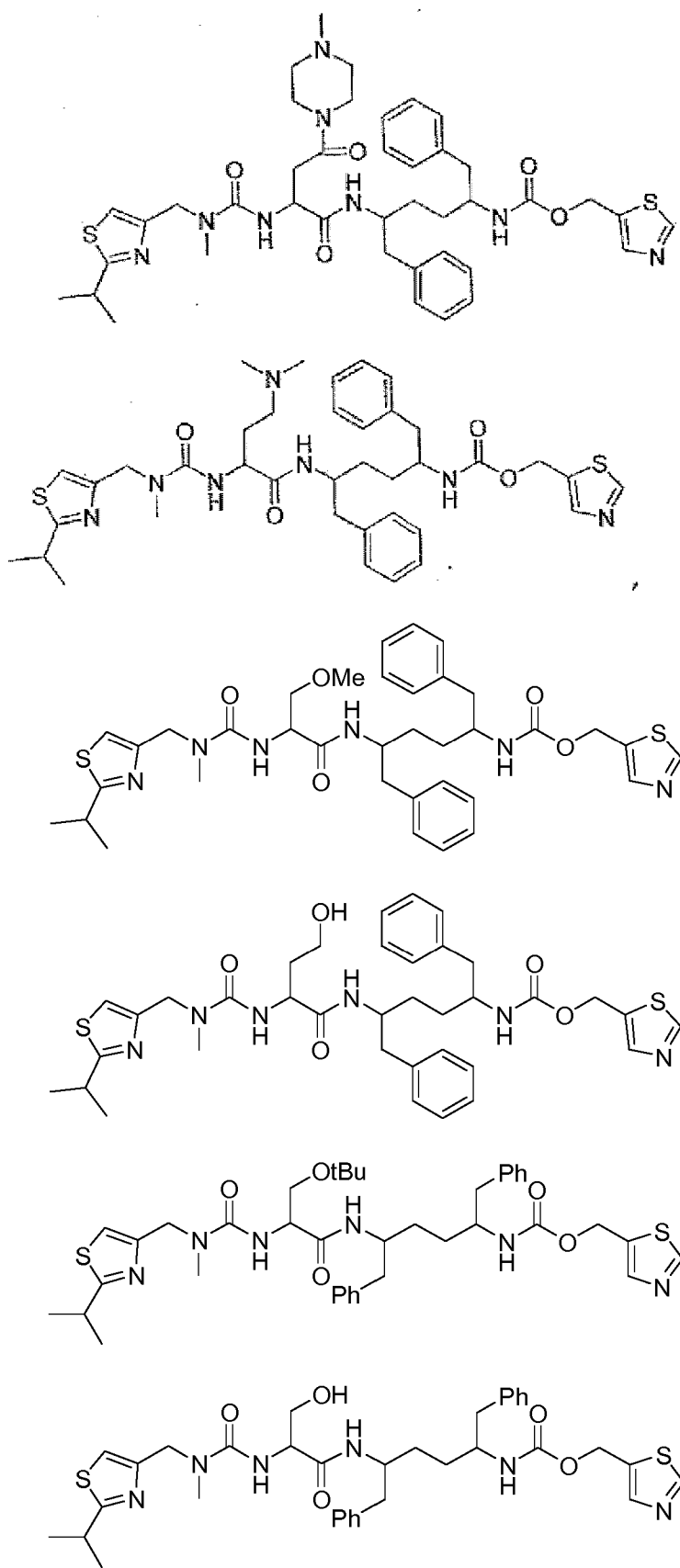


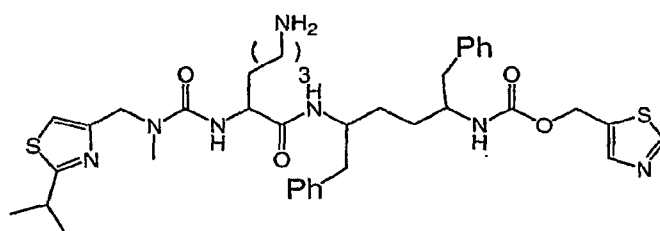
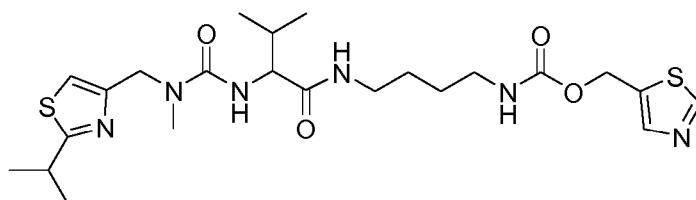
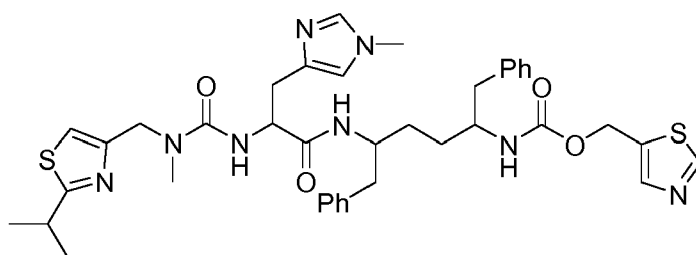




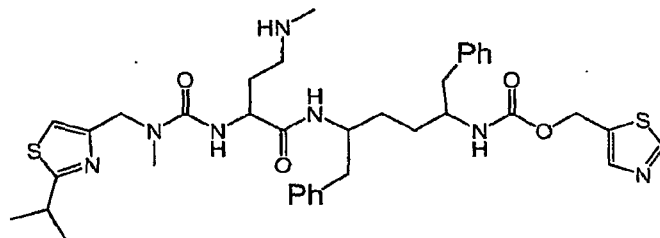




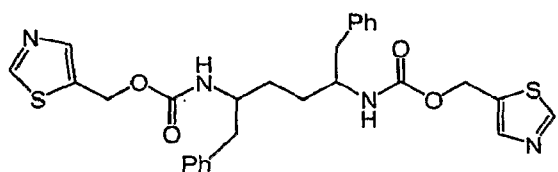




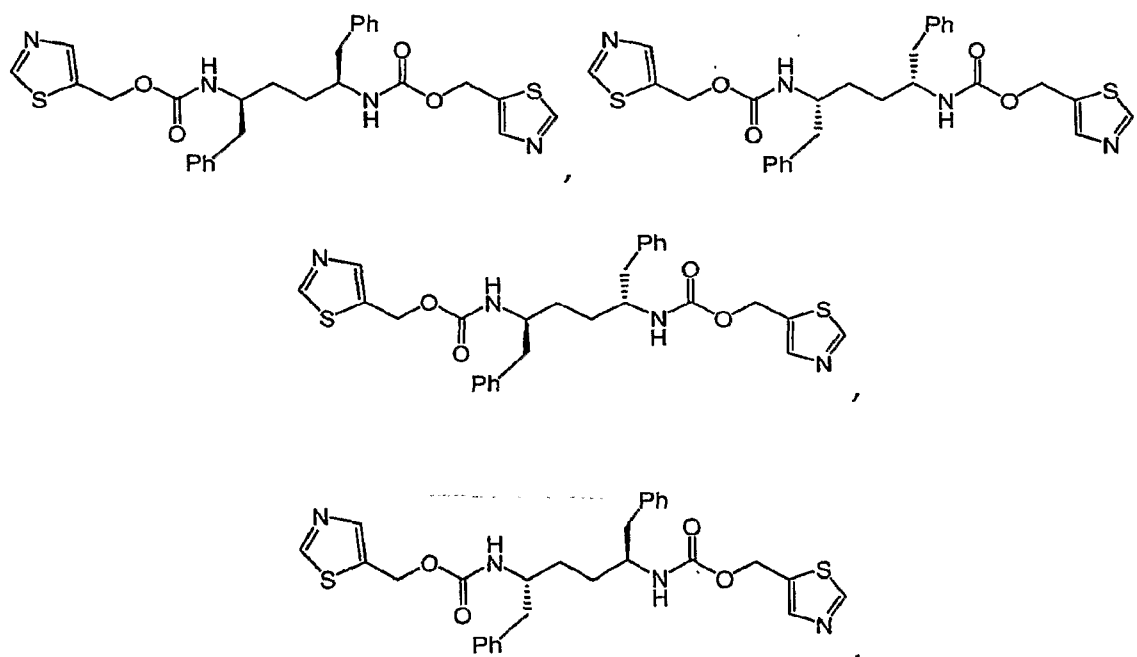
5 y



10 incluyendo estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los mismos. Un experto en la materia reconocerá que los estereoisómeros o las mezclas de estereoisómeros de los compuestos de la presente solicitud incluyen enantiómeros, diastereómeros, y otros estereoisómeros. Por ejemplo, para:



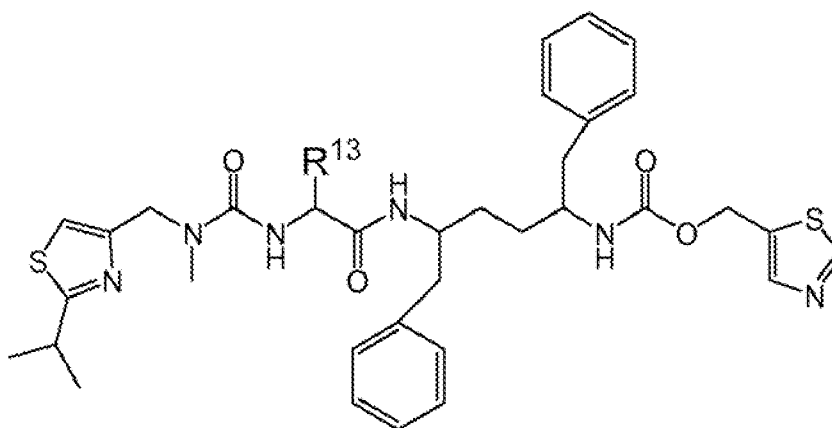
15 los estereoisómeros contemplados incluyen por lo menos:



y

así como mezclas de dos o más de estos estereoisómeros.

- En aún otra realización de los compuestos de fórmula IIB, R^{13} es $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$, o $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ en los que R^{20} y R^{21} forman un anillo heterociclilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en N y O o R^{23} es un anillo heterociclilo de 5 - 6 miembros no sustituido o sustituido que contiene 1 - 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en N y O, y el anillo heterociclilo de 5 - 6 miembros está opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-2} .
- En otra realización, los compuestos de fórmula IIB, o sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, tienen la siguiente estructura IIC:



Fórmula IIC

- en los que: R^{13} es H, alquilo $-C_{1-4}$, $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ o $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$; R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} ; R^{19} es H, arilalquilo o alquilo $-C_{1-4}$; R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente H, alquilo $-C_{1-3}$, $-C(O)R^{17}$ o $-S(O)_2R^{17}$; o R^{20} y R^{21} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en N y O; R^{22} es H, alquilo $-C_{1-3}$, $-OR^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; y R^{23} es un anillo heterociclilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en N y O.

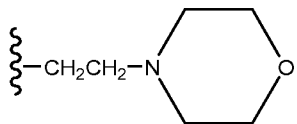
- En aún otra realización de los compuestos de fórmula IIC, R^{13} es $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$, o $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ en los que R^{20} y R^{21} forman un anillo heterociclilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en N y O o R^{23} es un anillo heterociclilo de

5 - 6 miembros no sustituido o sustituido que contiene 1 - 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en N y O, y el anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₂.

En aún otra realización de los compuestos de fórmula IIC, R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹. En una realización particular, R¹³ es un grupo alquileo C₁₋₄-NH₂, o un grupo alquileo C₁₋₄-N(alquilo)₂.

En aún otra realización de los compuestos de fórmula IIC, R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)-NR²⁰R²¹. En una realización particular, R¹³ es un grupo alquileo C₁₋₄-C(O)NH₂ o un grupo alquileo C₁₋₄-C(O)N(alquilo)₂.

10 En aún otra realización de los compuestos de fórmula IIC, R¹³ es -CH₂OH, -CH₂CH₂NHC(O)CH₃ o



En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición contra P450 a un nivel igual o mejor que la actividad de inhibición de un compuesto representado por una CI₅₀ de menos de aproximadamente 2000 nM, menos de aproximadamente 1500 nM, menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 900 nM, menos de aproximadamente 800 nM, menos de aproximadamente 700 nM, menos de aproximadamente 650 nM, menos de aproximadamente 600 nM, menos de aproximadamente 550 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 400 nM, menos de aproximadamente 350 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, o menos de aproximadamente 50 nM.

En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición contra una isozima de P450, por ejemplo, 3A en un intervalo representado por una CI₅₀ de aproximadamente 2000 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 1000 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 900 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 800 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 700 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 700 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 700 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 100 nM, o de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 150 nM.

En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición contra P450 a un nivel igual o mejor que la actividad de inhibición de un compuesto que se representa por una CI₅₀ de menos de aproximadamente 2000 nM, menos de aproximadamente 1500 nM, menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 900 nM, menos de aproximadamente 800 nM, menos de aproximadamente 700 nM, menos de aproximadamente 650 nM, menos de aproximadamente 600 nM, menos de aproximadamente 550 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 400 nM, menos de aproximadamente 350 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, o menos de aproximadamente 50 nM, siempre que tal compuesto sustancialmente tampoco muestre actividades biológicas distintas de su actividad de inhibición contra P450. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad reducida o no significativa de inhibición de proteasa, incluyendo sin ninguna limitación un nivel de proteasa como el representado por una EC₅₀ VIH mayor de aproximadamente 1000 nM, mayor de aproximadamente 900 nM, mayor de aproximadamente 800 nM, mayor de aproximadamente 700 nM, mayor de aproximadamente 600 nM, mayor de aproximadamente 500 nM, mayor de aproximadamente 400 nM, mayor de aproximadamente 300 nM, mayor de aproximadamente 200 nM, mayor de aproximadamente 100 nM, mayor de aproximadamente 50 nM, mayor de aproximadamente 40 nM, mayor de aproximadamente 30 nM, mayor de aproximadamente 20 nM, mayor de aproximadamente 10 nM, mayor de aproximadamente 5 nM, o mayor de aproximadamente 1 nM.

En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente contra una o más isozimas de P450 que incluye sin limitación 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2E1, y 3A4, 5, 7, etc.

En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente contra una isozima de P450 que está implicada en el metabolismo de fármacos antivíricos, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir etc.

En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente contra una o más isozimas de P450, pero no contra las otra(s). Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad de inhibición específicamente contra P450 3A, pero una actividad de inhibición insustancial o mínima contra otra isozima de P450, por ejemplo, P450 2C9.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, agentes de deslizamiento, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan de manera estéril, y cuando se pretenden suministrar por administración distinta de la oral generalmente son isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se exponen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986), incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad. Los excipientes incluyen el ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como la dextrina, hidroxialquil celulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía desde aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero habitualmente es de aproximadamente 7 a 10.

Mientras sea posible que se administren los principios activos solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como en seres humanos, comprenden al menos un principio activo, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las siguientes vías de administración. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de unidad de dosificación y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran en general en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad. Tales métodos incluyen la etapa de unión en asociación del principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como cápsulas, papelillos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, como un polvo o en gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. El principio activo también se puede administrar como una embolada, electuario o pasta.

Un comprimido se fabrica por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma de flujo libre tal como un polvo o en gránulos, mezclado opcionalmente con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se puede fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o hendirse opcionalmente y se formulan opcionalmente de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo.

Para la administración en el ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento tópico o una crema que contiene los principios activo(s) en una cantidad por ejemplo del 0,0075 al 20 % p/p (que incluyen el ingrediente(s) activo(s) en un intervalo entre el 0,1 % y el 20 % en aumentos del 0,1 % p/p tal como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente 0,2 a 15 % p/p y más preferentemente del 0,5 al 10 % p/p. Cuando se formula como un ungüento, los principios activos se pueden emplear con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. De manera alternativa, los principios activos se pueden formular en crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % pp de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano 1,3 diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo el PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que aumente la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluye el dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención se pueden constituir a partir de ingredientes de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante (conocido también como emulgente), deseablemente comprenden una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir ambos un aceite y una grasa. Juntos, el emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) producen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa producen la llamada base de ungüento que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen el Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y

lauril sulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería preferiblemente ser un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar el goteo desde los tubos u otros envases. Se pueden utilizar alquil ésteres mono o dibásicos de cadena recta o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol, o ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP., siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Se pueden utilizar solos o en combinación dependiendo de las propiedades que se necesiten. De manera alternativa, se utilizan lípidos con alto punto de fusión tales como la parafina blanca blanda y/o la parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención juntos con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración que se pretenda. Cuando se utilizan para uso oral se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones que se pretenden para su uso oral se pueden preparar según cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación palatable. Los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como el carbonato de calcio o sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes granulantes y desintegrantes, tales como el almidón de maíz, o el ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser sin revestimiento o pueden revestirse por técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para la desintegración retardada y la absorción en el tracto intestinal y proporcionado de esta manera una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como el monoestearato de glicerilo y el diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para su uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas blandas en que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente suspensor, tal como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido alquileño con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como la parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tales como la cera de abeja, parafina dura, o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes, tales como los que se exponen en el presente documento, y agentes saborizantes que se pueden añadir para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y gránulos de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican por lo que se han desvelado anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados, tal como lecitina de soja,

ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como el monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como el polioxietileno de sorbitán monooleato. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones

5 pueden contener también un demulcente, un conservante, un saborizante o agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes, o humectantes y agentes suspensores adecuados que se han

10 mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolventes o medio de suspensión. Con este fin, se puede

15 emplear cualquier aceite no volátil incluyendo mono y diglicéridos sintéticos. Además, igualmente se utilizan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped que se trate y el modo particular de administración. Por ejemplo, una

20 formulación de liberación a plazo que se pretende para una administración oral en seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % del total de la composición (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar fácilmente cantidades medidas para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa que se pretende para la infusión intravenosa

25 puede contener desde aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución con el fin de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración en el ojo incluyen las gotas oftálmicas en que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo apropiado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El

30 principio activo se presenta preferentemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, ventajosamente del 0,5 al 10 %, particularmente aproximadamente el 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluye pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base con saborizante, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que

35 comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

40

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 µm (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 µm incrementándose tal como 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, etc.), que se administran por inhalación rápida a través del

45 incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración por aerosol o en polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tal como los compuestos anteriores que se utilizan en el tratamiento o profilaxis de infecciones como se describe en el presente documento.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador que contienen además del principio

50 activo vehículos tales como los que se conocen en la técnica que son apropiados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables acuosas o no acuosas estériles que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen a la

55 formulación isotónica con la sangre del receptor que se pretende; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en envases de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar en condiciones de secado en congelación (liofilizados) que necesitan solamente la

60 adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de los tipos descritos anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una sub-dosis unitaria diaria, como las que se citan anteriormente en el presente

65 documento, o una fracción apropiada de las mismas, del principio activo.

Se debería entender que además de los ingredientes proporcionados en la presente invención, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los que son adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

- 5 La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo, por ejemplo, un compuesto de la presente invención junto con un vehículo veterinario.
- 10 Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de la administración de la composición y pueden ser sólidos líquidos o gaseosos que son de otra manera inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o por otra vía que se desee.
- 15 Los compuestos de la invención pueden formularse también para proporcionar una liberación controlada del principio activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del principio activo. En consecuencia, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.
- 20 La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se va a tratar, la toxicidad, si el compuesto se va a utilizar profilácticamente (dosis bajas) o contra una enfermedad o afección activa, el método de suministro, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico utilizando estudios de escalado de dosis convencional. Se puede esperar que la dosis eficaz sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Normalmente, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Más normalmente, desde aproximadamente 0,01 a
25 aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día. Más normalmente, desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará desde 1 mg a 1000 mg, o entre 5 mg y 500 mg, y puede tener forma de dosis única o múltiples dosis.
- 30 En otra realización más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 En otra realización más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico que se utiliza en la combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico que se utiliza en combinación con el compuesto puede ser cualquier agente que sea accesible al metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450, especialmente, la citocromo P450 monooxigenasa, por ejemplo, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7, etc.
- 45 En otro ejemplo, el agente terapéutico que se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente antivírico, por ejemplo, anti-VIH, anti-HCV, etc., un agente anti-bacteriano, agente antifúngico, inmuno-modulador, por ejemplo, un inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente quimioterápico, agentes útiles para tratar afecciones cardiovasculares, afecciones neurológicas, etc.
- 50 En otro ejemplo más, el agente terapéutico que se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier inhibidor de la bomba de protones, anti-epilépticos, NSAID, agente hipoglucémico oral, angiotensina II, sulfonilureas, betabloqueantes, antidepresivos, antipsicóticos, o anestésicos, o una combinación de los mismos.
- 55 En otro ejemplo más, el agente terapéutico que se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquiera de 1) antibióticos macrólidos, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) anti-arrítmicos, por ejemplo, quinidina => 3OH, midazolam, triazolam, 4) moduladores inmunitarios, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivíricos VIH, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, por ejemplo, cisaprida, 7) antihistamínicos, por ejemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenida, 8)
60 bloqueadores del canal del calcio, por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, 9) inhibidores de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroides 6 beta-OH, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.
- 65 En otro ejemplo más, el agente terapéutico que se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquiera de alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína,

codeína-N-desmetilada, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetron, pimizida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafilo, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenamida, trazodona, vincristina, zaleplon, o zolpidem o una combinación de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional que se selecciona de entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH, nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de integrasa de VIH, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente terapéutico adicional que se selecciona de entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-d4FC, AVX754, tenofovir fumarato de disoproxil, adefovir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster de ácido caféico, derivados de fenetil éster de ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, taxol, taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX- 478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-((4-metoxifenil) sulfonil) (2-metilpropil) amino)-1-(fenilmetil) propil)-3-metil-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica de agentes que comprende:

a) una primera combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) una segunda combinación farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional que se selecciona de entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, nucleótidos inhibidores de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de Ribavirina, inhibidores de NS3 proteasa, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de HCV, y otros fármacos para tratar el HCV, y combinaciones de los mismos.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento como principios activos) se administran por cualquier vía apropiada a la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (que incluye la bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal, y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

Terapia de combinación

En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos, por ejemplo, para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa. En otra realización, los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con otros ingredientes o agentes terapéuticos. Preferentemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos se metabolizan o son accesibles por el metabolismo oxidativo de las enzimas del citocromo P450, por ejemplo enzimas monooxigenasa tales como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

Las combinaciones de los compuestos de la presente invención se seleccionan normalmente basándose en la afección que se va a tratar, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo VIH o HCV), las composiciones de la invención se combinan con un agente anti-infeccioso (tales como los que se describen en el presente documento).

En una realización, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más agentes anti-víricos, por ejemplo anti-VIH, anti-HCV, etc., agentes antibacterianos, agentes anti-fúngicos, inmunomoduladores, por ejemplo, inmunosupresores, agentes anti-neoplásicos, agentes quimioterápicos, agentes útiles para tratar afecciones cardiovasculares, afecciones neurológicas, etc.

En otra realización, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de la bomba de protones, anti-epilépticos, NSAID, agentes hipoglucémicos orales, angiotensina II, sulfonilureas, betabloqueantes, antidepresivos, antipsicóticos, o anestésicos, o una combinación de los mismos.

En otra realización, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más 1) antibióticos macrólidos, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmicos, por ejemplo quinidina => 3-OH, 3) benzodiacepinas, por ejemplo, alprazolam, diazepam => 3 OH, midazolam, triazolam, 4) inmunomoduladores, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivíricos VIH, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, por ejemplo, cisaprida, 7) antihistamínicos, por ejemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenida, verapamilo, 9) inhibidores de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroides 6 beta-OH, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

En otra realización más, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos que se seleccionan de entre el grupo que consiste en alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, bupiriona, cafergot, cafeína => TMU, cilostazol, cocaína, codeína-N-desmetilada, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, odanestron, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenamida, trazodona, vincristina, zaleplon, y zolpidem o una combinación de los mismos.

En otra realización más, ejemplos no limitantes de combinaciones incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, nucleótidos inhibidores de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, y otros fármacos para tratar el VIH, interferones, análogos de Ribavirina, inhibidores de NS3 proteasa, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de HCV, y otros fármacos para tratar el HCV.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención se puede combinar con uno o más compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en 1) amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374, PPL-100, DG35, y AG 1859, 2) un inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirena), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, y RDEA806, 3) un nucleósido inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina (AVX754), GS-7340, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), 4) un nucleótido inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, tenofovir y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa de VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido caféico, derivados del fenetil éster del ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), elvitegravir, L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, por ejemplo, SP01A, 9) un inhibidor gp120, por ejemplo, BMS-488043 o BlockAide/ CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidase, por ejemplo, immunitin, 11) un inhibidor CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004, 12) otros fármacos para tratar el VIH, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040), 13) un interferón, por ejemplo, r-IFN alfa-2b pegilado, r-IFN-alfa 2a pegilado, r-IFN-alfa 2b, r-IFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Albuferón, Rebif, interferón alfa Oral, IFN alfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, y IFN-beta pegilado, 14) un análogo de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, viramidina (taribavirin), 15) un inhibidor de NS5b polimerasa, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, y GSK625433, 16) un inhibidor de NS3 proteasa, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, y ITMN-191, 17) un inhibidor de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo,

MX-3253 (celgosivir), UT-231B, 18) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, y MitoQ 19) un inhibidor no-nucleósido de HCV, por ejemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, GS-9190, y A-689; y 20) otros fármacos para tratar el HCV, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavtuximab, Oglufanide, y VX-497 (merimepodib).

También se contempla que los compuestos de la presente invención se puede utilizar con cualquier otro agentes terapéutico activo o ingrediente que se metaboliza apreciablemente por las enzimas citocromo P450 monooxigenasa, por ejemplo la citocromo P450 monooxigenasa 3A, reduciendo de esta manera la cantidad o tasa a la que se metaboliza el otro agentes o ingrediente terapéutico, por lo que la farmacocinética del otro agente o ingrediente terapéutico se mejora. Tales mejoras pueden incluir la elevación de niveles en plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico o el mantenimiento de un nivel en plasma sanguíneo terapéuticamente más eficaz del otro agente o ingrediente terapéutico activo -- en comparación con los niveles en plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico que se administra sin el compuesto de la presente invención.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede administrarse en un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en una o más administraciones.

La co-administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en general se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, tal que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y de uno o más agentes terapéuticos activos estén en el cuerpo del paciente.

La co-administración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede administrarse primero, seguido en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos. De manera alternativa, una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos se pueden administrar primero, seguido por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguido, tras un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos, seguido, tras un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto que se consigue cuando los principios activos usados en conjunto es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede conseguirse cuando los principios activos son: (1) co-formulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) suministrado alternativamente o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternancia, se puede conseguir el efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separados, o por inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

El compuesto de la invención se puede usar en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende la administración a un paciente tratado con dicho fármaco, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende dicho fármaco y un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la invención se puede usar en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende la administración a un paciente tratado con dicho fármaco, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la invención se puede usar en un método para aumentar los niveles de un fármaco en plasma sanguíneo que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende la administración al paciente tratado con dicho fármaco, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende dicho fármaco y un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la presente invención se puede usar en un método para aumentar los niveles de un fármaco en

plasma sanguíneo que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende la administración a un paciente tratado con dicho fármaco, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la invención se puede usar en un método para aumentar los niveles de un fármaco en plasma sanguíneo que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende la administración a un paciente tratado con dicho fármaco, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que la cantidad del compuesto de la presente invención que se administra es eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

El compuesto de la invención se puede usar en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A en un paciente que comprende la administración a un paciente que necesita del mismo de un compuesto de la presente invención o una sal, farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

El compuesto de la invención se puede usar en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A que comprende poner en contacto la citocromo P450 monooxigenasa 3A con un cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

El compuesto de la invención se puede usar en un método para tratar una infección por VIH que comprende la administración a un paciente que necesita del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que se seleccionan de entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH, nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, e inhibidores de CCR5.

El compuesto de la invención se puede usar en un método para tratar una infección de VIH que comprende la administración a un paciente que tiene necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que se seleccionan de entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), GS-7340, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), 4) un nucleótido inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, tenofovir y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa de VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido caféico, derivados del fenetil éster del ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), elvitegravir, L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, un inhibidor de G6PD y NADH-oxidase, immunitin, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

El compuesto de la invención se puede usar en un método para tratar una infección de VIH que comprende la administración a un paciente que tiene necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que se seleccionan de entre el grupo que consiste en, r-IFN alfa-2b pegilado, r-IFN-alfa 2a pegilado, r-IFN-alfa 2b, r-IFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Albuferón, Rebif, interferón alfa Oral, IFN alfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, y IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirin), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, y ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, y MitoQ, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, GS-9190, y A-689, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (viostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide, y VX-497 (merimepodib).

La invención se refiere al compuesto de la reivindicación 1, descrito en el Ejemplo S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

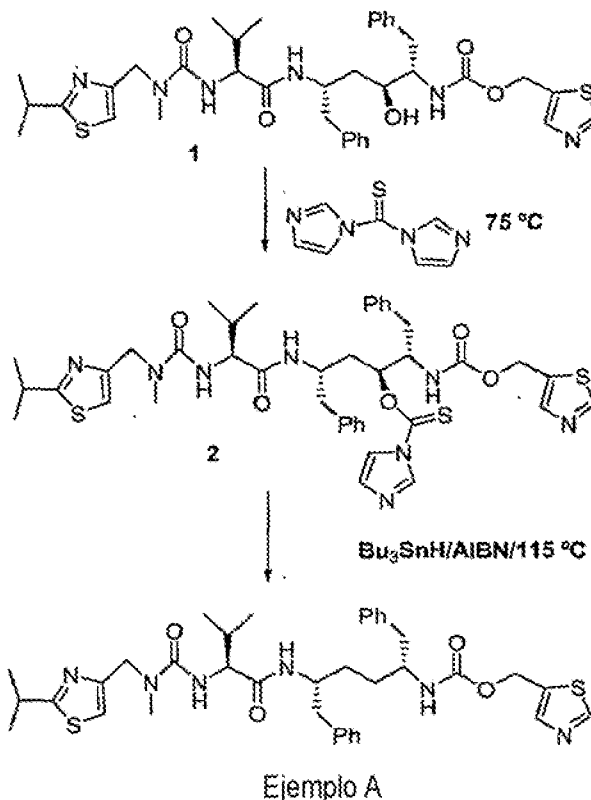
5 Los demás ejemplos se proporcionan por referencia.

Ejemplos

Preparación del ejemplo A

10

Esquema 1



Compuesto 2

15 A una solución del compuesto 1 (ritonavir) (1,8 g, 2,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (890 mg, 5,0 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 6 horas y se enfrió a 25 °C. La evaporación a presión reducida dio un sólido de color blanco. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: EtOAc) dio el compuesto 2 (1,6 g). m/z: 831,1 (M+H)⁺.

Ejemplo A

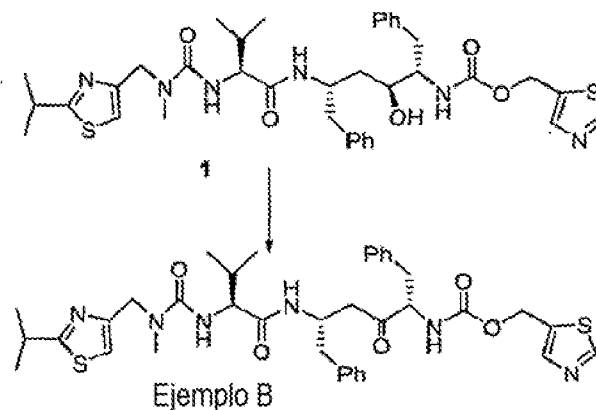
20 A la solución a reflujo de hidruro de tributilestaño (0,78 ml, 2,9 mmol) en tolueno (130 ml) se añadió una solución del compuesto 2 (1,6 g, 1,9 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (31 mg, 0,19 mmol) en tolueno (30 ml) durante 30 minutos. La mezcla se calentó a 115 °C durante 6 horas y se enfrió a 25 °C. El tolueno se retiró a presión reducida.

25 La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: hexano/EtOAc = 1/10) dio el ejemplo A (560 mg). m/z: 705,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,79 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,26 - 7,05 (10 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,28 (1 H, m), 6,03 (1 H, m), 5,27 (1 H, m), 5,23 (2 H, s), 4,45 - 4,22 (2 H, m), 4,17 (1 H, m), 3,98 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,91 (3 H, s), 2,67 (4 H, m), 2,36 (1 H, m), 1,6 - 1,2 (10 H, m), 0,85 (6 H, m).

30

Preparación del ejemplo B

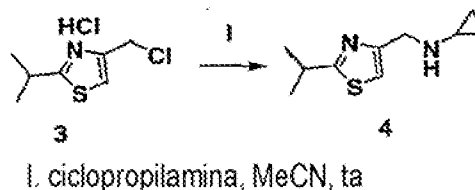
Esquema 2

Ejemplo B

- 5 A una solución del compuesto **1** (ritonavir) (98 mg, 0,136 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió peryodinano de Dess- Martin (61 mg, 0,143 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla a continuación se repartió entre diclorometano y salmuera, la capa de diclorometano se separó, se secó y se evaporó a sequedad. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 40 - 80 % de gradiente de EtOAc/Hexano) dio el ejemplo **B** en forma de un sólido de color blanco. El ejemplo **B** se purificó adicionalmente mediante trituración con MeOH/hexano para dar 83 mg de un sólido de color blanco. m/z : 719 (M+H)⁺.
- 10

Preparación del ejemplo C

Esquema 3

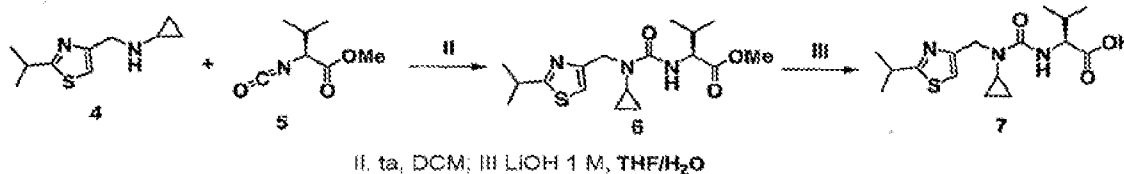


- 15 Compuesto 3
- El compuesto 3 se preparó de acuerdo con los procedimientos de *J. Med. Chem.* 1998, 41.602, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.
- 20

Compuesto 4

- Un matraz se cargó con ciclopropilamina (8,2 ml, 117,8 mmol) a temperatura ambiente. Una solución del compuesto 3 (1 g, 4,71 mmol) en MeCN (8,5 ml) se añadió gota a gota durante 5 min. para producir una solución clara de color amarillo que se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente, de un 0 a un 50 % de EtOAc/hexano) para dar 0,65 g (70 %) de 4 en forma de un líquido amarillo (CL/EM m/z 197 (M+H)⁺; 218 (M+Na)⁺).
- 25

Esquema 4



- 30 Compuesto 5
- El compuesto 5 se adquirió de Aldrich o como alternativa se preparó de acuerdo con los procedimientos de *J. Org.*

Chem. 1994, 59, 1937, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

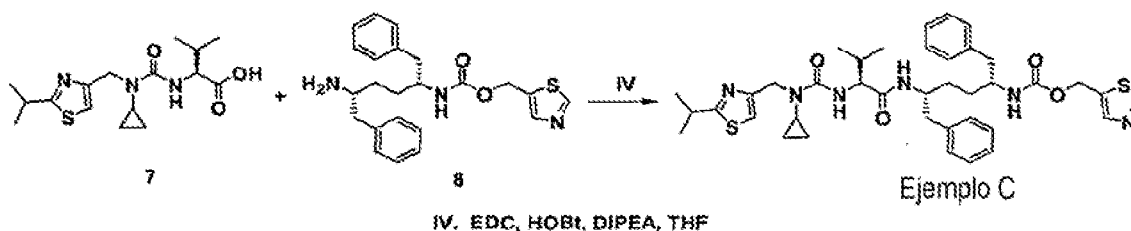
Compuesto 6

A una solución del compuesto 4 en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió 5 (0,1 ml, 0,695 mmol). La solución transparente resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía directamente usando cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente, de un 0 a un 50 % de EtOAc/hexano) para producir 0,218 g (89 %) de 6 (CL/EM m/z 354 (M+H)⁺; 729 (2M + Na)⁺) como un vidrio incoloro.

Compuesto 7

El compuesto 6 se recogió en THF (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió LiOH (1 M en H₂O). La mezcla de reacción resultante a continuación se agitó vigorosamente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M hasta un pH de 3 (supervisado usando tiras de ensayo de pH). La mezcla de reacción acidificada a continuación se extrajo varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío para producir 0,20 g (rendimiento cuantitativo) de 7 (CL/EM m/z 340 (M+H)⁺) como una película incolora. Este material se usó sin purificación adicional.

Esquema 5

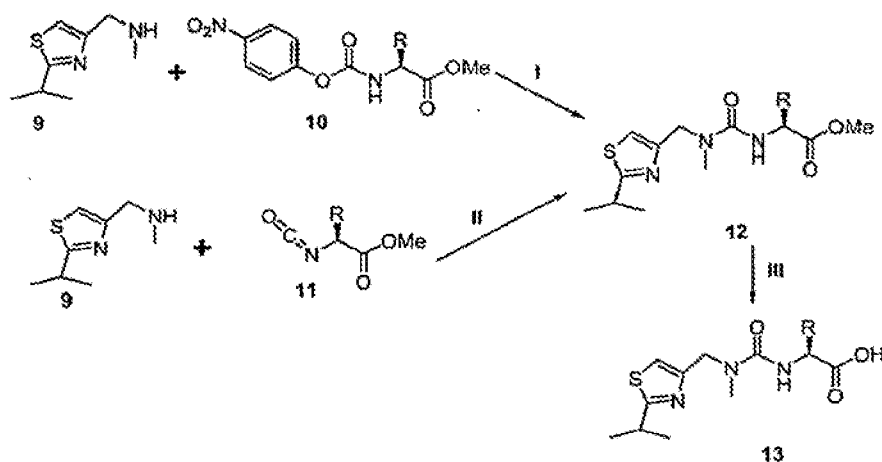


Ejemplo C

Los compuestos 7 (0,034 g, 0,100 mmol) y 8, (0,034 g, 0,083 mmol) se diluyeron en THF (2 ml) a temperatura ambiente. A la solución resultante se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,022 ml, 0,125 mmol), EDC (0,018 ml, 0,099 mmol) y HOBt (0,013 g, 0,099 mmol). La solución a continuación se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en MeCN (0,5 ml) y se pasó a través de un filtro Acrodisc LC13 PVDF (0,45 μm) antes de la purificación por HPLC preparatoria para dar 0,043 g (71 %) del ejemplo C como un sólido de color blanco esponjoso. (RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,27 - 7,02 (m, 10 H); 6,81 (s, 1 H); 5,97 (d a, J = 8,7 Hz, 1 H); 5,76 (d a, J = 7,2 Hz, 1 H); 5,21 (dt, J = 7,5, 12,6 Hz, 2 H); 5,02, br d, J = 8,4 Hz, 1 H); 4,58 (s, 2 H); 4,16 (m, 1 H); 3,99 (t a, J = 6,6 Hz, 1 H); 3,79 (m, 1 H); 3,27 (pent, J = 6,6 Hz, 1 H); 2,85 - 2,50 (m, 3 H); 2,23 (m, 1 H); 1,82 (s a, 2 H); 1,60 - 1,22 (m, 4 H); 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); 0,90 - 0,7 (m, 4 H); 0,80 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); CL/EM m/z 731 (M⁺)).

Preparación de los ejemplos D - I

Esquema 6



I. $\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}/\text{THF}/65^\circ\text{C}$; II. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$; III. a. $\text{NaOH}/\text{dioxano}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl

a: $\text{R} = \text{H}$
 b: $\text{R} = \text{CH}_3$
 c: $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$
 d: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OEt}$
 e: $\text{R} = \text{CH}(\text{O}-t\text{-Bu})\text{CH}_3$
 f: $\text{R} = \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$

Compuesto 9

- 5 El compuesto 9 se preparó de acuerdo con los procedimientos de *J. Med. Chem.* 1998, 41.602.

Compuesto 10

- 10 Las estructuras del compuesto 10 se prepararon de acuerdo con los procedimientos de *J. Med. Chem.* 1998, 41.602.

Compuesto 11

- 15 Las estructuras del compuesto 11 se adquirieron de Aldrich o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1937.

Compuesto 12

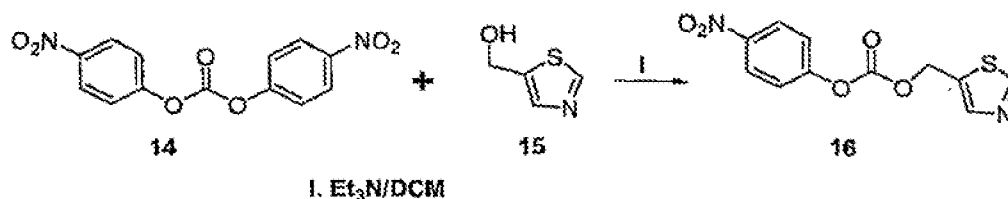
- 20 Método 1: A una solución del compuesto 9 (0,8 mmol) en THF (2 ml) se añadió un carbamato del compuesto 10 (0,6 mmol), seguido de DMAP (16 mg) y trietilamina (0,25 ml). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante dos horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, y se lavó de forma secuencial con Na_2CO_3 acuoso saturado, agua y salmuera, a continuación se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1/1 - 1/3 de gradiente de hexanos/EtOAc) dio compuestos de la estructura 12.

- 25 Método 2: A una solución del compuesto 9 (2,4 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió un isocianato del compuesto 11 (2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/EtOAc 1/1 - 1/3) dio estructuras del compuesto 12.

Compuesto 13

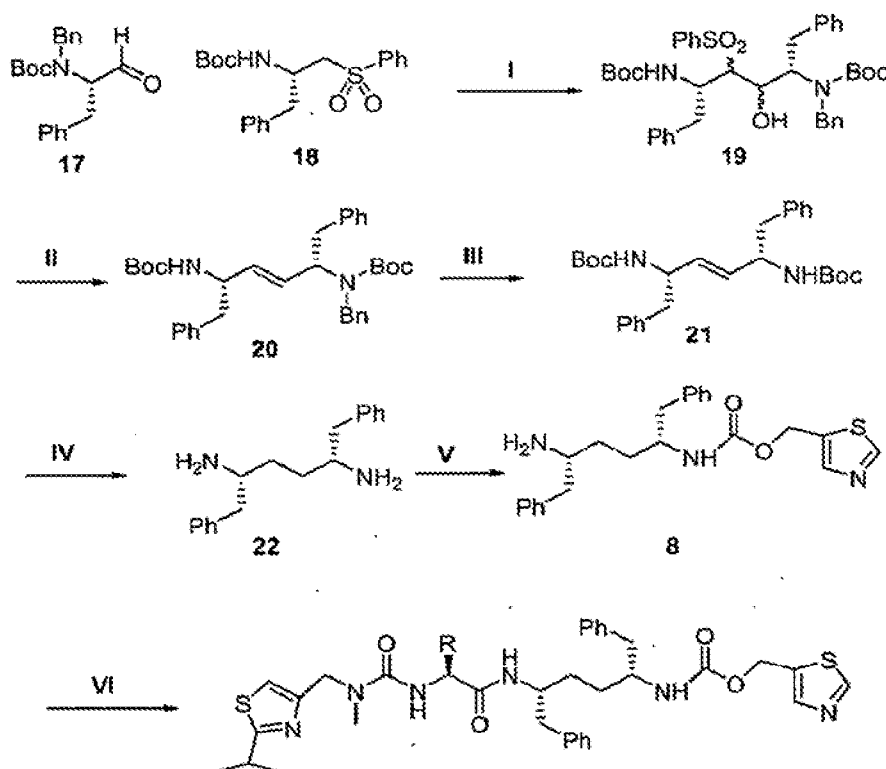
- 30 A una solución de estructuras del compuesto 12 (1,8 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (8 ml) se añadió hidróxido de sodio (3,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora y se acidificó con HCl en dioxano (3,6 mmol). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro. La concentración de la fase orgánica seca dio estructuras del compuesto 13.

Esquema 7

Compuesto 16

- 5 A una solución del compuesto **15** (obtenida comercialmente de Molekula) (17 mmol) en DCM (40 ml) se añadió el compuesto **14** (19 mmol), seguido de trietilamina (26 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) dio el compuesto **16** (4,7 g).

Esquema 8



Ejemplos:

D: R = H

E: R = CH₃F: R = CH₂CH₃G: R = CH₂OBnH: R = CH(O-t-Bu)CH₃I: R = CH(OH)CH₃

I. a. n-BuLi/-78 °C; b. i-Bu₂Al(OMe); II. a. Ac₂O/piridina; b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH₃/-
 IV. a. H₂/Pd/Ca 10%; b. TFA/DCM; V. 16/Et₃N; VI. ácido de la estructura 13/EDC/HOBt

Compuesto 17

- 15 El compuesto **17** se preparó de acuerdo con los procedimientos de *Tetrahedron* 1997, 53, 4769, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

Compuesto 18

El compuesto **18** se preparó de acuerdo con los procedimientos de *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3759, que se incorpora

en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

Compuesto 19

- 5 Una suspensión del compuesto **18** (7,4 mmol) en THF (200 ml) se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota n-butil litio (14,8 mmol) para proporcionar una solución del dianión de sulfona **18**.

- 10 A una solución de DIBAL-H (7,8 mmol) a 0 °C se añadió una solución de MeOH (7,8 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se enfrió a -78 °C. Una solución del compuesto **17** (6,6 mmol) en THF (5 ml) se añadió a la solución de DIBAL-H/MeOH anterior, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante otros 5 minutos. La solución resultante de complejos de aldehído se transfirió a una solución del dianión de sulfona **18**. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl, y se calentó a 25 °C. La mezcla a continuación se extrajo con EtOAc, y se concentró para dar el compuesto **19** como una mezcla de diastereómeros. (m/z 737,3 (M+Na)⁺).

Compuesto 20

- 20 A una solución del compuesto **19** en DCM (20 ml) se añadió Ac₂O (1,5 ml), seguido de piridina (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas y se concentró. El concentrado se disolvió en MeOH (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH₂PO₄ (4,9 g) a la solución, seguido de Na - Hg recién preparado (6 %, 6 g). La mezcla resultante se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 horas. A continuación se añadió agua (50 ml), y la mezcla se filtró y se concentró. El concentrado se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 10/1) dio el compuesto **20** (1,4 g).

Compuesto 21

- 30 A amoníaco líquido (25 ml) a -33 °C se añadió una solución del compuesto **20** (1,4 g) en THF (2,5 ml). Se añadió lentamente sodio hasta que persistió el color azul de la solución. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió lentamente NH₄Cl sólido (6 g), la mezcla se calentó a 25 °C, y el amoníaco se evaporó. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó de forma secuencial con agua y salmuera. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 5/1) dio el compuesto **21** (1,15 g).

Compuesto 22

- 40 Una mezcla del compuesto **21** (1,15 g) y Pd/C al 10 % (160 mg) en MeOH (20 ml) se hidrogenó durante 12 horas. Se añadió CELITE y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Después, la mezcla se filtró y se concentró para dar un producto intermedio (1 g). El producto intermedio (700 mg) se disolvió en DCM (20 ml) y TFA (4 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas, a continuación se concentró a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó con EtOAc, y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La concentración de la mezcla de EtOAc lavada dio el compuesto **22** (420 mg).

Compuesto 8

- 50 A una solución del compuesto **22** (1,57 mmol) en CH₃CN (16 ml) se añadió el compuesto **16** (1,57 mmol), seguido de diisopropiletilamina (3,14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La purificación por HPLC de fase inversa (columna de HTS Phenomenex Synergi® Comb, eluyente: 25 % - 100 % de CH₃CN en agua) dio el compuesto **8** (460 mg).

Ejemplo D

- 55 A la solución del compuesto **13a** (R = H; 0,08 mmol) y el compuesto **8** (0,06 mmol) en THF (1 ml) se añadieron HOBt (15 mg), EDC (26 mg), y diisopropiletilamina (0,25 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (columna de HTS Phenomenex Synergi® Comb, eluyente: 25 % - 100 % de CH₃CN en agua) dio el ejemplo D (27 mg). m/z 663,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,79 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,25 - 7,04 (10 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,25 (1 H, m), 5,25 (3 H, m), 4,40 (2 H, s), 4,12 (1 H, m), 3,8 (3 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,60 (4 H, m), 1,26 (6 H, d, J = 7 Hz).

Ejemplo E

- 65 El ejemplo **E** se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **D** (30 mg), excepto por que se usó el compuesto **13b** en lugar del compuesto **13a**. m/z 677,1 (M+H)⁺.

Ejemplo F

El compuesto **F** se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **D** (40 mg), excepto por que se usó el compuesto **13c** en lugar del compuesto **13a**. m/z 691,2 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,80 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,25 - 7,06 (10 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,35 (1 H, m), 6,23 (1 H, m), 5,24 (2 H, s), 5,12 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 4,10 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,90 (3 H, s), 2,68 (4 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,7 - 1,4 (4 H, m), 1,36 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz), 0,90 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz)

Ejemplo G

- 10 El ejemplo **G** se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **D** (84 mg), excepto por que se usó el compuesto **13d** en lugar del compuesto **13a**. m/z 783,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo H

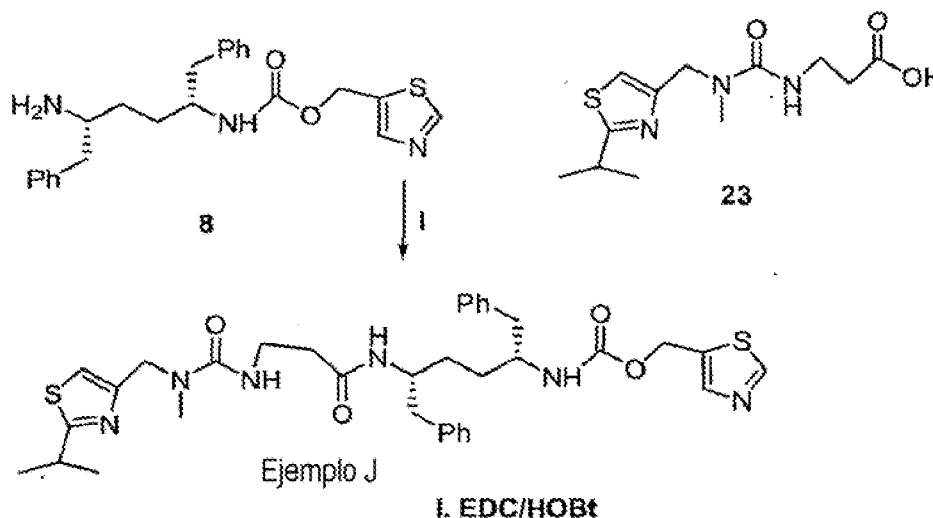
- 15 El ejemplo **H** se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **D** (90 mg), excepto por que se usó el compuesto **13e** en lugar del compuesto **13a**. m/z 763,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo I

- 20 El ejemplo **H** (24 mg) se disolvió en TFA (2 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas, a continuación se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (columna de HTS Phenomenex Synergi® Comb, eluyente: 25 % - 100 % de CH₃CN en agua) dio el ejemplo **I** (14 mg). m/z 707,2 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,82 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,26 - 7,04 (10 H, m), 7,0 (1 H, s), 5,25 (2 H, s), 4,86 (1 H, m), 4,56 (1 H, m), 4,37 (2 H, m), 4,13 (1 H, m), 4,06 (1 H, m), 3,86 (1 H, m), 3,32 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,8 - 2,6 (4 H, m), 1,6 - 1,4 (4 H, m), 1,37 (6 H, m), 1,15 (3 H, m).

Preparación del ejemplo J

Esquema 9

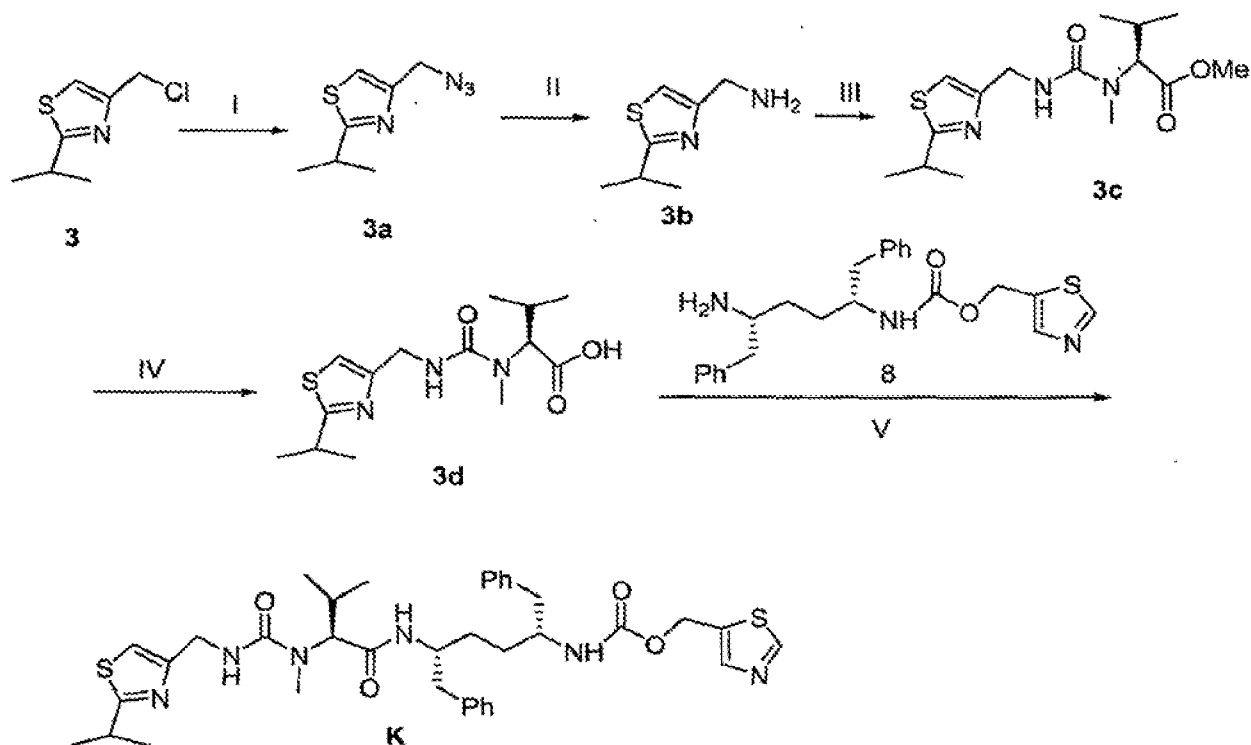
Ejemplo J

El compuesto **23** se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **13**, con la excepción de que se usó metil 3-isocianatopropionato en lugar del compuesto **11**.

- 35 El ejemplo **J** se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **D** (37 mg), excepto por que se usó el compuesto **23** en lugar del compuesto **13a**. m/z 677,2 ($M+H$)⁺.

Preparación del ejemplo K

Esquema 10



1. NaN_3/DMF ; II. $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$; III. a. $\text{Cl}_3\text{COCOCCl}_3$; b. $\text{HCl-NH}_2\text{CHiPrCO}_2\text{Et}$;
IV. a. NaOH ; b. HCl ; V. EDC/HOBt /compuesto 8

Ejemplo K

5 Compuesto 5a

El compuesto 5a se preparó siguiendo el procedimiento de la literatura de *Synthesis* 823, 1976, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

10 Compuesto 5b

A la solución del compuesto 5a (700 mg, 3,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió agua (69 μl , 3,9 mmol), seguido de trietilfosfina (1,06 g, 4,0 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Los disolventes se retiraron y la mezcla se secó para dar el compuesto 5b, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Compuesto 5c

A una solución de trifosgeno (110 mg, 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0 °C se añadió una solución del compuesto 5b (1 mmol) e iPrNEt_2 (0,38 ml, 2,2 mmol) en CH_2Cl_2 (3,5 ml) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió una solución de sal HCl de éster metílico de amino N-metil leucina (182 mg, 1 mmol) e iPrNEt_2 (0,34 ml, 2,2 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas, y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con Na_2CO_3 sat. (2 x), agua (2 x) y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración y la purificación con columna ultrarrápida de gel de sílice dio el compuesto 5c (300 mg).

25 Compuesto 5d

El compuesto 5d se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto 13, con la excepción de que se usó el compuesto 5c en lugar del compuesto 12.

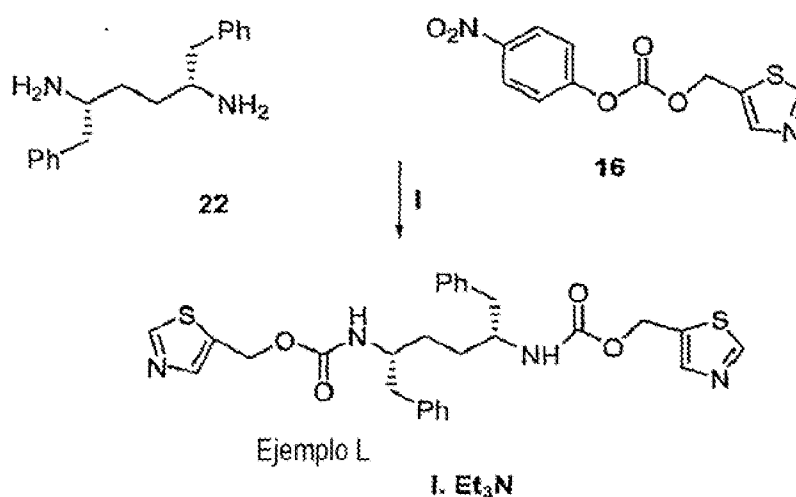
30 Ejemplo K

El ejemplo K se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo D (7 mg), excepto por que se usó el compuesto 5d en lugar del compuesto 13a. m/z 705,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,8 (1 H, m), 7,86 (1 H, s), 7,26 - 6,8 (11 H, m), 6,10 (1 H, m), 5,5 - 5,10 (4 H, m), 4,46 (2 H, m), 4,2 - 3,75 (3 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,82/2,4 (3 H), 2,8 - 2,5 (4 H, m), 2,17 (1 H, m), 1,7 - 1,2 (10 H, m), 0,8 (6 H, m).

Preparación del ejemplo L

Esquema 11

5

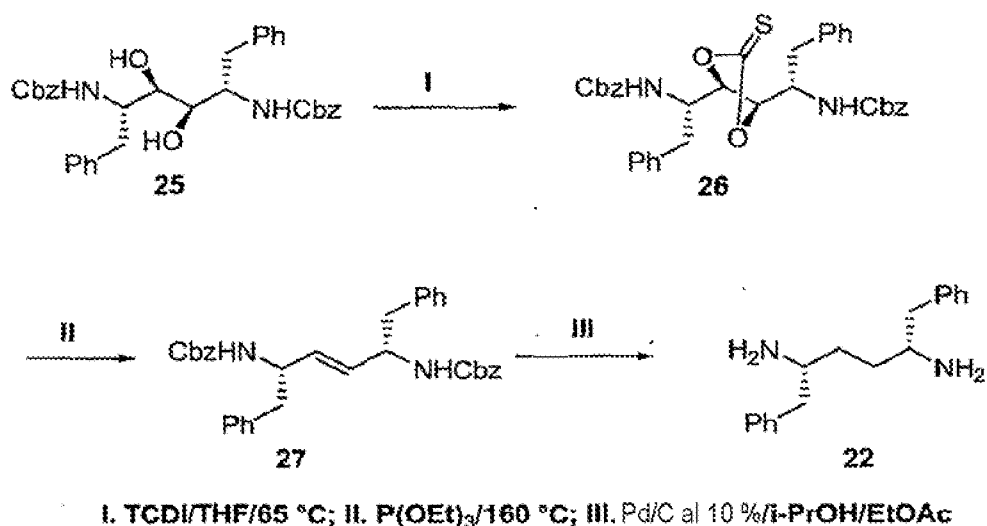


Ejemplo L

- 10 A una solución del compuesto **22** (1,57 mmol) en CH₃CN (16 ml) se añadió el compuesto **16** (3,14 mmol), seguido de trietilamina (4,71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) dio el ejemplo L (460 mg). m/z 551,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,81 (2 H, s), 7,85 (2 H, s), 7,26 - 7,0 (10 H, m), 5,24 (4 H, s), 4,50 (2 H, m), 3,87 (2 H, m), 2,73 (4 H, m), 1,4 - 1,2 (4 H, m).
- 15

Preparación alternativa del compuesto 22

Esquema 12



20

Compuesto 25

25

El compuesto **25** se preparó siguiendo el procedimiento de la literatura que se describe en *J. Org. Chem.* 1998, 61.444 (que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad), excepto por que se preparó el isómero L en lugar del isómero D.

Compuesto 26

Una mezcla del compuesto 25 (7,4 g) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (4,5 g) en THF (260 ml) se calentó a 65 °C durante 54 horas. El disolvente se retiró de la mezcla a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1) dio el compuesto 26 (7,33 g).

5 Compuesto 27

La mezcla del compuesto 26 (7,3 g) y trietilfosfito (100 ml) se calentó a 160 °C durante 4 horas. Los reactivos en exceso se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 3/1) dio el compuesto 27 (5 g).

10

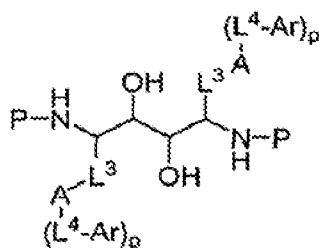
Compuesto 22

Una mezcla del compuesto 27 (250 mg) en i-PrOH/EtOAc (5 ml/5 ml) se hidrogenó durante 14 horas en presencia de Pd/C al 10 % (75 mg). Se añadió CELITE a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La filtración y la evaporación de disolventes dio el compuesto 22 (116 mg).

15

El experto reconocerá que el procedimiento que se esboza en el Esquema 12 puede usarse para preparar diversas 1,4-diaminas 1,4-sustituidas análogas al compuesto 22. Por ejemplo, puede prepararse una 2,3-dihidroxi-1,4-diamina protegida con amina análoga al compuesto 25:

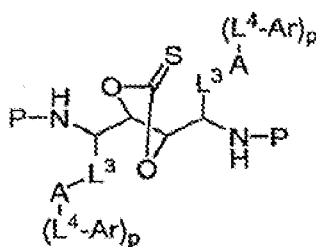
20



Análogos del compuesto 25

en la que L^3 , A, Ar, y P son tal como se definen en el presente documento, y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector de amina que se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis*. Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines. Los análogos del compuesto 25 pueden transformarse a continuación, de acuerdo con los métodos que se esbozan en el Esquema 12, para formar análogos del compuesto 26:

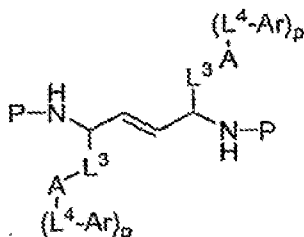
25



Análogos del compuesto 26;

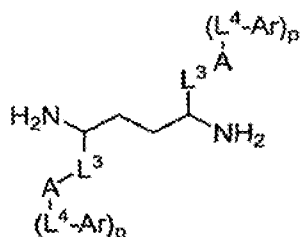
30

análogos del compuesto 27:



Análogos del compuesto 27;

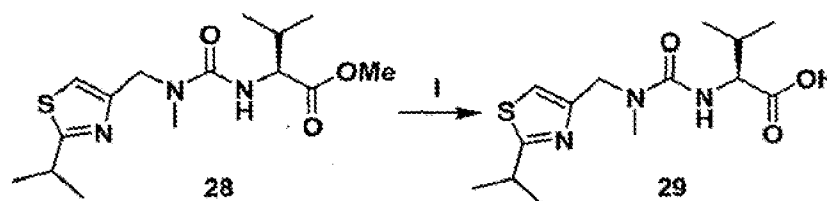
y
análogos del compuesto 22:



Análogos del compuesto 22.

Preparación de los ejemplos M y N

Esquema 13



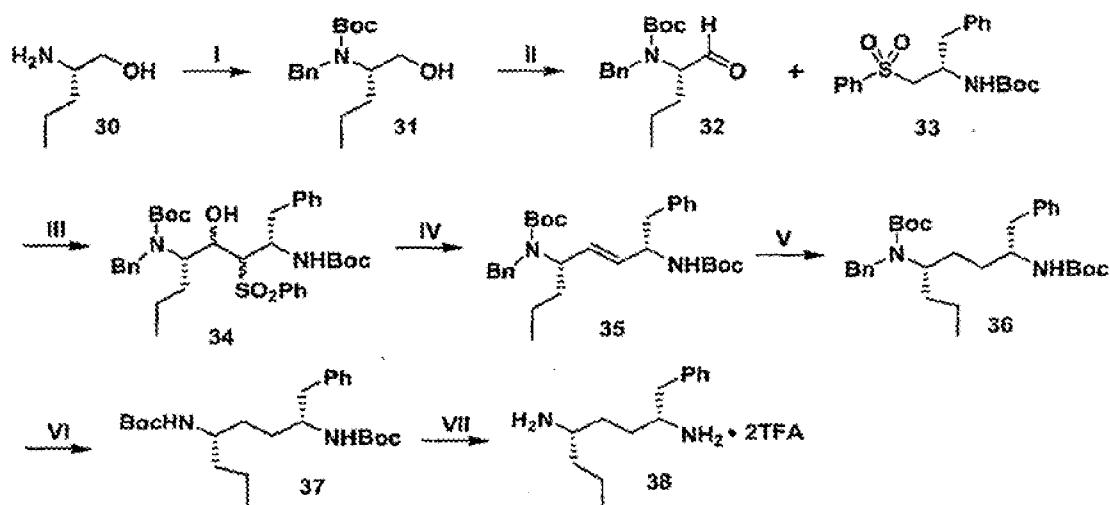
I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

Compuesto 29

El compuesto **28** se preparó usando un procedimiento similar al que se usa para preparar el compuesto **6** (que se describe en el Esquema 4) excepto por que se usó el compuesto **9** en lugar del compuesto **4**.

A una solución del compuesto **28** (0,757 g, 2,31 mmol) en THF (9 ml) a temperatura ambiente se añadió LiOH 1 M recién preparado (4,6 ml, 4,6 mmol). Después de 1,5 h, se añadió HCl 1 M (7 ml, 7 mmol) y la mezcla de reacción se extrajo de forma minuciosa con EtOAc (5 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y los compuestos volátiles se retiraron al vacío para dar 0,677 g (93 %) del compuesto **29** como un sólido vítreo incoloro (CL/EM m/z 314,0 (M+H)⁺) que se usó en los siguientes procedimientos sin purificación adicional.

Esquema 14



I. a. PhCHO, MeOH; b. NaBH₄; c. Boc₂O, THF/H₂O. II. Pir·SO₃, Et₃N, DMSO 0 °C. III. *n*-BuLi, MeOAl(*i*-Bu)₂, THF, -78 °C. IV. a. Ac₂O, Pir, CH₂Cl₂; b. Na/Ng al 6 %, Na₂HPO₄, MeOH. V. H₂, Pd/C al 10 %, MeOH. VI. Na/NH₃, THF, -35 °C. VII. TFA/DCM al 20 %.

Compuesto 30

El compuesto **30** se adquirió de Aldrich Chemical Co., y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 31

A una solución del compuesto **30** (8,25 g, 80 mmol) en MeOH (50 ml), se añadió benzaldehído (8,1 ml, 80 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaBH₄ (3,33 g, 88 mmol). Después de dejar calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió ácido acético glacial (2 ml). La solución viscosa resultante se concentró al vacío. Se añadieron EtOAc y H₂O (50 ml de cada uno) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se concentraron al vacío. El material resultante se recogió en THF (25 ml) y H₂O (25 ml) a temperatura ambiente y se añadió Boc₂O (15,1 g, 69,2 mmol) para producir una suspensión opaca que se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. El THF se retiró al vacío, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre SiO₂ (3/1 de Hex/EtOAc) dio 18,5 g (79 %) del compuesto **31** en forma de un aceite incoloro (CL/EM *m/z* 293,9 (M+H)⁺).

Compuesto 32

El compuesto **31** (5,95 g, 20,3 mmol) y Et₃N (9,9 ml, 71 mmol) se diluyeron en DMSO (65 ml) y se dejaron madurar a temperatura ambiente durante 30 min antes de enfriar a 0 °C. Se añadió piridina • SO₃ en una porción y la mezcla de reacción se mantuvo a 5 °C para evitar la congelación. Después de 45 min, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, H₂O, y se secaron sobre MgSO₄ anhidro antes de la concentración al vacío (temperatura del baño, 25 °C) para producir 4,39 g (74 %) del compuesto **32** como un aceite claro de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (rotámetro principal) 9,36 (s a, 1 H); 5,01 (d, *J* = 15 Hz, 1 H); 4,12 (d, *J* = 15 Hz, 1 H); 3,45 (m, 1 H); 2,04 - 1,88 (m, 1 H); 1,80 - 1,58 (m, 1 H); 1,54 - 1,20 (m, 2 H); 1,47 (s, 9 H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H). (rotámetro secundario) 9,46 (s a, 1 H); 4,71 (d, *J* = 15 Hz, 1 H); 4,20 (d, *J* = 15 Hz, 1 H); 3,78 (m, 1 H); 2,04 - 1,88 (m, 1 H); 1,80 - 1,58 (m, 1 H); 1,54 - 1,20 (m, 2 H); 1,47 (s, 9 H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Compuesto 34

Una suspensión del compuesto **33** (6,23 g, 16,6 mmol) en THF (500 ml) se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución homogénea. La solución se enfrió a -78 °C y se introdujo n-BuLi 1,6 M (19,7 ml, 31,5 mmol) para producir una solución clara de color amarillo. Mientras tanto, se preparó DIBAL-OMe mediante dilución de DIBAL-H (1 M en hexanos, 18,1 ml, 18,1 mmol) en THF (8 ml) y enfriando a 0 °C antes de la adición de MeOH (0,73 ml, 18,1 mmol). Esta solución se dejó madurar mientras que el compuesto **32** (4,39 g, 15,1 mmol) se diluyó en THF (15 ml) y se enfrió a -78 °C. La solución de DIBAL-OMe se canuló a la solución del compuesto **32** y se dejó madurar durante 5 min antes de la canulación a la solución de dianión de azufre. La solución clara de color amarillo resultante se dejó madurar a -78 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl saturado (100 ml) a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua hasta que todos los sólidos precipitados se disolvieron y las capas se separaron. La capa de THF se concentró al vacío mientras que la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas recombinadas se lavaron con salmuera, y la emulsión resultante se trató con NaOH sólido hasta que resultaron bicapas homogéneas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración al vacío produjo 9,57 g (95 %) del compuesto **34** como un sólido amorfo de color blanco (CL/EM *m/z*: 689,3 (M+Na)⁺) que se usó en los siguientes procedimientos sin purificación adicional.

Compuesto 35

El compuesto en bruto **34** se suspendió en CH₂Cl₂ (65 ml) seguido de la adición de piridina (6,7 ml, 83 mmol) y anhídrido acético (3,5 ml, 36,5 mmol). La solución resultante se dejó madurar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió MeOH (6 ml) y después de 10 min, la reacción se vertió en salmuera. La adición de agua produjo una bicapa que se separó y la fase acuosa se extrajo de forma repetida con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío para producir 8,95 g (88 %) de un sólido de color blanco que se recogió inmediatamente en MeOH (100 ml). Se añadió Na₂HPO₄ (11,4 g, 80,3 mmol) y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C antes de la adición de Na-Hg (6 %, 14,5 g, 37,8 mmol) en porciones. Después de la maduración a temperatura ambiente durante una noche, se añadió H₂O (30 ml) y la reacción se filtró a través de una capa de celite. El MeOH se retiró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (0 - 15 % de EtOAc/hexanos) para dar 2,14 g (34 %) del compuesto **35** en forma de un aceite incoloro (CL/EM *m/z*: 531,2 (M+Na)⁺).

Compuesto 36

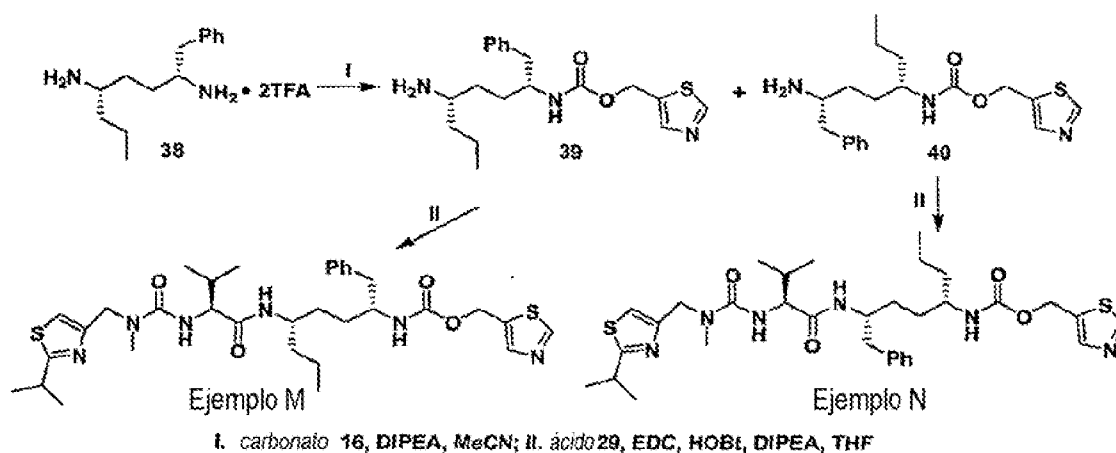
El compuesto **35** (1,73 g, 3,4 mmol) se diluyó en MeOH (7,5 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (0,36 g, 0,34 mmol). La atmósfera se reemplazó por un balón de H₂ y la mezcla de reacción se dejó madurar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, el filtrado se lavó varias veces con MeOH, y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 1,45 g (83 %) del compuesto **36** en forma de un aceite incoloro (CL/EM *m/z*: 533,2 (M+Na)⁺) que se usó en los siguientes procedimientos sin purificación adicional.

Compuesto 37

El compuesto **36** (0,528 g, 1,03 mmol) se diluyó en THF (3 ml) y se añadió a amoníaco licuado (aprox. 20 ml) a -35 °C. Se añadieron pequeños trozos de Na hasta que persistió un color azul. Después de 1,5 h, se añadió NH₄Cl sólido en porciones hasta que se destruyó el Na restante y el amoníaco se dejó escapar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc (20 ml de cada uno), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 0,395 g (91 %) del compuesto **37** como un sólido amorfo de color blanco que se usó sin purificación adicional en los siguientes procedimientos (CL/EM *m/z*: 421,1 (M+H)⁺; 443,2 (M+Na)⁺).

Compuesto 38

El compuesto **37** (0,362 g, 0,861 mmol) se diluyó en CH₂Cl₂ (3,2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml) y la solución clara se dejó madurar durante una noche. A continuación de la concentración al vacío, el residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno varias veces para retirar el TFA residual. 0,382 g (99 %) de la sal de bistrifluoroacetato del compuesto **38** se recogieron en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional (CL/EM *m/z*: 221,1 (M+H)⁺).

Esquema 15Compuestos 39 y 40

El compuesto **38** (0,382 g, 0,852 mmol) se diluyó en MeCN (10 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,60 ml, 3,41 mmol), seguido de una solución del compuesto **16** en MeCN (1,5 ml). La solución clara de color amarillo se dejó madurar a temperatura ambiente durante 4 h y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se recogió en CHCl₃/IPA 3/1 (v/v, 13 ml) y se trató con Na₂CO₃ saturado (3 ml). La suspensión resultante se diluyó con H₂O (3 ml), y la fase acuosa se extrajo de forma minuciosa con CHCl₃/IPA 3/1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre una mezcla 3/2 (p/p) de Na₂SO₄ anhidro/Na₂CO₃ anhidro y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre SiO₂ (0 - 20 % de Me-OH/CH₂Cl₂) dio 0,043 g (14 %) del compuesto **39** como una película incolora (CL/EM *m/z*: 362,1 (M+H)⁺) y 0,105 g (34 %) del compuesto **40** como una película incolora (CL/EM *m/z*: 362,1 (M+H)⁺).

Ejemplo M

Un matraz se cargó con el compuesto **39** (0,048 g, 0,133 mmol) y el compuesto **29** se añadió como una solución 0,2 M en THF (0,8 ml, 0,160 mmol). Se añadió THF (1 ml), seguido de DIPEA (0,026 ml, 0,145 mmol), HOBT (0,022 g, 0,160 mmol) y por último EDC (0,028 ml, 0,160 mmol). La solución clara incolora se dejó madurar durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (0 - 20 % de MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron al vacío y se sometieron a una purificación por CL/EM preparatoria para dar 0,018 g (20 %) del ejemplo M como una película incolora. CL/EM *m/z*: 657,2 (M+H)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1 H); 7,88 (s a, 1 H); 7,27 - 7,04 (m, 5 H); 7,04 (s, 1 H); 6,60 - 6,20 (m, 2 H); 5,22 (m, 2 H); 5,12 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 4,50 (m, 2 H); 4,01 (s a, 1 H); 3,83 (m, 2 H); 3,38 (m, 1 H); 3,10 - 2,94 (m, 3 H); 2,74 (m, 2 H); 2,23 (m, 1 H); 1,64 - 1,15 (m, 8 H); 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); 0,96 (m, 6 H);

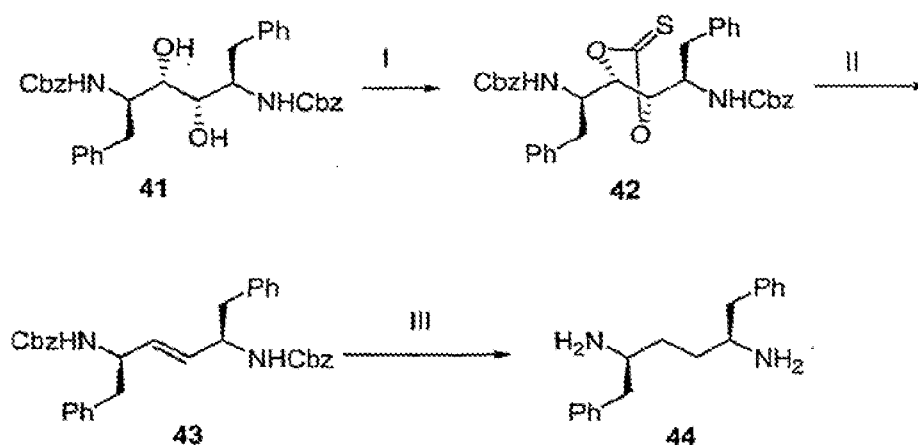
0,83 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H).

Ejemplo N

- 5 El ejemplo N se preparó usando unos procedimientos similares a los que se usan para preparar el ejemplo M, usando los siguientes reactivos: el compuesto **40** (0,055 g, 0,152 mmol); el compuesto **29** (0,92 ml de solución de THF 0,2 M, 0,183 mmol); THF (1 ml); DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol); HOBt (0,025 g, 0,182 mmol); EDC (0,032 ml, 0,182 mmol). 0,087 g (87 %) del ejemplo N se aislaron como una película incolora (CL/EM m/z : 657,2 (M+H)⁺; RMN de ¹H CDCl₃, 300 MHz) δ 8,84 (s, 1 H); 7,86 (s, 1 H); 7,27 - 7,04 (m, 5 H); 7,04 (s, 1 H); 6,28 (s a, 1 H); 6,12 (s a, 1 H); 5,25 (m, 2 H); 5,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H); 4,62 - 4,32 (m, 2 H); 4,19 (m, 1 H); 4,01 (s a, 1 H); 3,53 (m, 1 H); 3,10 - 2,90 (m, 3 H); 2,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H); 2,29 (m, 1 H); 1,65 - 1,18 (m, 8 H); 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H); 1,00 - 0,78 (m, 9 H).

Preparación de los ejemplos O y P

Esquema 16



I. TCDI/THF/65 °C; II. P(OEt)₃/160 °C; III. H₂, Pd/C al 10%

Compuesto 41

- 20 El compuesto 41 se preparó siguiendo el procedimiento que se describe en *J. Org. Chem.* 1996, 61.444 - 450.

Compuesto 42

- 25 Una mezcla del compuesto **41** (1,73 g, 3 mmol) y 1,1'-tiorcarbodiimidazol (1,14 g, 6,1 mmol) en THF (60 ml) se calentó a 65 °C durante 72 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó sucesivamente con HCl 1 N, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1) dio el compuesto **42** (980 mg). m/z : 611,1 (M+H)⁺.

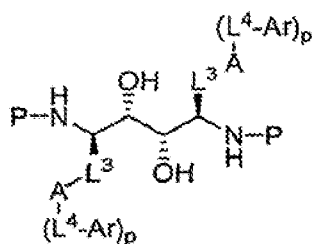
Compuesto 43

- 30 Una mezcla del compuesto **42** (980 mg) y trietil fosfito (10 ml) se calentó a 160 °C durante 14 horas. Los reactivos en exceso se retiraron a presión reducida. La recristalización en una mezcla de hexanos (11 ml) y EtOAc (3,6 ml) dio el compuesto **43** (580 mg). m/z : 557,3 (M+Na)⁺.

Compuesto 44

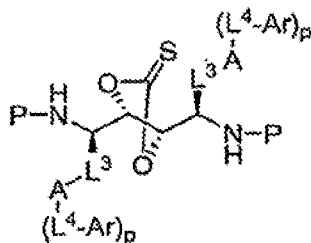
- 35 Una mezcla del compuesto **43** (580 mg) en i-PrOH/EtOAc (12 ml/12 ml) se hidrogenó bajo presión elevada (689,5 kPa) durante 24 horas en presencia de Pd/C al 10 % (200 mg). Se añadió Celite y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La filtración y la evaporación dio el compuesto **44** (285 mg). m/z : 269,1 (M+H)⁺.

- 40 El experto reconocerá que el procedimiento que se esboza en el Esquema 16 puede usarse para preparar diversas 1,4-diaminas 1,4-sustituidas análogas al compuesto **44**. Por ejemplo, puede prepararse una 2,3-dihidroxi-1,4-diamina protegida con amina análoga al compuesto **41**:



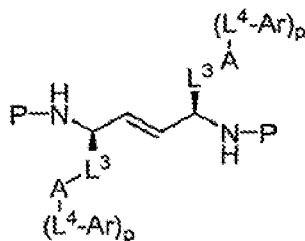
Análogos del compuesto 41

- 5 en la que L^3 , A, Ar, y P son tal como se definen en el presente documento, y grupo protector "P" es cualquier grupo protector de amina que se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9). Los análogos del compuesto **41** pueden transformarse a continuación, de acuerdo con los métodos que se esbozan en el Esquema **16**, para formar análogos del compuesto **42**:



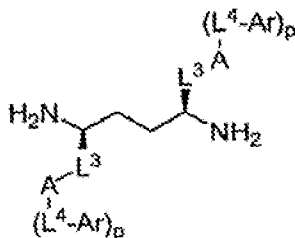
Análogos del compuesto 42;

- 10 análogos del compuesto **43**:



Análogos del compuesto 43;

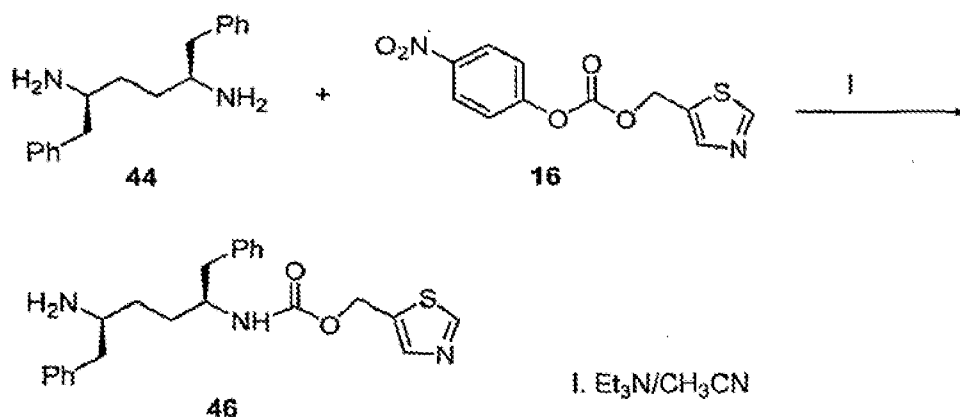
- 15 y análogos del compuesto 44:



Análogos del compuesto 44.

- 20 También se reconocerá que pueden prepararse configuraciones estereoquímicas que no sean las que se muestran (es decir, enantiómeros o diastereómeros) mediante la selección de análogos del compuesto **41** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

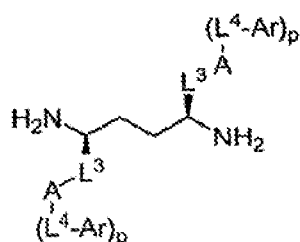
Esquema 17

Compuesto 46

- 5 A la solución del compuesto **45** (950 mg, 3,5 mmol) en CH₃CN (36 ml) a 0 °C se añadió el compuesto **16** (892 mg, 3,2 mmol), seguido de diisopropilamina (1,2 ml, 7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a 25 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó sucesivamente con Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 100 % de EtOAc con respecto a CH₂Cl₂/MeOH = 4/1) dio el compuesto **46** (770 mg). m/z: 410,1 (M+H)⁺.

10

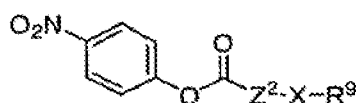
El experto reconocerá que el procedimiento que se esboza en el Esquema **17** puede usarse para preparar diversos compuestos análogos al compuesto **46**. Por ejemplo, pueden prepararse 1,4-diaminas análogas al compuesto **44** tal como se ha analizado en lo que antecede:



Análogos del compuesto 44.

15

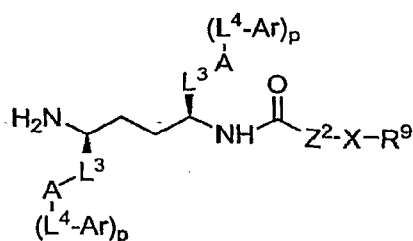
Los análogos del compuesto **44** a continuación pueden hacerse reaccionar con análogos del compuesto **16**:



Análogos del compuesto 16.

20

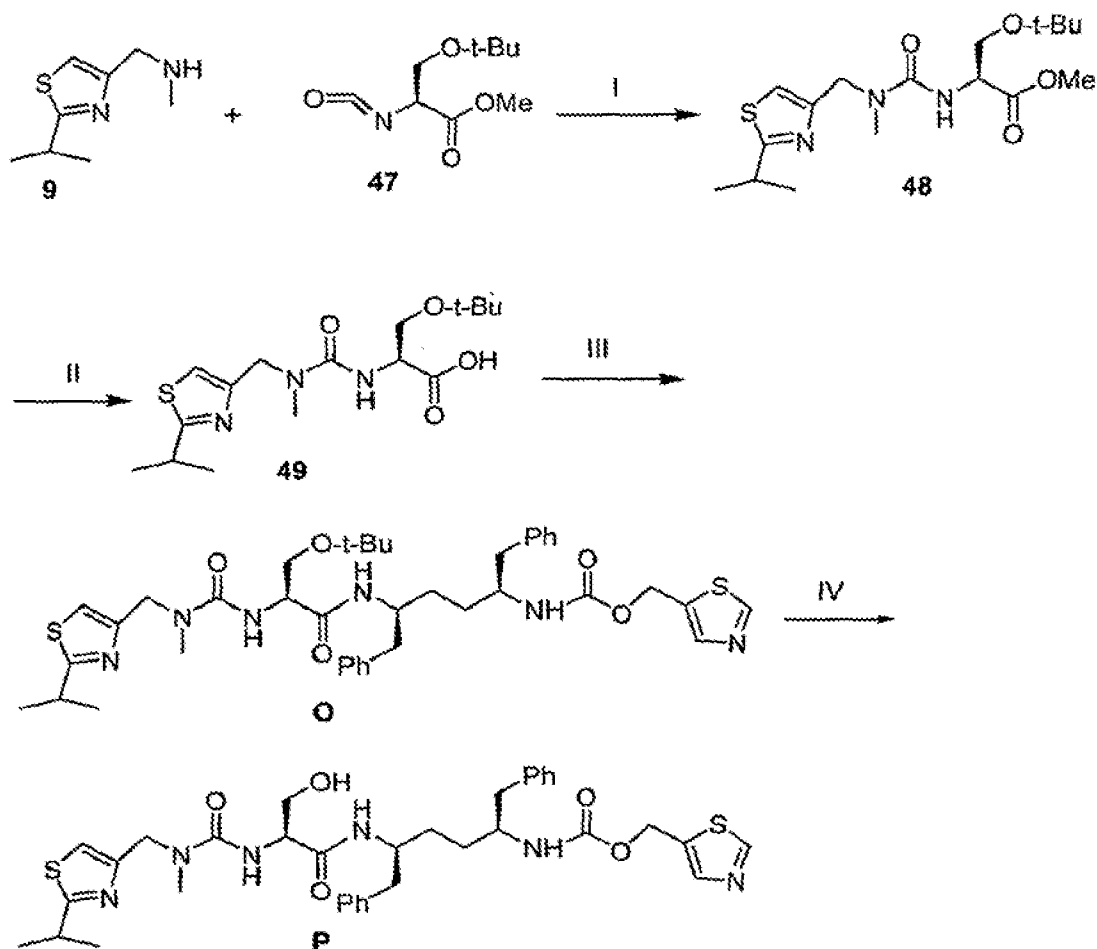
(en los que Z², X, y R⁹ son tal como se definen en el presente documento) para formar análogos del compuesto **46**:



- 25 También se reconocerá que pueden prepararse configuraciones estereoquímicas que no sean las que se muestran (es decir, enantiómeros o diastereómeros) mediante la selección de análogos del compuesto **44** que tengan la

configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

Esquema 18



I. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$; II. a. NaOH /dioxano/ H_2O ; b. HCl ; III. amina **46**/EDC/HOBt;
IV. a. TFA ; b. NaOH

5 Compuesto 47

El compuesto **47** es facilitado a nivel comercial por TCI.

10 Compuesto 48

A una solución del compuesto **9** (500 mg, 3 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió el compuesto **47** (500 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/ EtOAc = 1/1,5) dio el compuesto **48** (242 mg). m/z : 372,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Compuesto 49

A una solución del compuesto **48** (240 mg, 0,65 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (4 ml) se añadió hidróxido de sodio (40 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y se acidificó con HCl 4 N en dioxano (0,25 ml, 1 mmol). La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con MgSO_4 . La concentración dio el compuesto **49** (200 mg). m/z : 356,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

20 Ejemplo O

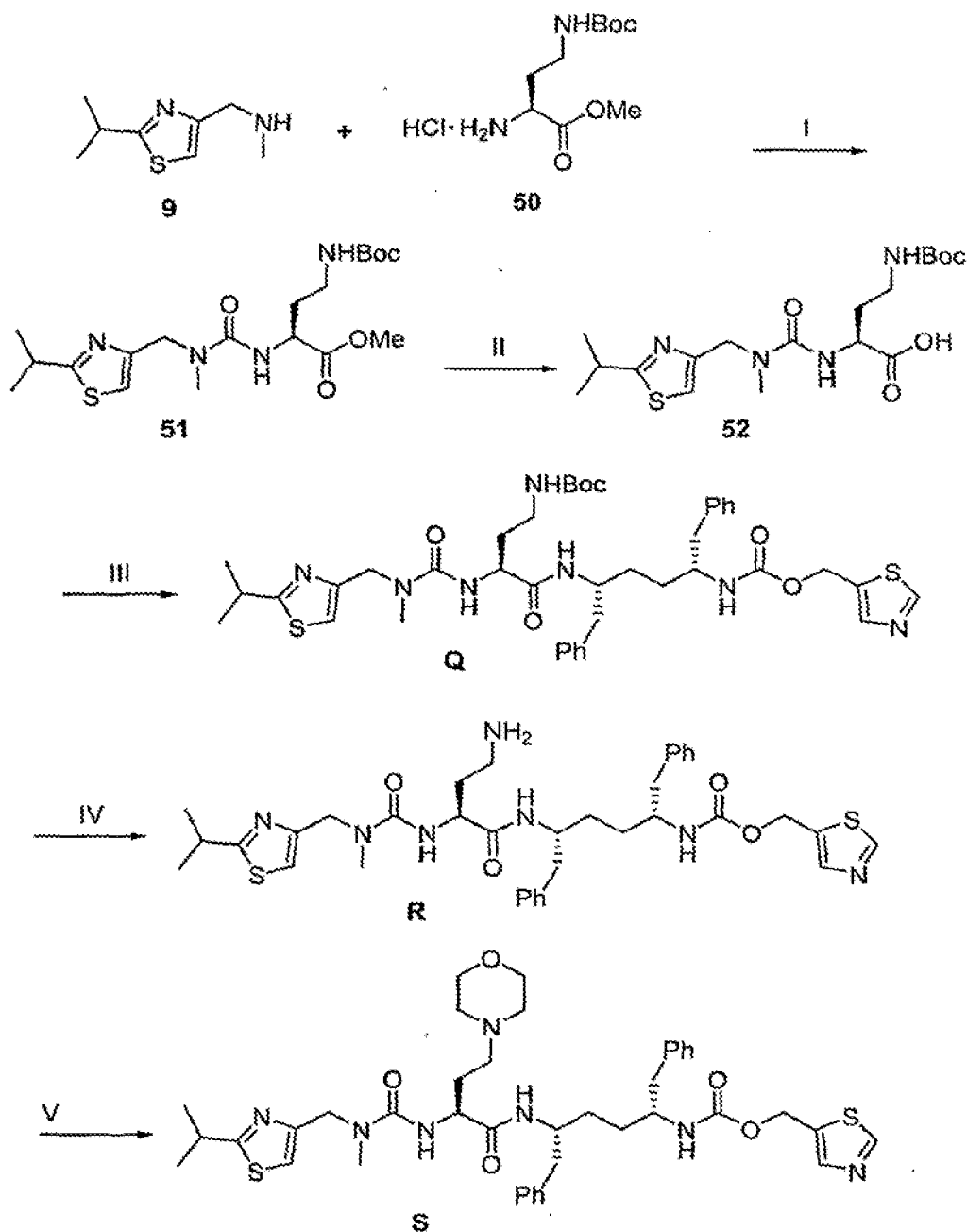
A una solución del ácido correspondiente **49** (30 mg, 0,08 mmol) y el compuesto **46** (22 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) se añadieron HOBt (15 mg, 0,11 mmol), EDC (20 μl , 0,11 mmol) y diisopropiletilamina (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/ EtOAc = de 1/5 a 0/100) dio el ejemplo **O** (17 mg). m/z : 749,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo P

- 5 Al ejemplo O (17 mg) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y se concentró. La mezcla se diluyó con THF (2 ml) y se añadió una solución de NaOH 1,0 N hasta pH 11. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc) dio el ejemplo P (12 mg). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,76 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,25 - 6,9 (11 H, m), 6,51 (1 H, ancho), 5,42 (1 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,42 (2 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,9 - 2,5 (4 H, m), 1,6 - 1,2 (10 H, m); m/z: 693,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Preparación de los ejemplos Q, R, y S

Esquema 19



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. Compuesto 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF;
 IV.a. HCl/dioxano; b. Na_2CO_3 ; V.
 (BrCH_2CH_2) $_2\text{O}$, NaHCO_3 , DMF

Compuesto 50

El compuesto **50** es facilitado a nivel comercial por Chem Impex International, y se usó sin purificación adicional.

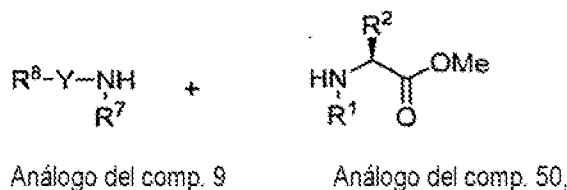
5 Compuesto 51

El compuesto **50** (7,0 g, 26,0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (330 ml) y se añadió 1,1-carbonildiimidazol (4,22 g, 26,0 mmol), seguido de i-Pr₂NEt (19 ml, 104 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. El compuesto **9** (4,44 g, 26,0 mmol) se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂ y se añadió a la mezcla de reacción. La solución se agitó a 25 °C durante 7 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 66 - 100 % de gradiente de EtOAc/Hexano) dio el compuesto **51** (7,34 g). m/z: 429,0 (M+H)⁺.

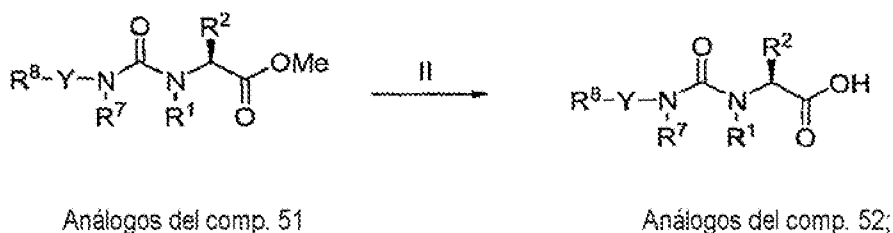
15 Compuesto 52

El compuesto **51** (7,34 g, 17,13 mmol) se disolvió en THF (90 ml) y se añadió LiOH acuoso 1 M (35 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 M (51 ml) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto **52** (7,00 g). El compuesto recuperado **52** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 415,0 (M+H)⁺.

El experto reconocerá que el procedimiento que se esboza en el Esquema **19** puede usarse para preparar diversos compuestos análogos a los compuestos **51** y **52**. Por ejemplo, aminas análogas al compuesto **9** pueden hacerse reaccionar con el amino éster apropiado análogo al compuesto **50**:



para formar compuestos análogos al compuesto **51**, que se hacen reaccionar adicionalmente para formar compuestos análogos al compuesto **52**:



en los que R¹, R², R⁷, R⁸ e Y son tal como se definen en el presente documento.

También se reconocerá que pueden prepararse configuraciones estereoquímicas que no sean las que se muestran (es decir, enantiómeros o diastereómeros) mediante la selección de análogos del compuesto **50** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en el centro quiral.

40 Ejemplo Q

El compuesto **52** (2,57 g, 6,21 mmol) se disolvió en THF (67 ml). Se añadió el compuesto **8** (2,10 g, 5,13 mmol), seguido de HOBt (1,04 g, 7,70 mmol), i-Pr₂NEt (3,67 ml, 20,52 mmol) y EDC (1,82 ml, 10,26 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 5 % de iPrOH/CH₂Cl₂) dio el ejemplo **Q** (3,02 g). m/z: 806,2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo R

El ejemplo **Q** (3,02 g, 3,74 mmol) se suspendió en una solución de HCl/dioxano 4,0 N (30 ml) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y se vertió Et₂O en la mezcla de reacción. La suspensión

resultante se agitó vigorosamente durante 1,5 horas. El sólido se dejó asentar y la capa de éter se decantó. El lavado del precipitado con Et₂O se repitió dos veces más. El producto se secó al vacío para dar un sólido de color blanco (3,18 g, rendimiento cuantitativo). Una solución de Na₂CO₃ acuoso saturado se añadió al sólido anterior (3,18 g) con agitación hasta que el sólido desapareció. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el ejemplo **R** en forma de una espuma de color amarillo (2,44 g, 81 %). El ejemplo recuperado **R** se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. m/z: 706,1 (M+H)⁺.

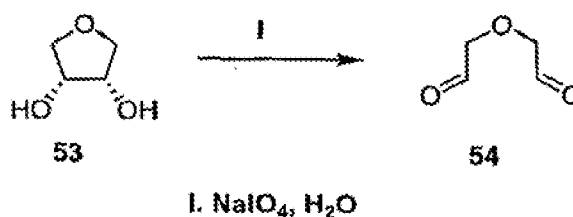
Ejemplo S

Método I:

El ejemplo **R** (1,00 g, 1,42 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió gota a gota bromoetil éter (196 µl, 1,56 mmol), seguido de NaHCO₃ (0,239 g, 2,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La solución se calentó a 65 °C y se agitó durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó de forma secuencial con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se evaporó. La purificación por HPLC de fase inversa (columna de HTS Phenomenex Synergi® Comb, eluyente: 5 - 95 % de CH₃CN/agua) dio el compuesto **70** (580 mg, 53 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,98 (s, 1 H); 7,90 (s, 1 H); 7,75 (m, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 11 H); 6,55 (s a, 1 H); 5,58 (m, 1 H); 5,28, 5,19 (d_{AB}, J = 14 Hz, 2 H); 4,70 - 4,37 (m, 3 H); 3,99 (m, 5 H); 3,76 (s a, 1 H); 3,65 - 3,30 (m, 3 H); 2,97 (m, 5 H); 2,90 - 2,60 (m, 6 H); 2,28 (s a, 1 H); 1,91 (s a, 1 H); 1,60 - 1,30 (m, 10 H). m/z: 776,2 (M+H)⁺

Método II:

Esquema 20

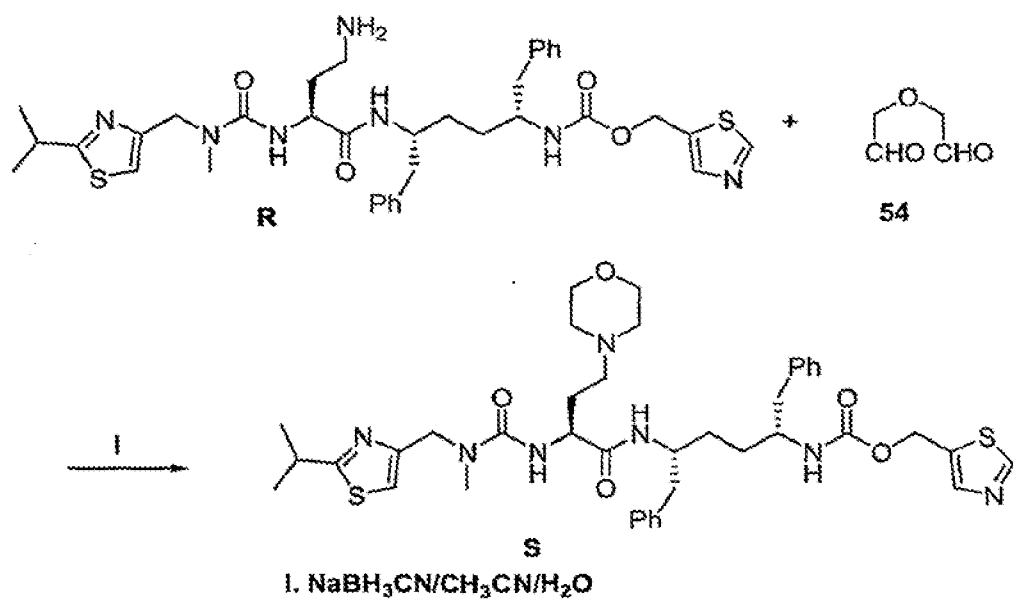


Compuesto 54

El compuesto **54** se preparó siguiendo el procedimiento que se describe en *J. Med. Chem.* 1993, 36.1384 (que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines).

A una solución del compuesto **53** (0,550 g, 5,28 mmol) (Sigma-Aldrich) en H₂O (8,8 ml) a 0 °C se añadió NaIO₄ (1,016 g, 4,75 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a 25 °C y se agitó durante 12 horas. Se añadió NaHCO₃ sólido a la mezcla de reacción hasta pH 7. Se añadió CHCl₃ (16 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con CHCl₃ (6 ml). La solución de H₂O/CHCl₃ combinada se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Esquema 21

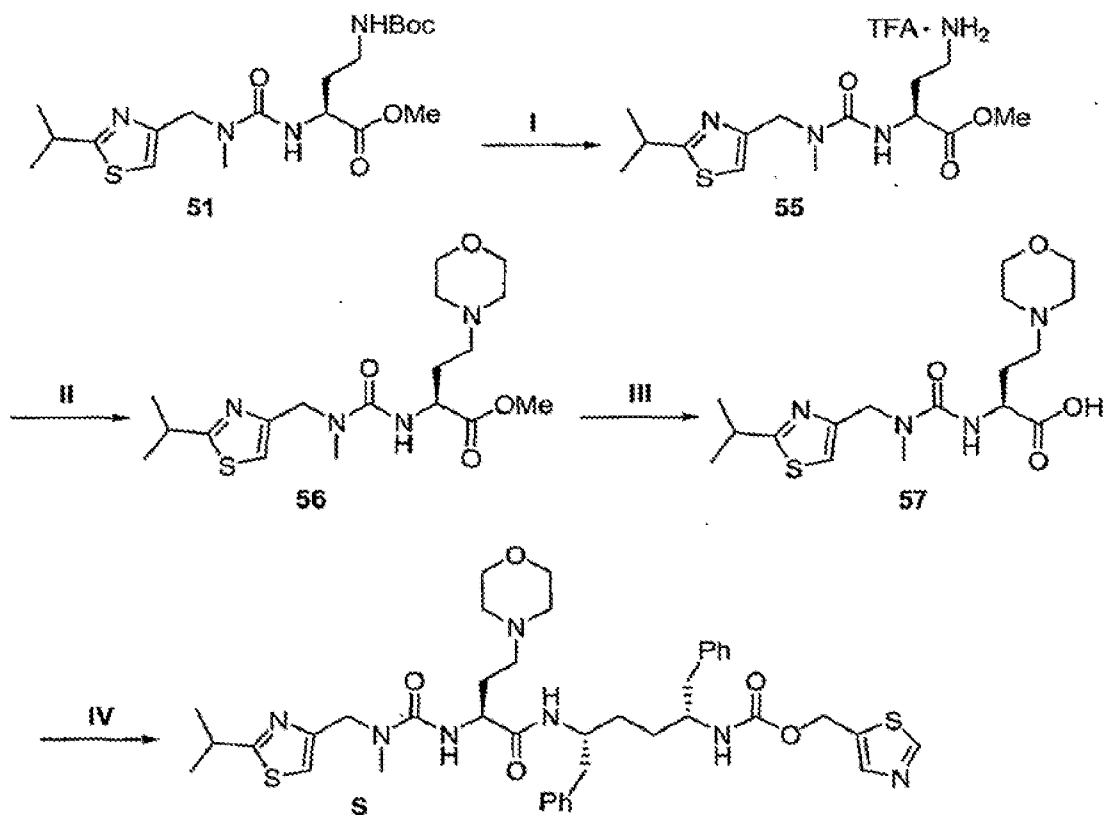
Ejemplo S

- 5 A una solución del ejemplo R (70 mg, 0,1 mmol) en CH_3CN (5 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio (50 mg) en agua (5 ml). A la mezcla anterior se añadió una solución del dialdehído compuesto 54 (0,6 mmol) en $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4 ml/1 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas, y se basificó con una solución de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación por HPLC de fase inversa (columna de HTS Phenomenex Synergi® Comb) dio el ejemplo S (57 mg).

10

Método III

Esquema 22



I. TFA, CH_2Cl_2 ; II. comp. **54**, NaBH_3CN , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; III. LiOH, THF/ H_2O ; IV. amina comp. **8**, DIPEA, EDC, HOBt, THF

Compuesto 55

- 5 El compuesto **51** (0,28 g, 0,66 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (4 ml) y se añadió gota a gota TFA (1 ml). La reacción se dejó en agitación a 25 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto **55** (0,39 g). m/z: 329,0 (M+H)⁺.

Compuesto 56

- 10 A una solución del compuesto **55** (0,39 g, 0,89 mmol) en CH_3CN (45 ml) se añadió NaBH_3CN (0,45 g, 7,12 mmol) y H_2O (45 ml). Se añadió una solución del compuesto **54** (0,55 g, 5,34 mmol) en $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se hizo básica con Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo de forma secuencial con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron de forma
- 15 secuencial con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0 - 10 % de gradiente de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el compuesto **56** (0,17 g). m/z: 399,1 (M+H)⁺.

Compuesto 57

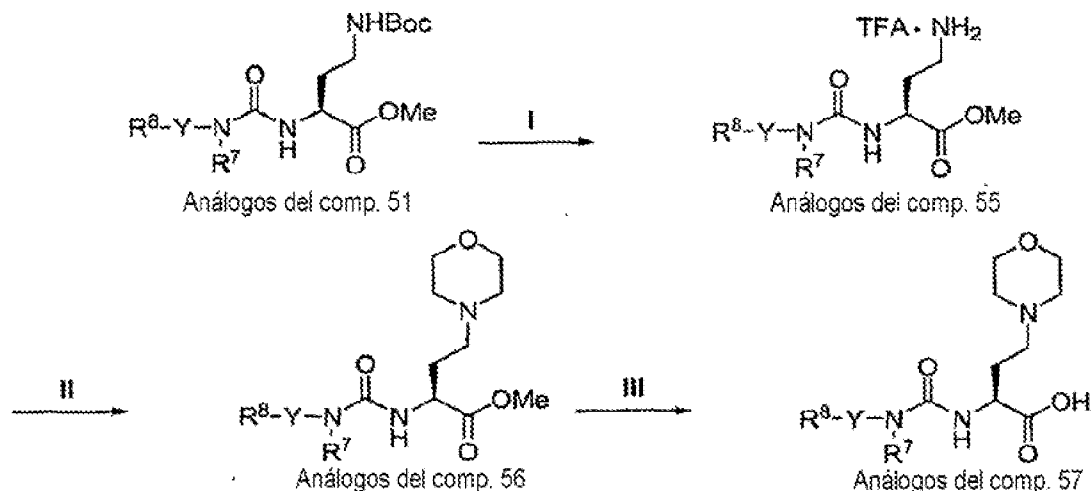
- 20 El compuesto **56** (377 mg, 0,95 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y se añadió LiOH acuoso 1 M (1,90 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con HCl 1 M. El THF se retiró a presión reducida y la solución acuosa se liofilizó para dar el compuesto **57** (365 mg). El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 385,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S

- 25 El ejemplo S (185 mg, 57 %) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo Q, excepto por que se usó el compuesto **57** (160 mg, 0,42 mmol) en lugar del compuesto **52**. masa m/z: 776,2 (M+H)⁺.

- 30 El experto reconocerá que el procedimiento que se esboza en el Esquema **22** puede usarse para preparar diversos

compuestos análogos a los compuestos **55** - **57**:



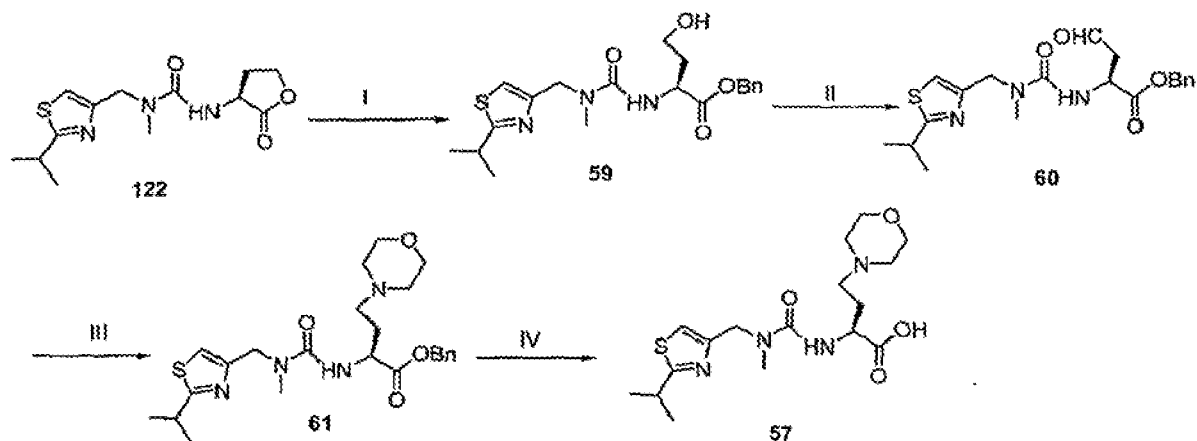
I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ex. R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O

5 en los que R⁷, R⁸ e Y son tal como se definen en el presente documento.

También se reconocerá que pueden prepararse configuraciones estereoquímicas que no sean las que se muestran (es decir, enantiómeros o diastereómeros) mediante la selección de análogos del compuesto **51** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en el centro quiral.

Método IV

Esquema 23



I. a. NaOH/H₂O; b. BnBr; II. SO₃/piridina; III. morfolina /NaBH(OAc)₃; IV. a. NaOH; b. HCl

Compuesto 59

A una solución del compuesto **122** (33 g, 112 mmol) (véase el Esquema 69) en etanol (366 ml) a 0 °C se añadió una solución de hidróxido de sodio (4,7 g, 117 mmol) en agua (62 ml). La mezcla se agitó durante una hora a 25 °C, y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla se evaporó conjuntamente con etanol (3 x 400 ml), y se secó a 60 °C durante dos horas a alto vacío para dar un sólido de color blanco. A la solución del sólido anterior en DMF (180 ml) se añadió bromuro de bencilo (16,2 ml, 136 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas bajo oscuridad, y se inactivó con agua (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5x) y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el compuesto **59** (48 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 60

Una mezcla del compuesto **59** (33 g, 74 mmol) en DMSO (225 ml) y Et₃N (36 ml) se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 - 10 °C, se añadió SO₃-piridina (45 g), y la agitación se continuó durante 60 minutos. Se añadió hielo (300 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió EtOAc (300 ml) y se añadió Na₂CO₃ sat. hasta que el pH fue 9 - 10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ sat (2 x), agua (3 x) y salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto **60** (32 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 61

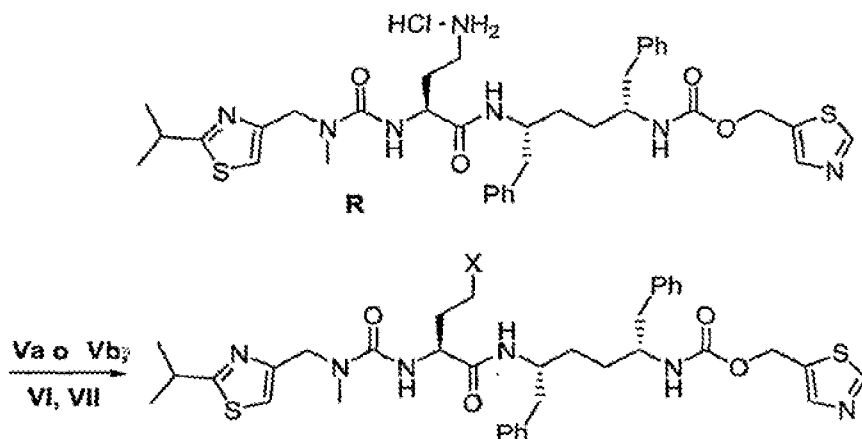
A una solución del compuesto **60** (32 g) en CH₃CN (325 ml) se añadió morfolina (12,9 ml, 148 mmol), con un baño de agua en torno al recipiente de reacción, seguido de HOAc (8,9 ml, 148 mmol) y NaBH(OAc)₃ (47 g, 222 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. El CH₃CN se retiró a presión reducida, y la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml). Se añadió Na₂CO₃ sat. hasta que el pH fue 9 ~ 10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ sat (2 x), agua (1x) y salmuera (1x). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄. El residuo resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc con respecto a DCM/iPrOH = 10/1) para dar el compuesto **61** (30 g).

Compuesto 57

A una solución del compuesto **61** (26,5 g, 56 mmol) en etanol (160 ml) a 0 °C se añadió una solución de hidróxido de sodio (2,5 g, 62 mmol) en agua (30 ml). La mezcla se agitó durante una hora a 25 °C, y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (200 ml), y se lavó con CH₂Cl₂ (6 x 100 ml). La fase de agua se acidificó con HCl 12 N (5,2 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto **57** (22 g).

Ejemplo S

El compuesto **57** se convirtió en el ejemplo S usando el procedimiento que se describe en el método III, en lo que antecede.

Preparación de los compuestos T y UEsquema 24

Va. CH₃COCl, DIPEA, CH₂Cl₂; Vb.
CH₃COOH, DIPEA, EDC, HOBT, THF; VI.
MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂;

Compuestos:
Ej. T: X=NHAc
Ej. U: X=NHMs

Ejemplo TMétodo I

La sal clorhidrato del ejemplo R (100 mg, 0,13 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se disolvió mediante la adición de iPr₂NEt (69 µl). Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (11 µl) y la mezcla se dejó en agitación a 25 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 8 % de iPrOH/CH₂Cl₂) dio el ejemplo T (39 mg, 40 %). m/z: 748,2 (M+H)⁺. RMN

de ^1H (CDCl_3) δ 8,85 (s, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 13 H); 6,45 (s a, 1 H); 5,70 (m, 1 H); 5,32, 5,22 (d_{AB} , $J = 13$ Hz, 2 H); 4,51 (s, 2 H); 4,20 - 3,90 (m, 4 H); 3,78 (m, 1 H); 3,38 (m, 2 H); 3,20 - 2,50 (m, 8 H); 1,95 (s, 4 H); 1,82 (m, 2 H); 1,41 (m, 6 H).

5 Método II

Una solución de Na_2CO_3 acuoso saturado se añadió a la sal clorhidrato del ejemplo R (3,18 g, 3,46 mmol) a la vez que se agitaba hasta que el sólido desapareció. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar el ejemplo **R** en forma de una espuma de color amarillo (2,44 g, 81 %). Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. m/z : 706,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

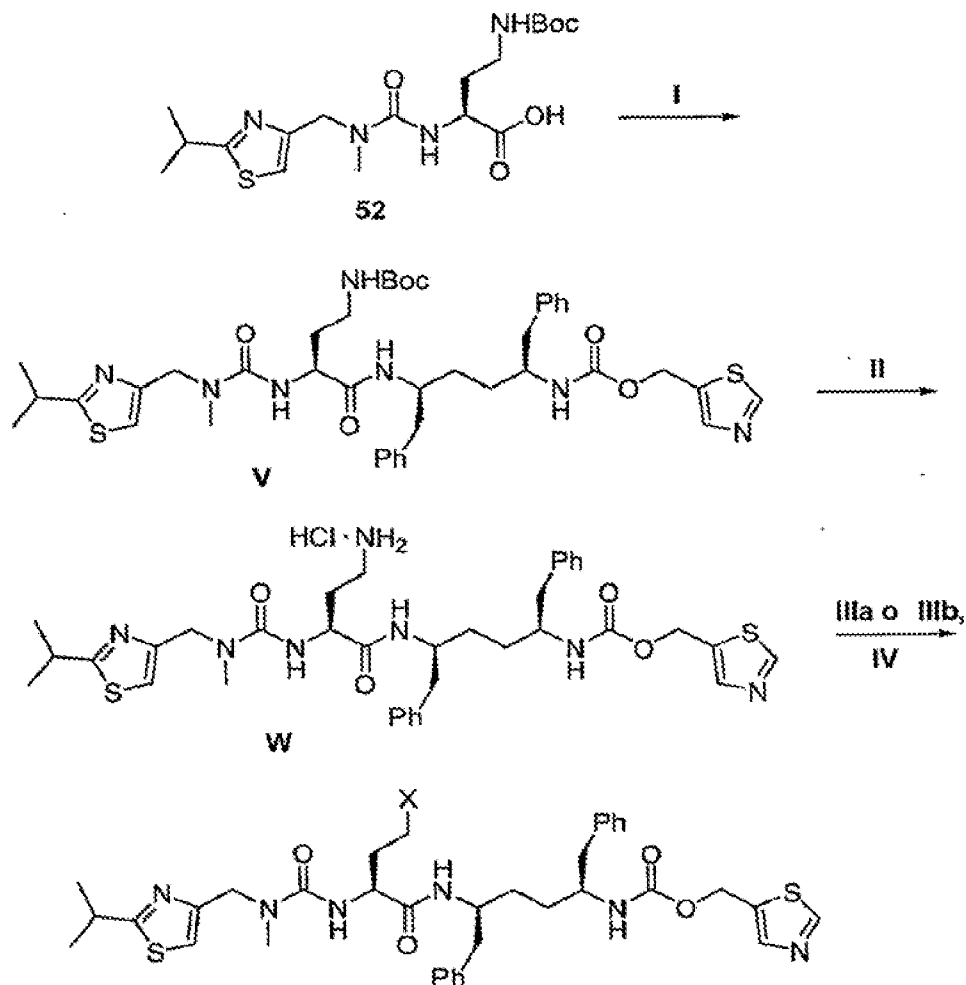
El ejemplo **R** (300 mg, 0,43 mmol) se disolvió en THF (5,5 ml). Se añadió ácido acético (37 μl , 0,64 mmol), seguido de HOBt (85 mg, 0,64 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (304 μl , 1,70 mmol) y EDC (151 μl , 0,85 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó de forma secuencial con Na_2CO_3 acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2) dio el ejemplo T (249 mg, 77 %). m/z : 748,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo U

El ejemplo **R** (100 mg, 0,13 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se disolvió mediante la adición de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μl). Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (12 μl) y la mezcla se dejó en agitación a 25 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 8 % de $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el ejemplo U (55 mg, 54 %). m/z : 784,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,90 (s, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 12 H); 6,54 (s a, 1 H); 6,19 (s a, 1 H); 5,25 (s, 2 H); 4,53 (s, 2 H); 4,38 (m, 1 H); 4,12 (m, 1 H); 3,79 (m, 1 H); 3,79 (m, 1 H); 3,48 (m, 1 H); 2,99 (s, 3 H); 2,90 (m, 3 H); 2,73 (m, 6 H); 2,00 (m, 1 H); 1,79 (m, 1 H); 1,60 - 1,18 (m, 10 H).

Preparación de los ejemplos V, W, X e Y

Esquema 25



I. Comp. 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF;
 II. HCl/dioxano; IIIa. CH₃COCl, DIPEA,
 CH₂Cl₂; IIIb. CH₃COOH, DIPEA, EDC,
 HOBT, THF; IV. MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂

Compuestos:
 Ej. X: X=NHAc
 Ej. Y: X=NHMs

Ejemplo V

- 5 El ejemplo V (692 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el ejemplo Q, excepto por que se usó el compuesto 46 en lugar del compuesto 8. m/z: 806,2 (M+H)⁺.

Ejemplo W

- 10 El ejemplo W (770 mg, rendimiento cuantitativo) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo R excepto por que se usó el ejemplo V en lugar del ejemplo Q. m/z: 706,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,86 (s, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 7,66 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 10 H); 5,29, 5,17 (d_{AB}, J = 13 Hz, 2 H); 4,80 - 4,60 (m, 2 H); 4,18 (s, 2 H); 4,26 (m, 2 H); 3,67 (s a, 1 H); 3,55 (m, 2 H); 3,03 (m, 3 H); 2,90 - 2,60 (m, 8 H); 2,53 (s, 2 H); 2,00 - 1,80 (m, 2 H); 1,85 - 1,30 (m, 10 H).

15

Compuesto 59

Método I

- 20 El ejemplo X (107 mg, 55 %) se preparó siguiendo el procedimiento del método I para el ejemplo T excepto por que se usó el ejemplo W en lugar del ejemplo R. m/z: 748,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 7,40 (m, 1 H); 7,38 - 7,00 (m, 10 H); 6,94 (s, 1 H); 6,30 (m, 2 H); 5,75 (m, 1 H); 5,30, 5,23 (d_{AB}, J = 13 Hz, 2 H); 4,54, 4,46 (d_{AB}, J = 8 Hz, 2 H); 4,20 - 3,90 (m, 2 H); 3,74 (s a, 1 H); 3,46 (s a, 1 H); 3,28 (m, 1 H); 2,98 (s, 3 H); 2,83 (m, 3

H); 2,72 (m, 1 H); 2,62 (m, 1 H); 2,05 - 1,20 (m, 15 H).

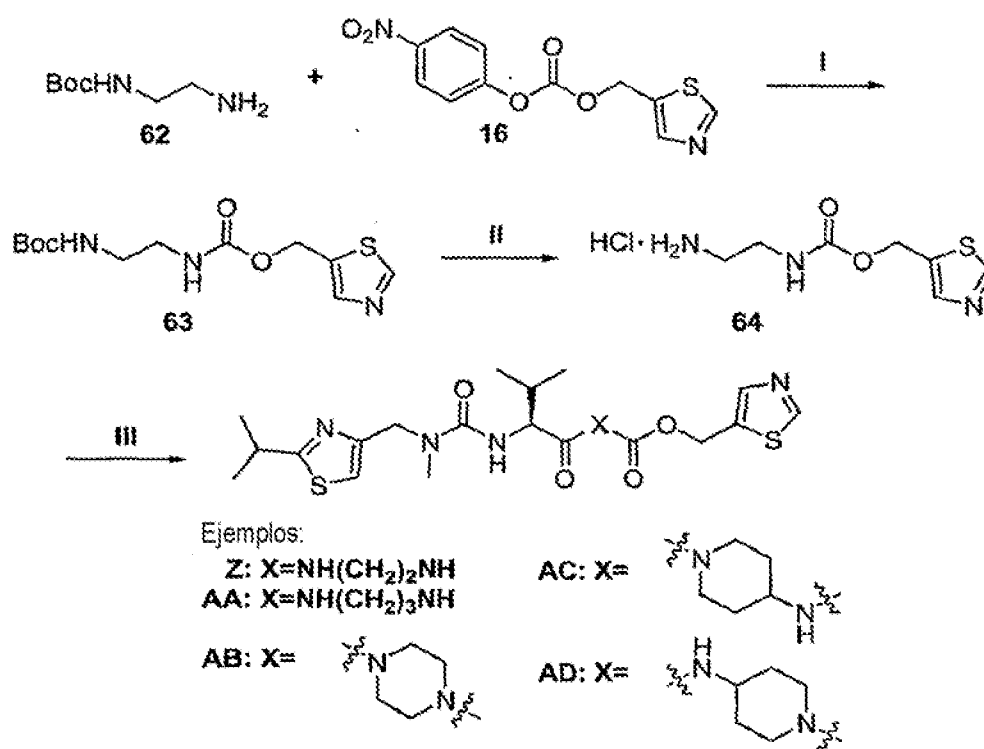
Método II

- 5 El ejemplo X (205 mg, 65 %) se preparó siguiendo el procedimiento del método II para el ejemplo T excepto por que se usó el ejemplo W en lugar del ejemplo R. m/z: 748,2 (M+H)⁺.

Ejemplo Y

- 10 El ejemplo Y (106 mg, 50 %) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo U, excepto por que se usó el ejemplo W en lugar del ejemplo R. m/z: 784,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,81 (s, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 7,40 - 7,05 (m, 10 H); 6,98 (s, 1 H); 6,22 (s a, 1 H); 5,78 (s, 1 H); 5,25 (m, 4 H); 4,29 (m, 2 H); 4,33 (s a, 1 H); 4,12 (s a, 1 H); 3,77 (s a, 1 H); 3,10 (s a, 1 H); 2,98 (s, 3 H); 2,90 (s, 3 H); 2,73 (m, 6 H); 2,00 - 1,20 (m, 12 H).
- 15 Preparación de los ejemplos Z - AD

Esquema 26



I. DIPEA, CH₃CN; II. HCl/dioxano, EtOAc; III. ácido 29, DIPEA, EDC, HOBT, THF

Compuesto 62

- 20 El 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (62) es facilitado a nivel comercial por Aldrich, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 63

- 25 A una solución del compuesto 62 (2,0 mmol) en CH₃CN (15 ml) se añadió el compuesto 16 (1,82 mmol), seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (0,61 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 25 - 100 % de gradiente de EtOAc/Hexano) dio el compuesto
- 30 63. m/z: 301,9 (M+H)⁺.

Compuesto 64

- 35 A una solución del compuesto 63 (1,05 mmol) en EtOAc (3 ml) se añadió una solución de HCl 4 N/dioxano (1,1 ml). La mezcla se dejó en agitación a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el compuesto

64 se obtuvo en forma de un polvo de color blanco. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z : 216,0 (M+H)⁺.

Ejemplo Z

El compuesto **64** (70 mg, 0,29 mmol) se disolvió en THF (2,2 ml). El compuesto **29** (91 mg, 0,29 mmol) se añadió al matraz de reacción como una solución 1,0 M en THF, seguido de HOBt (59 mg, 0,44 mmol), N,N-diisopropiletilamina (207 μ l, 1,16 mmol) y EDC (103 μ l, 0,58 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 12 horas a 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0 - 10 % de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) dio el ejemplo **Z** (54 mg, 38 %). m/z : 497,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1 H); 7,83 (s, 1 H); 6,99 (s, 1 H); 6,80 (s a, 1 H); 6,22 (s a, 1 H); 5,87 (s a, 1 H); 5,25 (s, 2 H); 4,43 (s, 2 H); 3,97 (m, 1 H); 3,34 (m, 4 H); 2,95 (s, 3 H); 2,22 (m, 2 H); 1,38 (d, J = 7 Hz, 6 H); 0,97 (d, J = 7 Hz, 6 H).

Ejemplo AA

El ejemplo **AA** se preparó siguiendo los procedimientos para las etapas I - III (**Esquema 20**) para el ejemplo **Z**, con la excepción de que se usó 3-aminopropilcarbamato de terc-butilo en lugar de 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (el compuesto **62**). Después de la purificación con Combiflash®, se obtuvieron 38 mg (34 %) del ejemplo **AA**. m/z : 511,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 6,96 (s, 2 H); 6,17 (s a, 1 H); 5,80 (m, 1 H); 5,26 (m, 2 H); 4,44 (s, 2 H); 4,09 (m, 1 H); 3,40 - 3,10 (m, 5 H); 2,97 (s, 3 H); 2,20 (m, 1 H); 1,60 (m, 2 H); 1,36 (d, J = 7 Hz, 6 H); 0,96 (d, J = 7 Hz, 6 H).

Ejemplo AB

El ejemplo **AB** se preparó siguiendo los procedimientos para las etapas I - III (**Esquema 20**) para el ejemplo **Z**, con la excepción de que se usó 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo en lugar de 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (el compuesto **62**). Después de la purificación con Combiflash®, se obtuvieron 64 mg (45 %) del ejemplo **AB**. m/z : 523,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 6,96 (s, 1 H); 5,93 (s a, 1 H); 5,35 (s, 2 H); 4,62 (m, 1 H); 4,50 (m, 2 H); 3,80 - 3,40 (m, 8 H); 3,34 (m, 1 H); 3,00 (s, 3 H); 1,97 (m, 1 H); 1,40 (d, J = 7 Hz, 6 H); 0,96, 0,93 (d, J = 7 Hz, 6 H).

Ejemplo AC

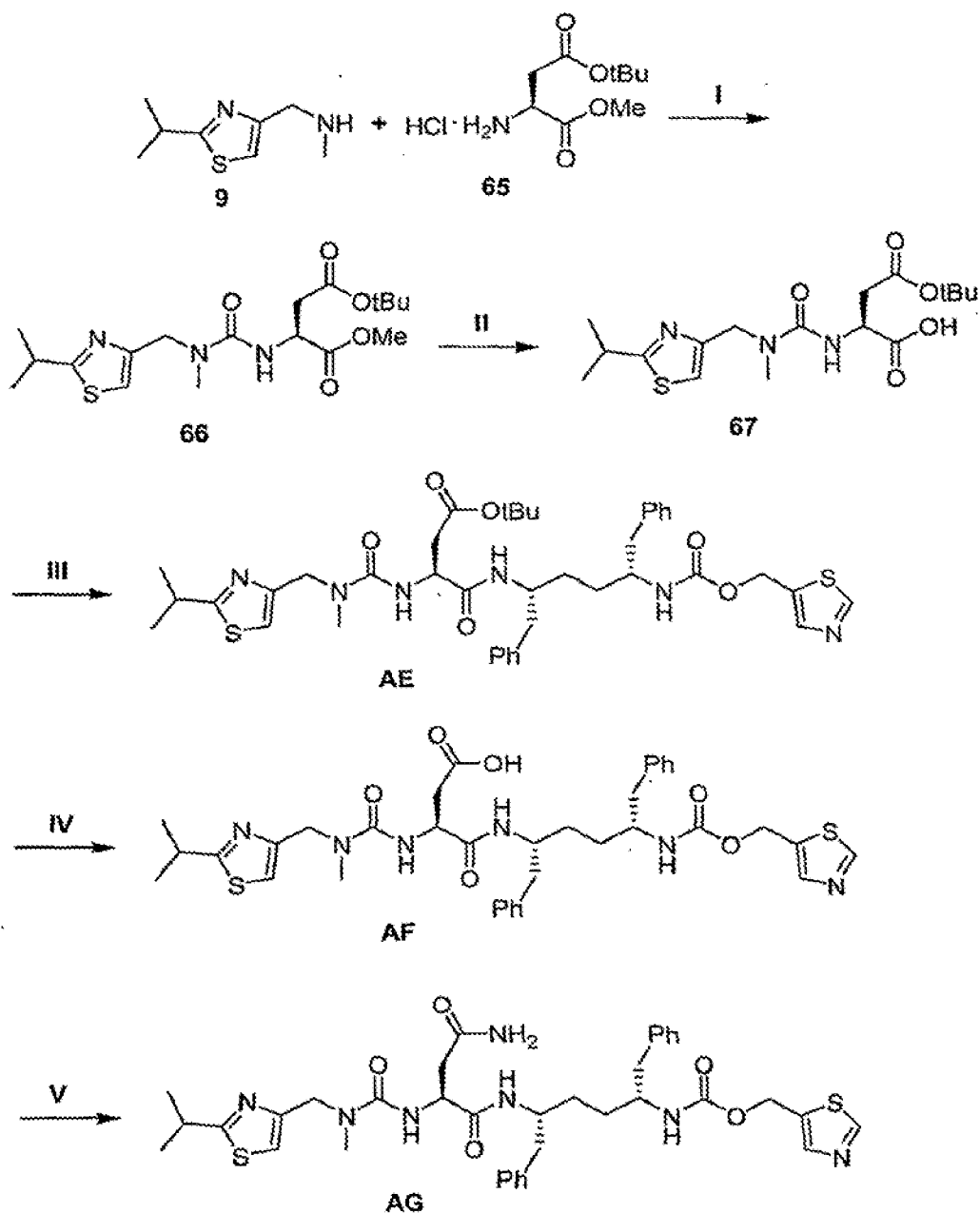
El ejemplo **AC** se preparó siguiendo los procedimientos para las etapas I - III (**Esquema 20**) para el ejemplo **Z**, con la excepción de que se usó 4-amino-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo en lugar de 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (el compuesto **62**). Después de la purificación con Combiflash®, se obtuvieron 60 mg (44 %) del ejemplo **AC**. m/z : 537,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 6,97 (s, 1 H); 5,82 (s a, 1 H); 5,30 (m, 3 H); 4,80 - 4,40 (m, 5 H); 4,03 (m, 1 H); 3,72 (s a, 1 H); 3,34 (m, 1 H); 3,18 (m, 1 H); 3,01 (s, 3 H); 2,79 (m, 1 H); 2,20 - 1,90 (m, 4 H); 1,40 (d, J = 7 Hz, 6 H); 0,97, 0,90 (d, J = 7 Hz, 6 H).

Ejemplo AD

El ejemplo **AD** se preparó siguiendo los procedimientos I - III para el ejemplo **Z**, con la excepción de que se usó 4-piperidinilcarbamato de terc-butilo en lugar de 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (el compuesto **62**). Después de la purificación con Combiflash®, se obtuvieron 49 mg (36 %) del ejemplo **AD**. m/z : 537,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 6,33 (s a, 1 H); 6,11 (s a, 1 H); 5,32 (s, 2 H); 4,47 (s, 2 H); 4,20 - 3,80 (m, 4 H); 3,35 (m, 1 H); 3,10 - 2,80 (m, 6 H); 2,21 (m, 2 H); 1,90 (m, 2 H); 1,40 (d, J = 7 Hz, 6 H); 0,97 (d, J = 7 Hz, 6 H).

Preparación de los ejemplos AE - AG

Esquema 27



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. NaOH, THF/H₂O; III. Comp. 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF; IV. TFA puro; V. (Boc)₂O, NH₄HCO₃, piridina, dioxano, DMF

Compuesto 65

- 5 El compuesto 65 es facilitado a nivel comercial por Chem Impex International, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 66

- 10 El compuesto 65 (956 mg, 4,0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (45 ml) y se añadió 1,1-carbonildiimidazol (648 mg, 4,0 mmol), seguido de i-Pr₂NEt (2,8 ml, 16 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. El compuesto 9 (679 mg, 4,0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió a la reacción. La mezcla se dejó en agitación durante 5 horas. A continuación, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El acetato de etilo se retiró a continuación al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: EtOAc) dio el compuesto 66 (841 mg). m/z: 400,0 (M+H)⁺.

15

Compuesto 67

El compuesto 66 (841 mg, 2,11 mmol) se disolvió en THF (9 ml) y se añadió NaOH acuoso 2 N. La solución se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se ajustó a pH 2 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto 67 (772 mg) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 386,0 (M+H)⁺.

Ejemplo AE

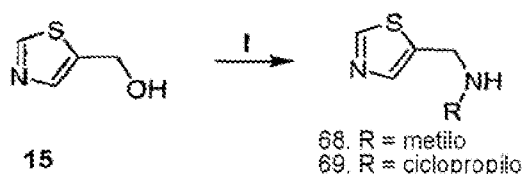
El compuesto 67 (569 mg, 1,48 mmol) se disolvió en THF (17 ml). Se añadió el compuesto 8 (970 mg, 2,37 mmol), seguido de HOBt (300 mg, 2,22 mmol), i-Pr₂NEt (1,06 ml, 5,92 mmol) y EDC (0,52 ml, 2,96 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 36 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 8 % de iPrOH/CH₂Cl₂) dio el ejemplo AE (3,02 g). m/z: 777,2 (M+H)⁺.

Ejemplo AF

El ejemplo AE (100 mg, 0,13 mmol) se disolvió en TFA puro (3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (columna de HTS Phenomenex Synergi® Comb, eluyente: 5 - 95 % de gradiente de CH₃CN/H₂O) dio el ejemplo AF (20 mg, 21 %). m/z: 721,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,92 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 11 H); 6,41 (s a, 1 H); 6,12 (s a, 1 H); 5,40 - 5,00 (m, 3 H); 4,70 - 4,50 (m, 3 H); 4,05 (s a, 1 H); 3,81 (s a, 1 H); 3,51 (s a, 1 H); 2,97 (s, 3 H); 2,90 - 2,60 (m, 6 H); 1,41 (d, J = 7 Hz, 10 H).

Ejemplo AG

El ejemplo AF (70 mg, 0,10 mmol) se disolvió en dioxano (0,5 ml). Se añadieron DMF (83 µl), piridina (25 µl, 0,29 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (27 mg, 0,13 mmol) y bicarbonato de amonio (15 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 48 horas, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por HPLC de fase inversa (columna de HTS Phenomenex Synergi® Comb, eluyente: 5 - 95 % de gradiente de CH₃CN/H₂O) dio el ejemplo AG (35 mg, 50 %). RMN (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 10 H); 7,08 (s, 1 H); 6,83 (m, 1 H); 6,65 (m, 1 H); 5,40 - 5,10 (m, 4 H); 4,60 - 4,40 (m, 3 H); 4,06 (m, 1 H); 3,79 (m, 1 H); 3,36 (m, 1 H); 2,97 (s, 3 H); 2,90 - 2,60 (m, 6 H); 2,45 (m, 1 H); 1,70 - 1,20 (m, 10 H).

Preparación de los compuestos 68 y 69Esquema 28

I. a. MsCl, TEA, CH₃CN; b. MeNH₂/H₂O; c. ciclopropilamina

Compuesto 15

El compuesto 15 es facilitado a nivel comercial por Molekula, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 68

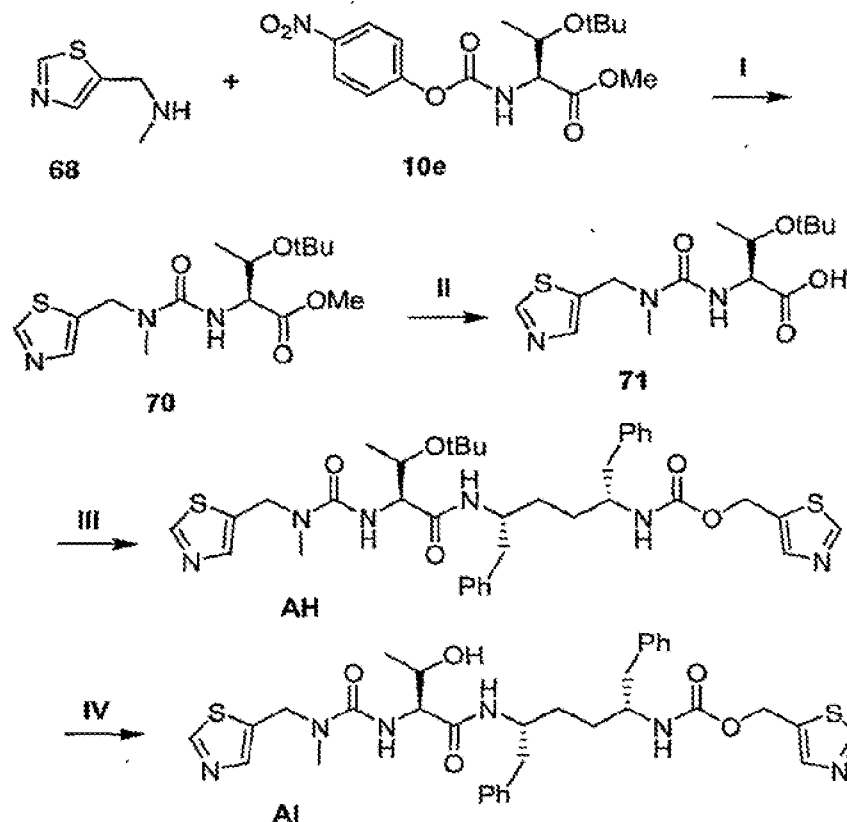
El compuesto 15 (6,81 g, 59,1 mmol) se disolvió en CH₃CN (340 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (7,03 ml, 65,1 mmol), seguido de trietilamina (9,03 ml, 65,1 mmol). Después de que la mezcla se agitara durante 20 min, se añadió metilamina/agua al 40 % en peso (516 ml) a la mezcla de reacción. La solución se agitó durante 12 horas a 25 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre Na₂CO₃ acuoso saturado y CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0 - 10 % de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto 68 (5,07 g). m/z: 128,9 (M+H)⁺.

Compuesto 69

El compuesto **15** (10,0 g, 80 mmol) se disolvió en CH₃CN (500 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (7,0 ml, 88 mmol), seguido de trietilamina (12,3 ml, 88 mmol). Después de que la mezcla se agitara durante 2 h, se añadió ciclopropilamina (140 ml, 2000 mmol) en CH₃CN (500 ml) a la mezcla de reacción. La solución se agitó durante 36 horas a 25 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y la pasta se repartió entre Na₂CO₃ acuoso saturado y CH₂Cl₂ : i-PrOH 3 : 1. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto 69 (12,81 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 155,0 (M+H)⁺.

Preparación de los ejemplos AH y AI

Esquema 29



I. DIPEA, CH₂Cl₂; **II.** LiOH, THF/H₂O;
III. Comp. **8**, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
IV. a. TFA puro; b. NaOH, THF, H₂O

Compuesto 70

El compuesto **68** (1,00 g, 7,80 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se añadió el compuesto **10e** (2,51 g, 7,09 mmol), seguido de *N,N*-dimetaminopiridina (200 mg, 1,63 mmol) y trietilamina (4,34 ml, 31,2 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 20 - 100 % de gradiente de EtOAc/Hexano) para dar el compuesto **70** (2,14 g). m/z: 343,9 (M+H)⁺.

Compuesto 71

El compuesto **70** (2,14 g, 6,23 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se añadió LiOH acuoso 1 M (12,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 M (15 ml) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto **71** (1,96 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 330,0 (M+H)⁺.

Ejemplo AH

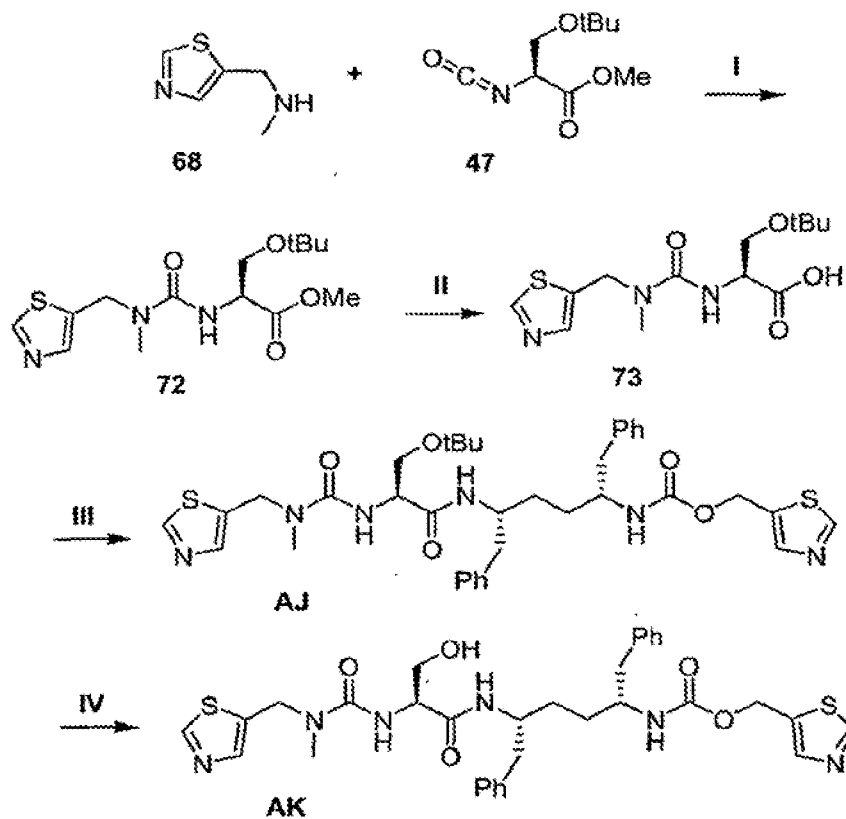
El compuesto **71** (43 mg, 0,13 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml). Se añadió el compuesto **8** (50 mg, 0,12 mmol), seguido de HOBt (24 mg, 0,18 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (86 μl , 0,48 mmol) y EDC (42 μl , 0,24 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con Na_2CO_3 acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 1 - 10 % de gradiente de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el ejemplo **AH** (66 mg). m/z : 721,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto AI

El ejemplo **AH** (66 mg, 0,09 mmol) se disolvió en TFA y se dejó agitar a 25 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con THF (3 ml) y se añadió NaOH acuoso 2 N hasta pH 12. La mezcla se dejó en agitación durante 20 min y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0 - 20 % de gradiente de $i\text{-PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el ejemplo **AI** (71 mg, 97 %). m/z : 665,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,84 (s, 1 H); 8,80 (s, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 10 H); 6,69 (m, 1 H); 5,34 (m, 1 H); 5,24 (s, 2 H); 4,86 (m, 2 H); 4,73, 4,59 (d_{AB} , $J = 16$ Hz, 2 H); 4,30 (s, 1 H); 4,15 (m, 2 H); 3,86 (s, 1 H); 2,88 (s, 3 H); 2,85 - 2,60 (m, 4 H); 2,01 (s, 1 H); 1,58 (s, 2 H); 1,44 (s, 2 H); 1,09 (d, $J = 6$ Hz, 3 H).

Preparación de los ejemplos AJ y AK

Esquema 30



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. Comp. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. TFA puro; b. NaOH, THF, H_2O

Compuesto 47

El compuesto **47** es facilitado a nivel comercial por TCI America, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 72

El compuesto **72** se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **48** (el método II), excepto por que se usó el compuesto **68** en lugar del compuesto **9**.

Compuesto 73

El compuesto **73** se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **49**, excepto por que se usó el compuesto **72** en lugar del compuesto **48**.

Ejemplo AJ

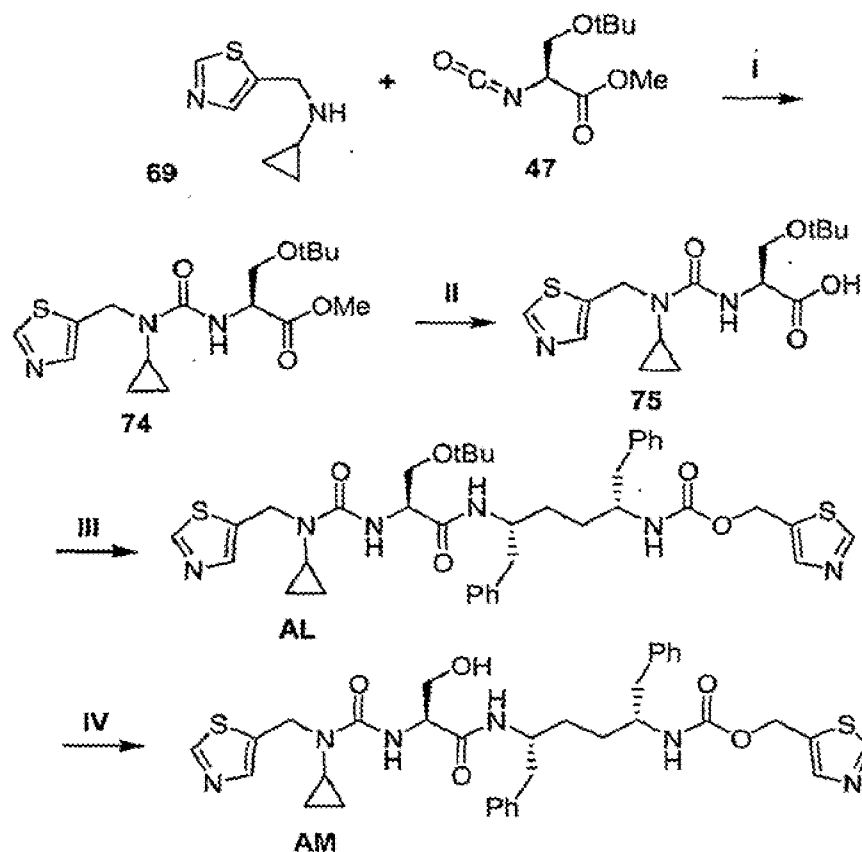
El ejemplo **AJ** (70 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **AH**, con la excepción de que se usó el compuesto **73** (41 mg, 0,13 mmol) en lugar del compuesto **71**. m/z: 707,2 (M+H)⁺.

Ejemplo AK

El ejemplo **AK** (43 mg, 67 %) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **AI**, con la excepción de que se usó el ejemplo **AJ** (70 g, 0,10 mmol) en lugar del ejemplo **AH**. m/z: 651,2 (M+H)⁺. RMN (CDCl₃) δ 8,83 (s, 2 H); 7,84 (s, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 10 H); 6,65 (s a, 1 H); 5,47 (s a, 1 H); 5,24 (s, 2 H); 4,90 (m, 1 H); 4,82 - 4,50 (m, 2 H); 4,30 - 4,00 (m, 3 H); 3,84 (s a, 1 H); 3,49 (m, 1 H); 2,87 (s, 3 H); 2,75 (s a, 5 H); 1,60 - 1,20 (m, 4 H).

Preparación de los ejemplos AL y AM

Esquema 31



**I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Comp. 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. TFA puro ; b. NaOH, THF, H₂O**

Compuesto 74

El compuesto **69** (1,56 g, 10,1 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió el compuesto **47** (1,7 g, 8,5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), seguido de iPr₂NEt (3,02 ml, 16,9 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 50 - 100 % de gradiente de EtOAc/Hexano) dio el compuesto **74** (2,92 g). m/z: 356,0 (M+H)⁺.

Compuesto 75

El compuesto **74** (0,97 mmol) se recogió en THF (3 ml) y se trató con LiOH 1 M recién preparado (2 mmol) y se agitó vigorosamente durante 1 h. La reacción se interrumpió con HCl 1 M (2,5 mmol) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para producir 0,331 g (cuant.) del compuesto **75** como una película incolora (*m/z* 342,0 (M+H)⁺).

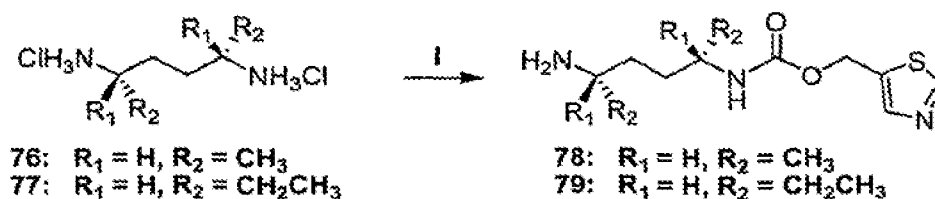
Ejemplo AL

- 10 El ejemplo **AL** (2,20 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **AH**, con la excepción de que se usó el compuesto **75** (2,00 g, 4,88 mmol) en lugar del compuesto **71**. *m/z*: 733,2 (M+H)⁺.

Ejemplo AM

- 15 El ejemplo **AM** (1,88 g, 92 %) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **AI**, con la excepción de que se usó el ejemplo **AL** (2,20 g, 3,01 mmol) en lugar del ejemplo **AH**. *m/z*: 677,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1 H); 8,72 (s, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 10 H); 6,59 (m, 1 H); 6,31 (m, 1 H); 5,23 (s, 2 H); 5,00 (m, 1 H); 4,72, 4,60 (d_{AB}, J = 15 Hz, 2 H); 4,18 (s, 2 H); 4,03 (m, 1 H); 3,84 (s a, 1 H); 3,48 (m, 1 H); 2,85 - 2,60 (m, 4 H); 2,37 (s a, 2 H); 1,58 (s, 2 H); 1,41 (s, 2 H); 0,93 (m, 2 H); 0,76 (m, 2 H).

20

Esquema 32

I. compuesto 16, DIPEA, MeCN

Compuesto 76

- 25 El compuesto **76** (*m/z* 117,0 (M+H)⁺ de diamina) se preparó usando un procedimiento similar al que se usa para preparar el compuesto **25** (que se describe en el Esquema 7) excepto por que se usó CBZ-L-alininol en lugar de CBZ-D-fenilalininol y la etapa III se realizó con HCl 1 M añadido.

Compuesto 77

- 30 El compuesto **77** (*m/z* 145,0 (M+H)⁺ de diamina) se preparó usando un procedimiento similar al que se usa para preparar el compuesto **76** excepto por que se usó (S)-(+)-2-CBZ-amino-1-butanol en lugar de CBZ-D-fenilalininol.

Compuesto 78

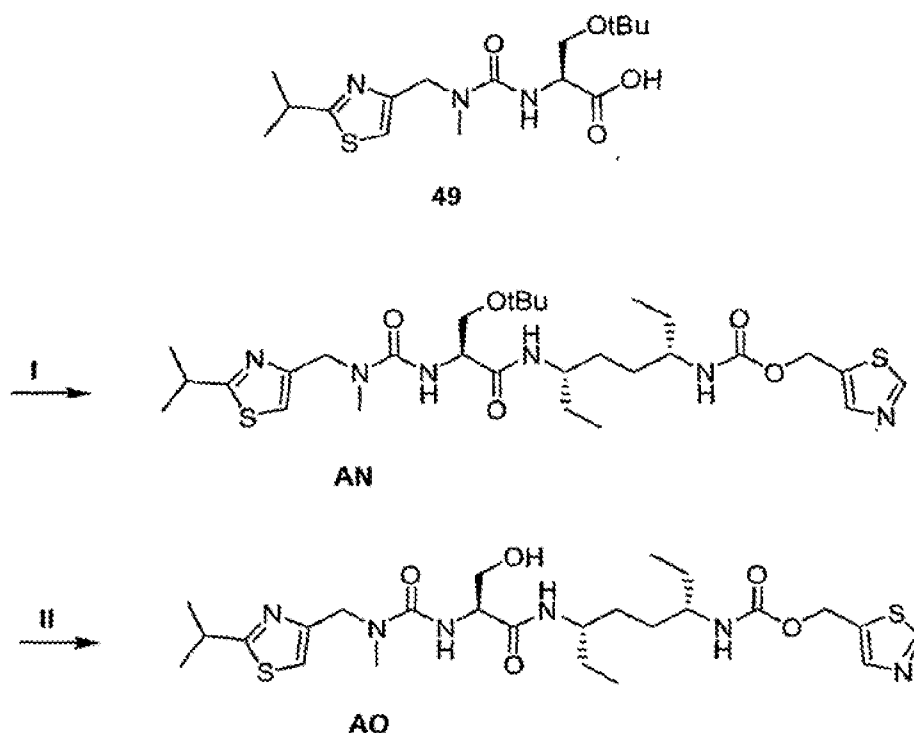
- 35 El compuesto **76** (7,93 mmol) se añade a una solución de NaOH (16,7 mmol) en H₂O (5 ml) que se enfría a 0 °C y se diluye con MeCN (40 ml). Se añade DIPEA (2,1 ml, 11,9 mmol). El compuesto **16** (7,9 mmol) se recoge en MeCN (40 ml) y se añade a la solución de reacción gota a gota mediante un embudo de adición a lo largo de 1 h. La solución resultante se deja calentar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retira al vacío y el residuo se recoge en CHCl₃/IPA 3/1 (50 ml). La solución resultante se lava con Na₂CO₃ sat. (50 ml) y se añade agua hasta que la capa acuosa es homogénea. La capa acuosa se extrae con CHCl₃/IPA 3/1 (3 X 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con Na₂CO₃ saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre SiO₂ (100 % de EtOAc, a continuación de un 0 a un 20 % de MeOH/DCM) para producir 0,63 g (31 %) de **78** en forma de un sólido de color blanquecino. (*m/z* 258,0 (M+H)⁺).

45

Compuesto 79

- 50 El compuesto **79** (*m/z* 286,1 (M+H)⁺) se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **78** excepto por que se usó el compuesto **77** en lugar del compuesto **76**.

Esquema 33



I. Comp. **79**, **HOBT**, **EDC**, **DIPEA**, **THF**;
II. **TFA** puro; **b.** **NaOH**, **THF**, **H₂O**

Ejemplo AN

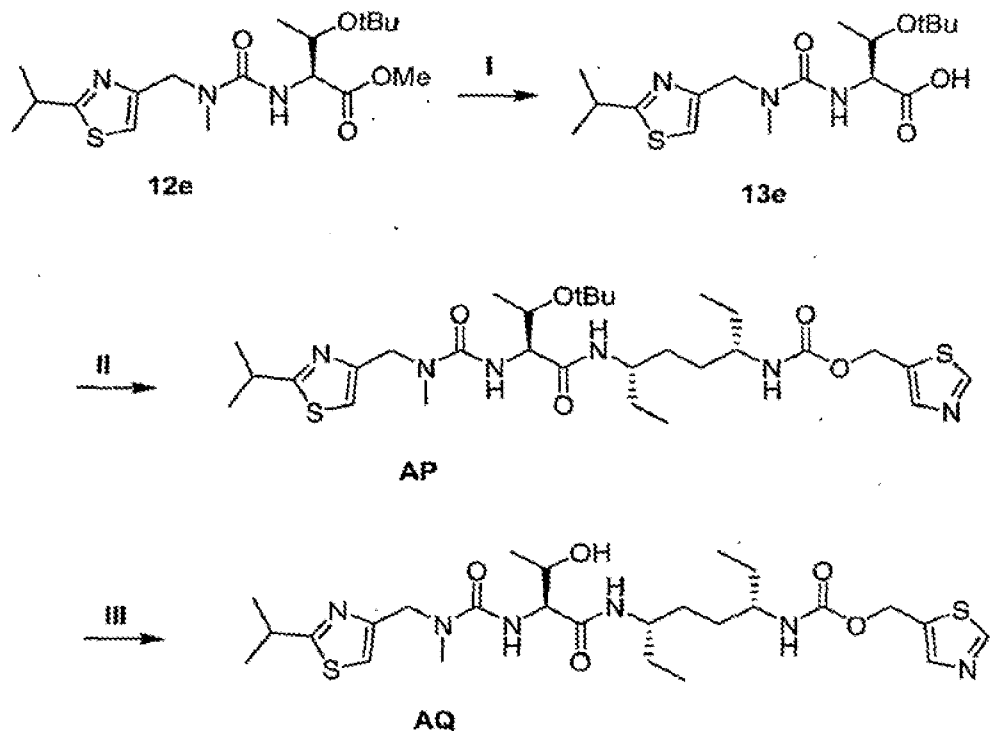
- 5 El ejemplo **AN** (68 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **AH**, con la excepción de que se usó el compuesto **49** (68 mg, 0,19 mmol) en lugar del compuesto **71**, y se usó el compuesto **79** (50 mg, 0,18 mmol) en lugar del compuesto **8**. m/z : 625,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo AO

- 10 El ejemplo **AO** (66 mg, 76 %) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **AI**, con la excepción de que se usó el ejemplo **AN** (43 mg, 0,13 mmol) en lugar del ejemplo **AH**. m/z : 569,2 ($M+H$)⁺.
 15 RMN ($CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 7,08 (s, 1 H); 6,81 (m, 1 H); 5,29 (s, 2 H); 4,87 (m, 1 H); 4,63, 4,48 (d_{AB} , $J = 16$ Hz, 2 H); 4,31 (m, 1 H); 4,11 (m, 1 H); 3,76 (m, 2 H); 3,44 (m, 2 H); 3,02 (m, 4 H); 1,60 - 1,20 (m, 14 H); 1,00 - 0,70 (m, 6 H).

Preparación de los ejemplos AP y AO

Esquema 34



**I. LiOH, THF/H₂O; II. Comp. 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
III. a. TFA puro; b. NaOH, THF, H₂O**

Compuesto 13d

- 5 El compuesto **13e** (1,39 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el compuesto **71**, con la excepción de que se usó el compuesto **12e** (1,53 g, 3,97 mmol) en lugar del compuesto **70** m/z: 372,0 (M+H)⁺.

Ejemplo AP

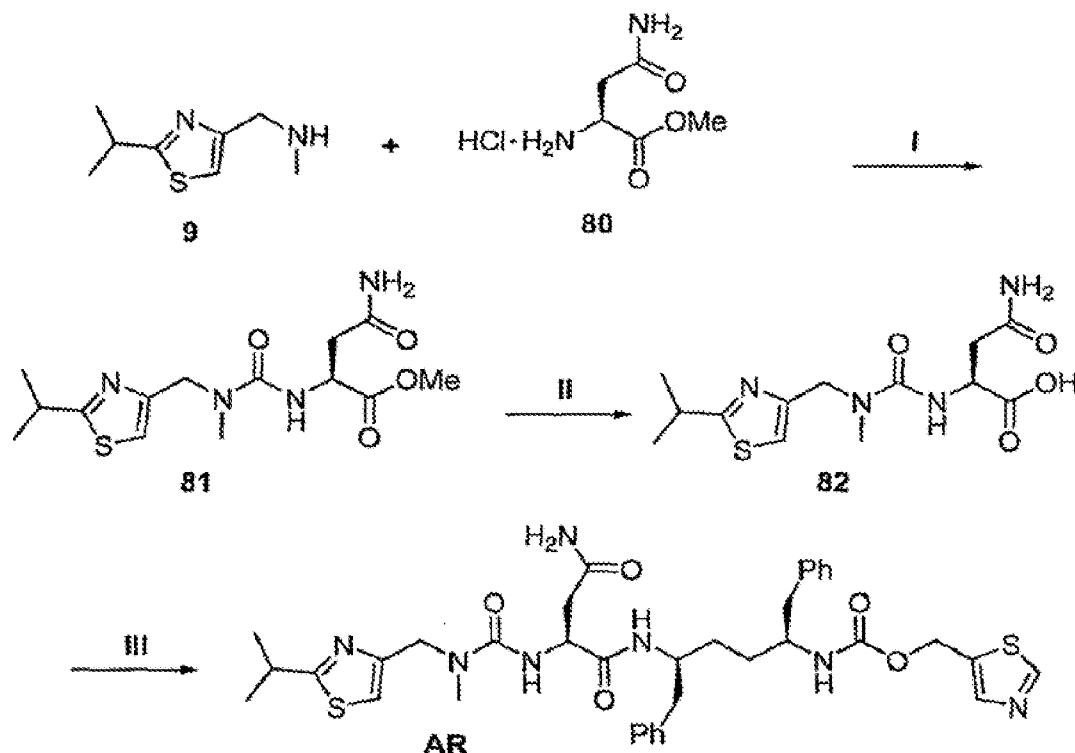
- 10 El ejemplo **AP** (87 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **AH**, con la excepción de que se usó el compuesto **13e** (71 mg, 0,19 mmol) en lugar del compuesto **71**, y se usó el compuesto **79** (50 mg, 0,18 mmol) en lugar del compuesto **8**. m/z: 639,2 (M+H)⁺.

Compuesto AQ

- 15 El ejemplo **AQ** (61 mg, 76 %) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **AI**, con la excepción de que se usó el ejemplo **AP** (87 mg, 0,14 mmol) en lugar del ejemplo **AH**. m/z: 583,2 (M+H)⁺.
RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,81 (s, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 6,87 (m, 1 H); 6,52 (s, 1 H); 5,28 (m, 2 H); 4,47 (m, 1 H); 4,59, 4,43 (d_{AB}, J = 16 Hz, 2 H); 4,45 (m, 1 H); 4,17 (s a, 1 H); 3,75 (s a, 1 H); 3,52 (s a, 1 H); 3,35 (s a, 1 H); 3,01 (m, 3 H); 2,07 (s a, 1 H); 1,60 - 1,10 (m, 17 H); 1,00 - 0,70 (m, 6 H).
- 20

Preparación del ejemplo AR

Esquema 35



Compuesto 80

- 5 El compuesto 80 es facilitado a nivel comercial por Chem Impex International, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 81

- 10 El compuesto 80 (2,0 g, 11,0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (170 ml) y se añadió 1,1-carbonildiimidazol (1,78 g, 11,0 mmol), seguido de iPr₂NEt (7,83 ml, 43,8 mmol). La solución se dejó en agitación a 25 °C durante 12 horas. El compuesto 9 (1,86 g, 11,0 mmol) se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂ y se añadió a la mezcla de reacción. La solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 66 - 100 % de gradiente de EtOAc/Hexano) dio el compuesto 81 (0,252 mg). m/z: 343,0 (M+H)⁺.

Compuesto 82

- 20 El compuesto 82 (0,252 g, 0,74 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y se añadió LiOH acuoso 1 M (1,48 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 M (2 ml) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto 82 (0,18 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 329,1 (M+H)⁺.

Ejemplo AR

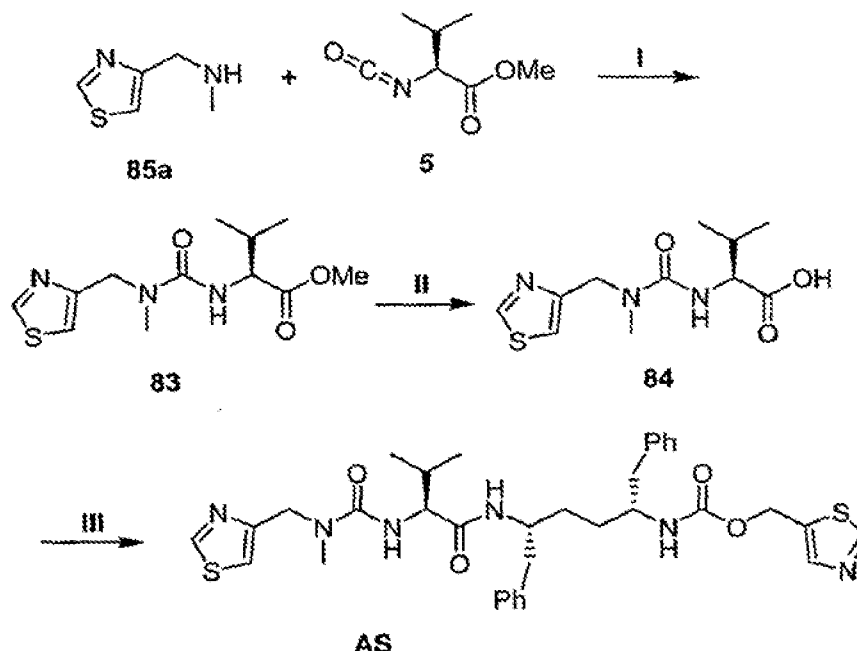
- 30 El compuesto **82** (182 mg, 0,55 mmol) se disolvió en THF (7,15 ml). Se añadió el compuesto **46** (225 mg, 0,55 mmol), seguido de HOBt (112 mg, 0,83 mmol), iPr₂NEt (393 µl, 2,20 mmol) y EDC (194 µl, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 5 - 10 % de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) dio el ejemplo **AR** (208 mg, 53 %). m/z: 720,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 10 H); 6,97 (s, 1 H); 6,83 (m, 1 H); 6,65 (s, 1 H); 5,99

(m, 1 H); 5,40 - 5,10 (m, 4 H); 4,52 (m, 3 H); 4,06 (m, 1 H); 3,79 (m, 1 H); 3,34 (m, 1 H); 2,97 (s, 3 H); 2,90 - 2,60 (m, 5 H); 2,50 - 2,40 (s a, 1 H); 1,80 - 1,20 (m, 10 H).

Preparación del ejemplo AS

5

Esquema 36



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O; III. Comp. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Compuesto 85a

10 El compuesto 85a se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto 4, excepto por que se usó 4-clorometiltiazol (que se adquirió de TCI America) en lugar del compuesto 3, y se usó metilamina en lugar de isopropilamina.

Compuesto 83

15 Al compuesto 85a (0,40 g, 3,12 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,04 ml, 5,85 mmol), seguido del compuesto 5 (280 µl, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a 25 °C. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 90 - 100 % de gradiente de EtOAc/Hexano) dio el compuesto 83 (0,51 g). m/z: 286,0 (M+H)⁺.

Compuesto 84

20 El compuesto 83 (0,51 g, 1,77 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió LiOH acuoso 1 M (3,54 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 M (4,8 ml) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto 84 (0,430 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 272,0 (M+H)⁺.

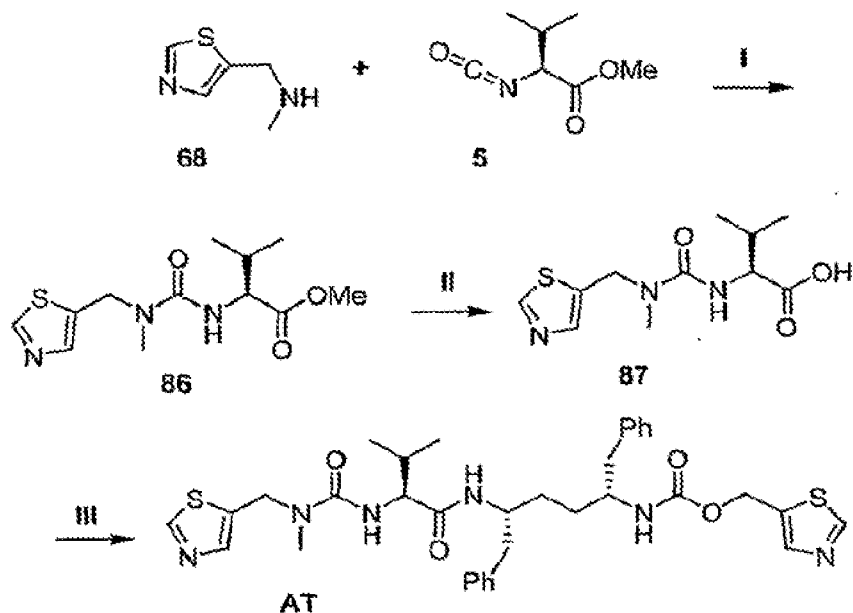
Ejemplo AS

30 El compuesto 84 (150 mg, 0,55 mmol) se disolvió en THF (7,15 ml). Se añadió el compuesto 8 (225 mg, 0,55 mmol), seguido de HOBt (112 mg, 0,83 mmol), iPr₂NEt (393 µl, 2,20 mmol) y EDC (198 µl, 1,11 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 7 % de i-PrOH/CH₂Cl₂) dio el ejemplo AS (219 mg, 60 %). m/z: 663,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,87 (s, 1 H); 8,76 (s, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,40 - 7,00 (m, 10 H); 6,22 (s a, 1 H); 5,73 (s a, 1 H); 5,22 (m, 2 H); 4,50 (m, 2 H); 4,16 (s a, 1 H); 4,05 (s a, 1 H); 3,75 (m, 1 H); 2,93 (s, 3 H); 2,90 - 2,60 (m, 5 H); 2,90 (m, 1 H); 2,31 (m, 1 H);

1,60 - 1,30 (m, 4 H); 1,00 - 0,80 (m, 6 H).

Preparación del ejemplo AT

5 Esquema 37



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
III. Comp. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Compuesto 87

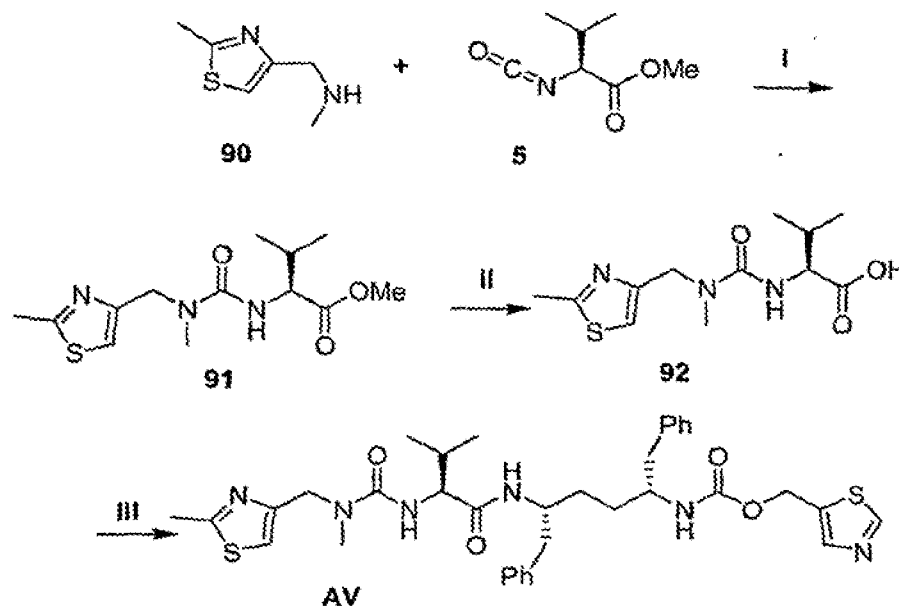
10

El compuesto **87** (386 mg) se preparó a partir del compuesto **86** siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el compuesto **7** a partir del compuesto **6**, excepto por que se usó el compuesto **68** en lugar del compuesto **4**. m/z 286,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

15

Preparación del ejemplo AV

Esquema 39

Compuesto 90

- 5 El compuesto **90** (190 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el compuesto **4**, excepto por que se usó 4-(clorometil)-2-metiltiazol en lugar del compuesto **3**. m/z 141,1 (M-H)

Compuesto 91

- 10 El compuesto **91** (400 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el compuesto **6** excepto por que se usó el compuesto **90** en lugar del compuesto **4**. m/z 300,0 (M+H)⁺

Compuesto 92

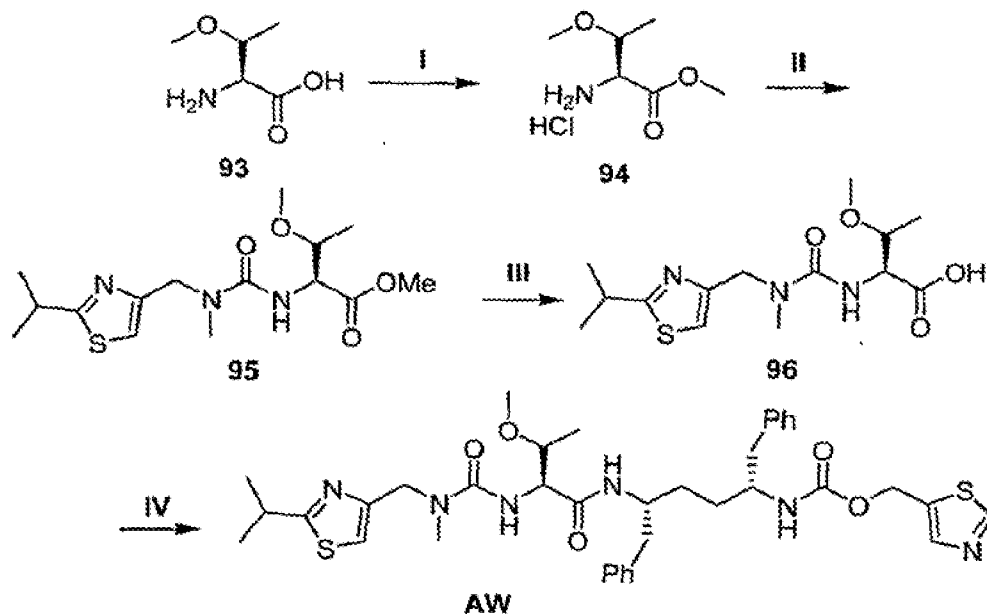
- 15 El compuesto **92** (188 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **7** excepto por que se usó el compuesto **91** en lugar del compuesto **6**. m/z 284,0 (M-H)-

Ejemplo AV

- 20 El ejemplo **AV** (107 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **C**, excepto por que se usó el compuesto **92** en lugar del compuesto **7**. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,76 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,27 - 7,07 (m, 10 H), 6,93 (s, 1 H), 6,25 (m, 2 H), 5,39 (m, 1 H), 5,19 (m, 2 H), 4,37 - 4,32 (m, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 3,81 (s a, 1 H), 2,83 (m, 4 H), 2,65 (s a, 7 H), 2,28 - 2,22 (m, 1 H), 1,51 - 1,37 (m, 4 H), 0,82 (m, 6 H): m/z 677,2 (M+H)⁺

Preparación del ejemplo AW

Esquema 40



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. $\text{DIPEA}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$; III. $\text{LiOH}, \text{THF}/\text{H}_2\text{O}$;
IV. Comp. 8, HOBT, EDC, IPEA, THF

Compuesto 93

- 5 El compuesto **93** es facilitado a nivel comercial por TCI, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 94

- 10 A una solución del compuesto **93** (500 mg, 3,76 mmol) en metanol (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,5 ml, 6,6 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos, y se concentró al vacío para dar el compuesto **94**.

Compuesto 95

- 15 A una solución agitada del compuesto **94** (3,7 mmol) y diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió CDI (609 mg, 3,7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió el compuesto **9**, y la mezcla se agitó durante 12 horas más. La concentración y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (0 - 100 %: EtOAc/hexano) dio el compuesto **95** (100 mg). m/z 344,3 (M+H)⁺

Compuesto 96

El compuesto **96** (39 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el compuesto **7** excepto por que se usó el compuesto **95** en lugar del compuesto **6**. m/z 328,3 (M-H)⁻

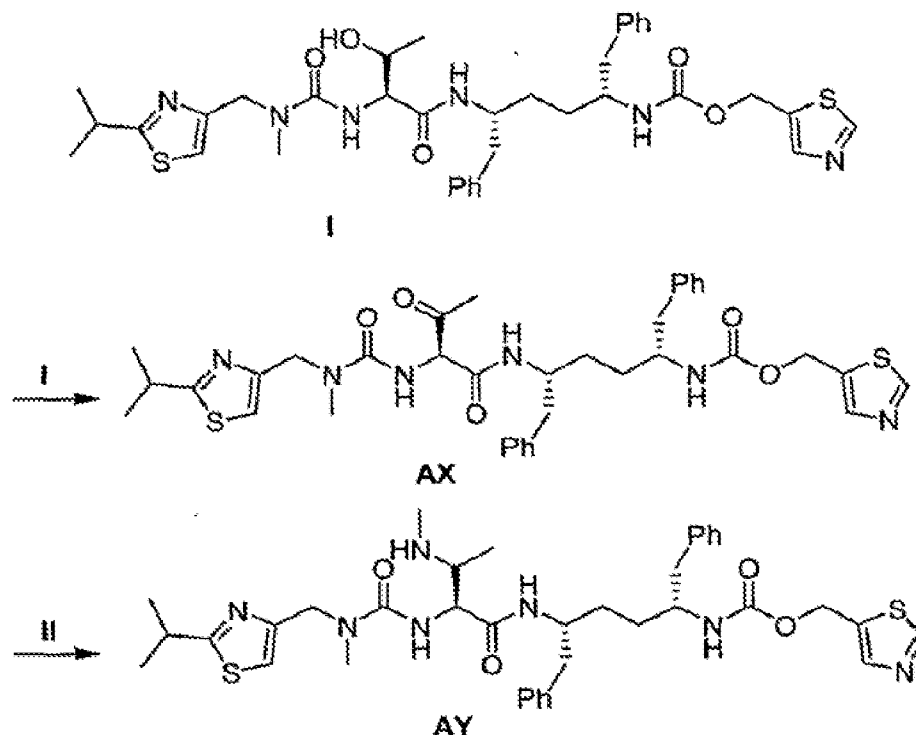
Ejemplo AW

- 30 El ejemplo **AW** (107 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo C, excepto por que se usó el compuesto **96** en lugar del compuesto **7**. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,79 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,27 - 7,09 (m, 10 H), 6,95 (s, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,22 (s, 3 H), 4,45 (m, 2 H), 4,35 - 4,0 (m, 3 H), 3,8 (m, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,8 - 2,6 (m, 4 H), 2,0 - 1,4 (m, 4 H), 1,25 (m, 4 H), 1,05 (m, 4 H): m/z 721,3 (M+H)⁺

35

Preparación de los ejemplos AX y AY

Esquema 41

I. DMSO, Et₃N, SO₃ piridinaII. NaBH(OAc)₃, AcOH, metilamina/MeOH

Ejemplo AX

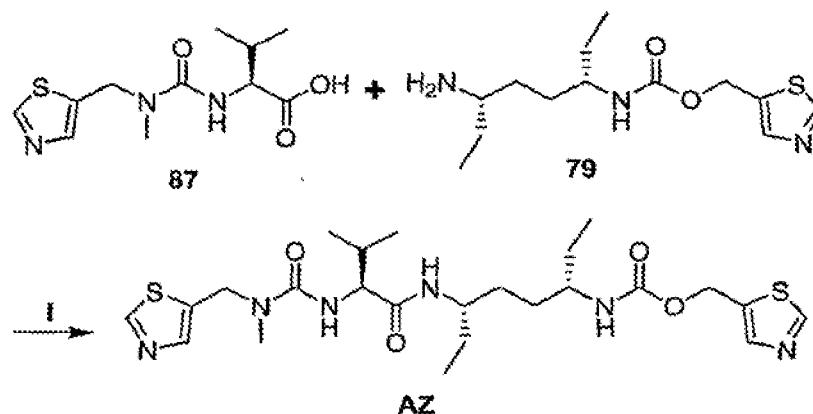
- 5 A una solución del ejemplo I (650 mg, 1,00 mmol) en DMSO (3,5 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió piridina SO₃ a la mezcla a 5 °C a continuación se agitó durante 60 minutos. La mezcla se vertió en agua helada, a continuación se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ sat. y salmuera. La concentración dio el ejemplo **AX**. m/z 705,2 (M+H)⁺

10 Ejemplo AY

- A una solución agitada del ejemplo **AX** (70 mg, 0,099 mmol) y metilamina (1,5 ml, 2 M) en MeOH (1,5 ml) se añadió AcOH (119 mg, 1,99 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió NaBH(OAc)₃ (94 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La concentración y la purificación por HPLC prep. dio el ejemplo **AY** (30 mg). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,27 - 7,09 (m, 10 H), 6,95 (s, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,45 (m, 1 H), 4,35 - 4,0 (m, 4 H), 3,8 (m, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,8 - 2,6 (m, 4 H), 2,0 - 1,4 (m, 4 H), 1,25 (m, 4 H), 1,05 (m, 4 H): m/z 720,3 (M+H)⁺

Preparación del ejemplo AZ

Esquema 42



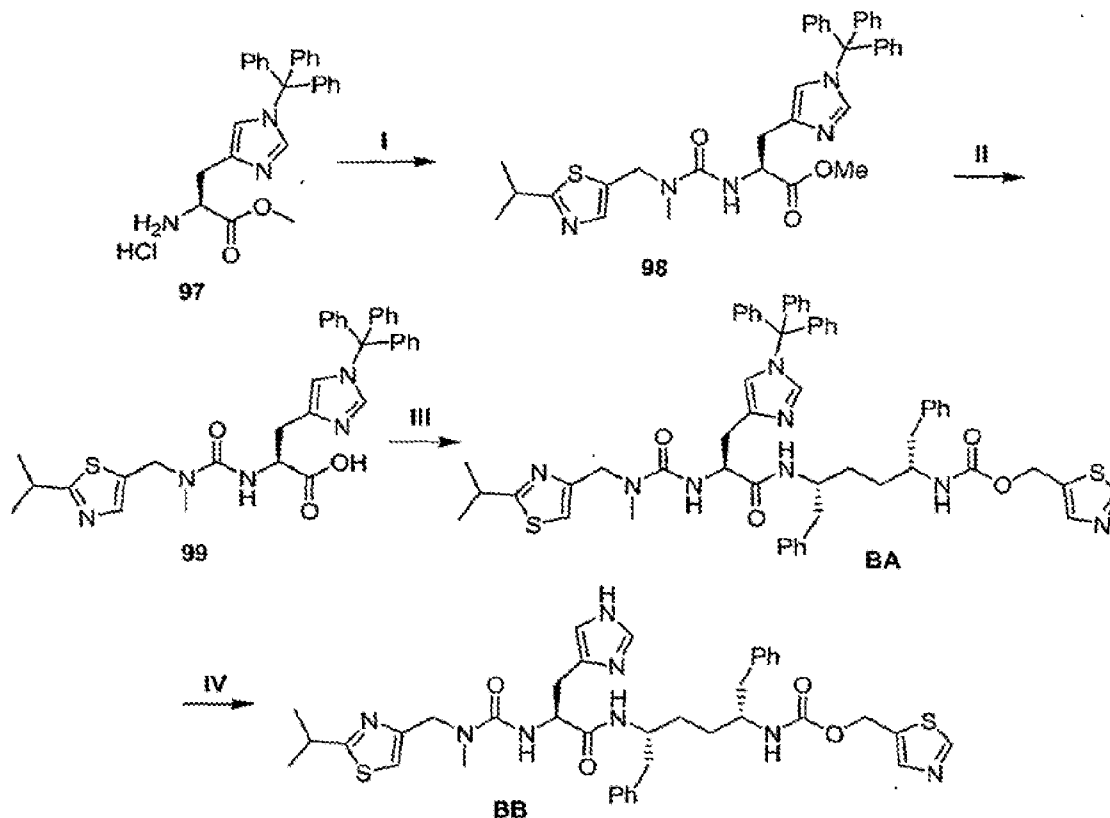
I. HOBT, EDC, DIPEA, THF

Ejemplo AZ

- 5 El compuesto **AZ** (61 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo C, excepto por que se usó el compuesto 87 en lugar del compuesto 7 y se usó el compuesto 79 en lugar del compuesto 8. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,77 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 6,23 (d, 1 H), 5,28 - 5,24 (m, 2 H), 4,85 (d, 1 H), 4,71 - 4,57 (m, 2 H), 4,08 - 4,03 (m, 1 H), 3,78 (s a, 1 H), 3,51 (s a, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,33 (s a, 1 H), 2,13 - 2,06 (m, 1 H), 1,49 - 1,33 (m, 8 H), 0,93 - 0,80 (m, 12 H): m/z 539,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Preparación de los ejemplos BA y BB

Esquema 43



I. a. $\text{CDI}/\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Compuesto 9; II.a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
 III. Comp. 8/EDC/HOBT, IPEA, THF; IV. Et_3SiH , TFA

Compuesto 97

El compuesto 97 es facilitado a nivel comercial por TCI, y se usó tal como se recibió.

Compuesto 98

A una solución agitada del compuesto 97 (1 g, 2,2 mmol) y diisopropiletilamina (1,6 ml, 8,9 mmol) en diclorometano (26 ml) se añadió CDI (362 mg, 2,2 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió el compuesto 9, y la mezcla se agitó durante 12 horas más. La concentración y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (0 - 8 %: MeOH/DCM) dio el compuesto 98 (1,2 g). m/z 608,1 (M+H)⁺

Compuesto 99

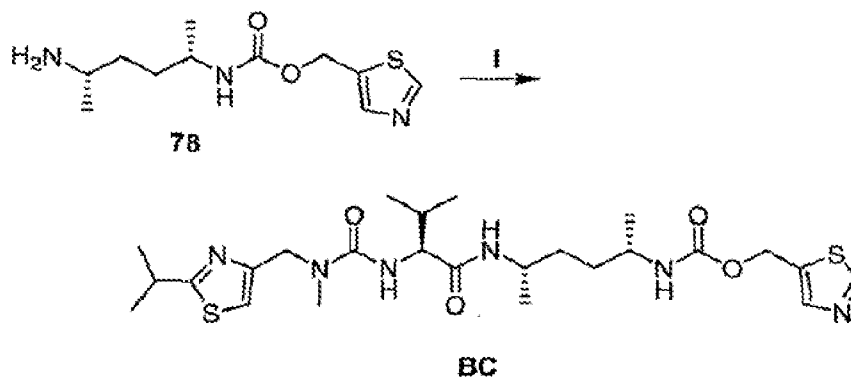
El compuesto 99 (1,2 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se usa para preparar el compuesto 67, con la excepción de que se usó el compuesto 98 en lugar del compuesto 66. m/z 592,2 (M-H)⁻

Ejemplo BA

El ejemplo BA (111 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo C, excepto por que se usó el compuesto 99 en lugar del compuesto 7. m/z 986,1 (M+H)⁺

Ejemplo BB

A una solución agitada del ejemplo BA (111 mg, 0,113 mmol) y TFA (1,4 ml) se añadió Et₃SiH (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos, a continuación se concentró y se repartió con EtOAc y NaHCO₃ sat., seguido de la extracción con EtOAc (2 x) y el secado sobre Na₂SO₄. La concentración y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (0 - 15 %: MeOH/DCM) dio el ejemplo BB (50 mg). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,22 - 7,12 (m, 9 H), 6,99 - 6,96 (m, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 6,71 (m, 2 H), 5,51 (s a, 1 H), 5,17 (m, 2 H), 4,57 - 4,52 (m, 1 H), 4,39 - 4,35 (m, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 3,74 (br s 1 H), 3,28 - 3,19 (m, 1 H), 3,09 - 2,76 (m, 6 H), 3,65 - 2,58 (m, 3 H), 1,49 (m, 2 H), 1,36 - 1,20 (m, 8 H); m/z 743,2 (M+H)⁺

Preparación del ejemplo BC**Esquema 44**

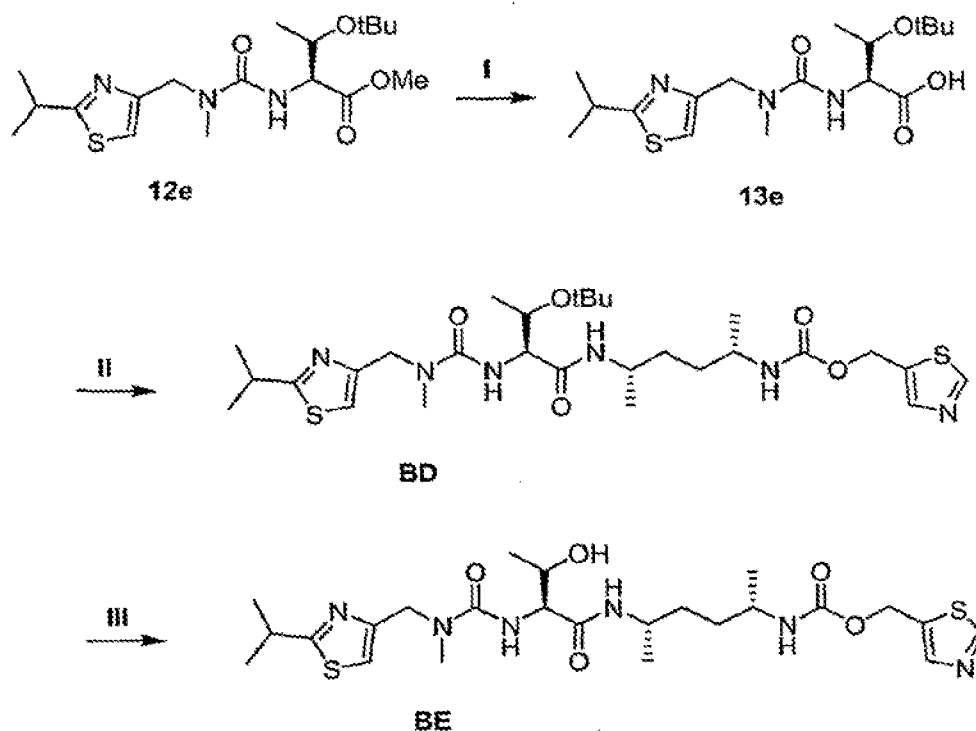
I. HOBT, EDC, DIPEA, THF, Comp. 29

Ejemplo BC

El ejemplo BC (95 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo C, excepto por que se usó el compuesto 29 en lugar del compuesto 7, y se usó el compuesto 78 en lugar del compuesto 8. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,28 (d, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 5,26 - 5,21 (m, 3 H), 4,47 - 4,30 (m, 2 H), 4,11 - 4,00 (m, 1 H), 3,91 (s a, 1 H), 3,59 (s a, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 2,97 - 2,90 (m, 3 H), 2,26 - 2,19 (m, 1 H), 1,39 - 1,24 (m, 10 H), 1,09 - 1,01 (m, 6 H), 0,94 - 0,86 (m, 6 H); m/z 553,1 (M+H)⁺

Preparación de los ejemplos BD y BE

Esquema 45



I. LiOH, THF/H₂O; II. Comp. 78, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 III. a. TFA puro; b. NaOH, THF, H₂O

Ejemplo BD

- 5 El ejemplo **BD** (148 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **C**, excepto por que se usó el compuesto **13e** en lugar del compuesto **7**, y se usó el compuesto **78** en lugar de la amina **8**. m/z 611,1 (M+H)⁺

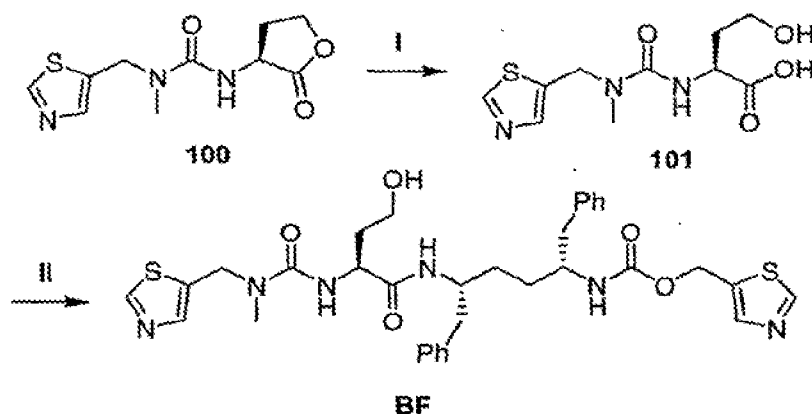
Ejemplo BE

- 10 El ejemplo **BD** (148 mg, 0,242 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se dejó agitar a 25 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con THF (3 ml) y se añadió NaOH acuoso 2 N hasta pH 10. La mezcla se dejó en agitación durante 20 min y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó.
- 15 La purificación por cromatografía ultrarrápida (0 - 10 % de MeOH/CH₂Cl₂) dio el ejemplo **BE** (109 mg). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 6,97 - 6,94 (d, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,32 (s a, 1 H), 5,26 - 5,22 (m, 2 H), 5,12 (d, 1 H), 4,51 - 4,39 (m, 3 H), 4,25 - 4,22 (m, 2 H), 3,87 (s a, 1 H), 3,62 (s a, 1 H), 3,27 - 3,18 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 1,41 - 1,31 (m, 10 H), 1,13 - 1,00 (m, 9 H). m/z: 555,1 (M+H)⁺.

20

Preparación del ejemplo BF

Esquema 46



I. LiOH, THF/H₂O; II. Comp. 8, HOBT,
EDC, DIPEA, THF

Compuesto 100

- 5 El compuesto **100** se preparó usando el mismo método que se usa para preparar el compuesto **122**, excepto por que se reemplazó el compuesto 9 por el compuesto 68 (véase el Esquema 70).

Compuesto 101

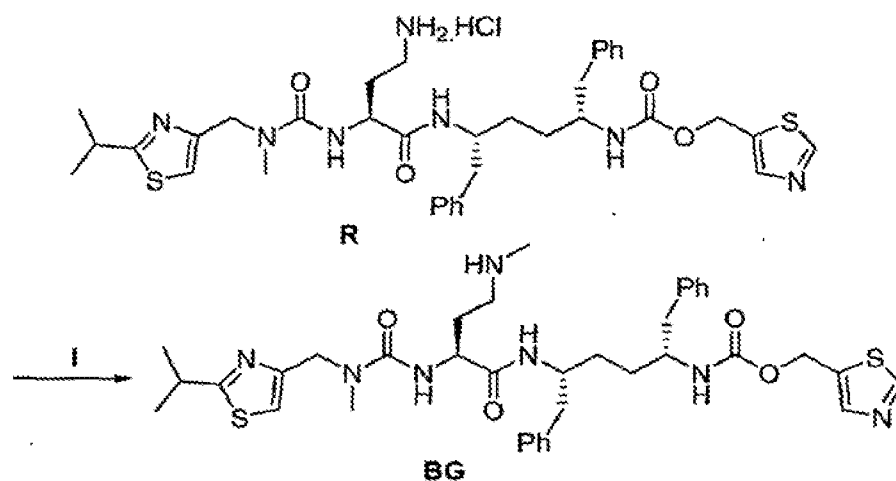
- 10 El compuesto 100 (108 mg, 0,423 mmol) se disolvió en THF (2 ml), a continuación se añadieron 847 µl de LiOH 1 M/H₂O. Después de agitar durante una noche, se añadieron 843 µl de HCl 1 N. La concentración dio el compuesto **101**.

Ejemplo BF

- 15 El ejemplo **BF** (24 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **C**, excepto por que se usó el compuesto **101** en lugar del compuesto 7. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,77 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,27 - 7,10 (m, 10 H), 6,55 - 6,52 (d, 1 H), 5,84 (d, 1 H), 5,21 - 5,19 (m, 3 H), 4,77 - 4,53 (m, 2 H), 4,39 (s a, 1 H), 4,11 - 3,99 (m, 2 H), 3,81 (s a, 1 H), 3,58 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,81 - 1,72 (m, 5 H), 2,04 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,66 - 1,37 (m, 6 H): m/z 665,2 (M+H)⁺

Preparación del ejemplo BG

Esquema 47



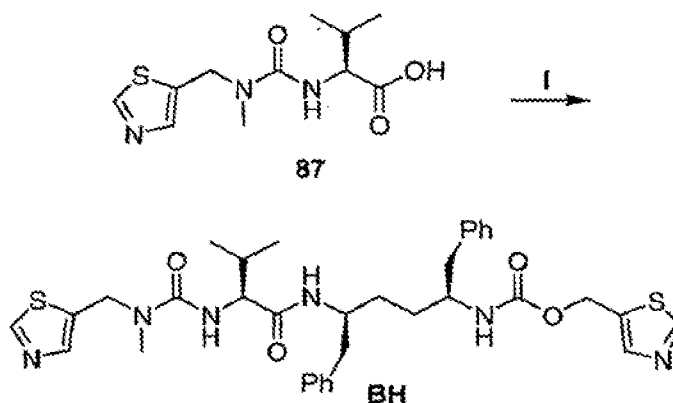
I. Etiltrifluoroacetato, MeI, Cs₂CO₃,
THF

Ejemplo BG

El ejemplo **R** (102 mg, 0,137 mmol) se disolvió en THF (2 ml), a continuación se añadieron 2 ml de etiltrifluoroacetato. A continuación se añadieron 1,3 equiv. de MeI y Cs₂CO₃ en exceso. Después de agitar durante 1 día, la mezcla se repartió con EtOAc y Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2 x), y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación por cromatografía ultrarrápida (0 - 20 % de Me-OH/CH₂Cl₂) dio el ejemplo **BG** (6,5 mg). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,94 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,30 - 7,10 (m, 10 H), 5,29, 5,17 (d 2 H), 4,72 (s, 3 H), 4,29 (m, 1 H), 4,15 (s a, 1 H), 3,83 (s a, 1 H), 3,61 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,93 (m, 2 H), 2,82 - 2,70 (m, 4 H), 2,68 - 2,58 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,05 (m, 2 H), 1,70 - 1,40 (m, 10 H). m/z: 720,2 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo BH

Esquema 48



I. amina **59**, HOBT, EDC, DIPEA, THF

Ejemplo BH

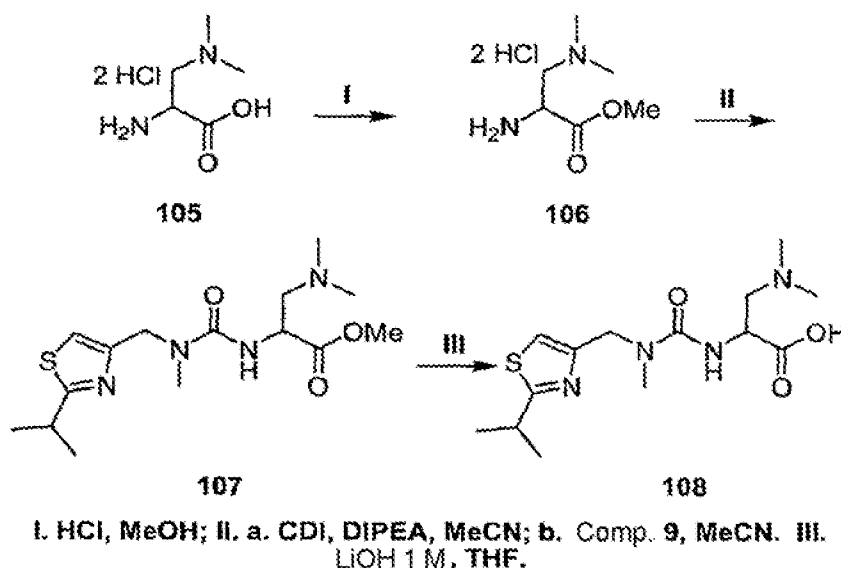
El ejemplo **BH** (78 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo C, excepto por que se usó el compuesto **87** en lugar del compuesto 7, y se usó el compuesto **46** en lugar del compuesto 8. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,73 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,18 - 7,09 (m, 10 H), 6,26 (m, 1 H), 5,76 (m, 1 H), 5,22 - 5,18 (m, 4 H), 4,71 - 4,65 (d, 1 H), 4,46 - 4,40 (d, 1 H), 4,11 - 4,04 (m, 2 H), 3,81 (s a, 1 H), 3,14 (s a, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,76 - 2,52 (m, 4 H), 1,88 (m, 1 H), 1,51 - 1,37 (m, 2 H), 0,73 - 0,69 (m, 6 H) m/z 663,2 (M+H)⁺

capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 sat. hasta que el pH de los lavados fue \sim pH 8. Un lavado de salmuera (30 ml) fue seguido del secado sobre MgSO_4 anhidro. A continuación de la concentración al vacío, el residuo se purificó sobre SiO_2 (0 - 65 % de EtOAc/hex) para proporcionar 0,340 g (20 %) del compuesto **103** como un sólido amorfo de color blanco (m/z 314,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Compuesto 104

El compuesto **103** (1,1 mmol) se diluyó en THF (5 ml) y se trató con LiOH 1 M recién preparado (2,2 mmol). La reacción bifásica se agitó vigorosamente durante 2 h antes de inactivarse con HCl 1 M (3 mmol). La reacción se extrajo con EtOAc (5 X 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 0,282 g (86 %) del compuesto **104** como un polvo amorfo de color blanco que se usó con purificación adicional RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,06 (s, 1 H); 4,37 (s, 1 H); 3,28 (p, $J = 6,9$ Hz, 1 H); 3,00 (s, 3 H); 1,62 (s, 6 H); 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H).

Esquema 51



Compuesto 105

El compuesto 105 es facilitado a nivel comercial por Aldrich Chemical Co., y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 106

El compuesto racémico 105 (12,2 mmol) se diluyó en MeOH (100 ml). Se añadió una solución de HCl/dioxano (4 M, 25 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío para producir 2,60 g (97 %) del compuesto **106** como una mezcla racémica. El sólido espumoso de color blanco se usó sin purificación adicional (m/z 147,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Compuesto 107

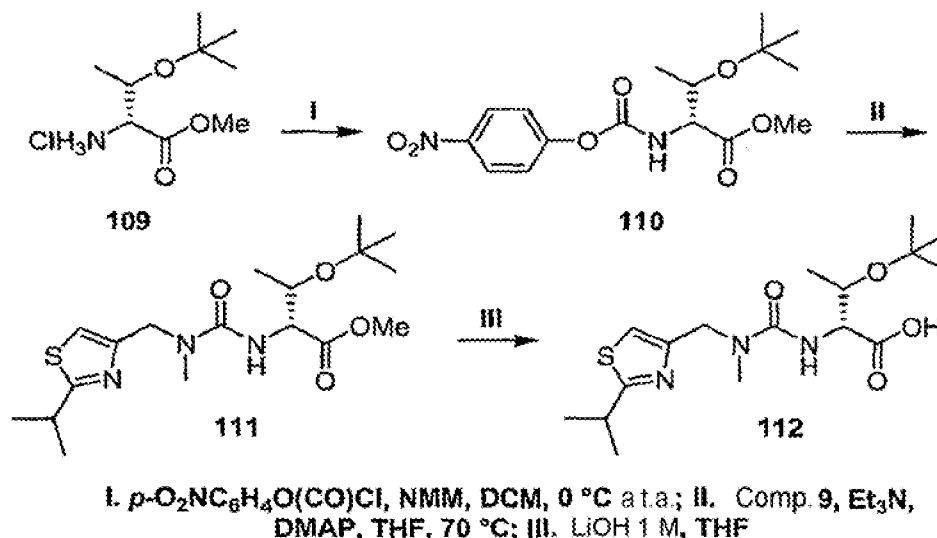
El compuesto **106** (5 mmol) se diluyó en MeCN (65 ml) y se trató con DIPEA (25 mmol). La solución resultante se añadió lentamente mediante un embudo de adición a una solución de CDI (5 mmol) en MeCN (30 ml) y se dejó madurar durante una noche. El compuesto **9** (5 mmol) y DIPEA (3 mmol) se añadieron a la solución de reacción que se dejó madurar durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y Na_2CO_3 sat. (30 ml de cada uno). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. A continuación de la concentración al vacío, la purificación por cromatografía en columna sobre SiO_2 (0 - 10 % de MeOH/DCM) proporcionó 0,36 g (21 %) del compuesto racémico 107 en forma de un aceite de color amarillo (m/z 343,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Compuesto 108

El compuesto 107 (1,05 mmol) se recogió en THF (5 ml) y se trató con una solución de LiOH 1 M recién preparada (2,1 mmol). La solución se agitó vigorosamente durante 2 h y se inactivó con HCl 1 M (2,1 mmol). Los compuestos volátiles se retiraron al vacío, y el aceite resultante se destiló de forma azeotrópica con tolueno hasta que un rendimiento cuantitativo del compuesto racémico 107 se produjo como un sólido amorfo de color blanco que se usó

sin purificación adicional (m/z 329,1 ($M+H$)⁺).

Esquema 52



5 Compuesto 109

El compuesto **109** es facilitado a nivel comercial por Bachem, y se usó tal como se recibió.

10 Compuesto 110

El compuesto **109** (4,1 mmol) se diluyó en DCM (5 ml) y se trató con N-metilmorfolina (8,2 mmol). Esta solución se añadió lentamente a una solución en DCM (5 ml) de cloroformato de 4-nitrofenilo (4,1 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y Na_2CO_3 sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml) antes de secarse sobre Na_2SO_4 anhidro. A continuación de la concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (0 - 25 % de EtOAc/Hex) para producir 0,75 g (51 %) del compuesto **110** como un sólido amorfo de color blanco (m/z 354,8 ($M+H$)⁺).

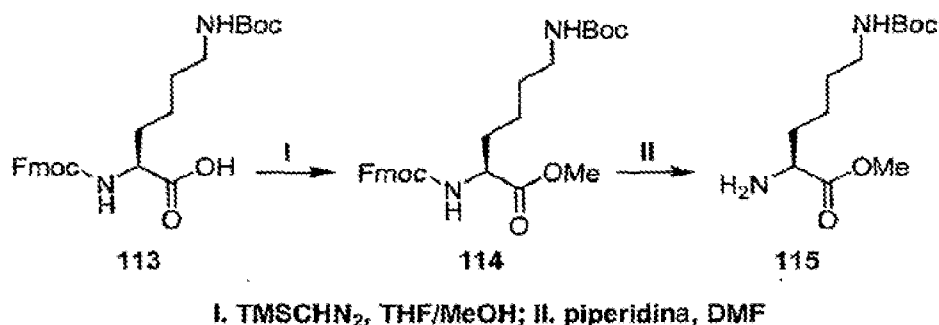
20 Compuesto 111

El compuesto **110** (1,1 mmol) se diluyó en THF (3,5 ml). El compuesto **9** (1,4 mmol) se diluyó en THF (3 ml), se trató con Et_3N (2,8 mmol) y se transfirió a la solución de reacción. Se añadió DMAP (0,11 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (10 ml) y Na_2CO_3 sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2CO_3 sat., H_2O y salmuera (15 ml de cada uno). Después del secado sobre MgSO_4 anhidro, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (0 - 50 % de EA/hex) para producir 0,346 g (82 %) del compuesto **111** (m/z 386,0 ($M+H$)⁺).

30 Compuesto 112

El compuesto **111** (0,88 mmol) se recogió en THF (4 ml) y se trató con LiOH 1 M recién preparado (1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 h y se inactivó con HCl 1 M (2,5 mmol). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración al vacío produjo 0,300 g (92 %) del compuesto **112** como una película incolora que se usó sin purificación adicional (m/z 372,0 ($M+H$)⁺).

Esquema 53

Compuesto 113

- 5 El compuesto **113** es facilitado a nivel comercial por Chem Impex, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 114

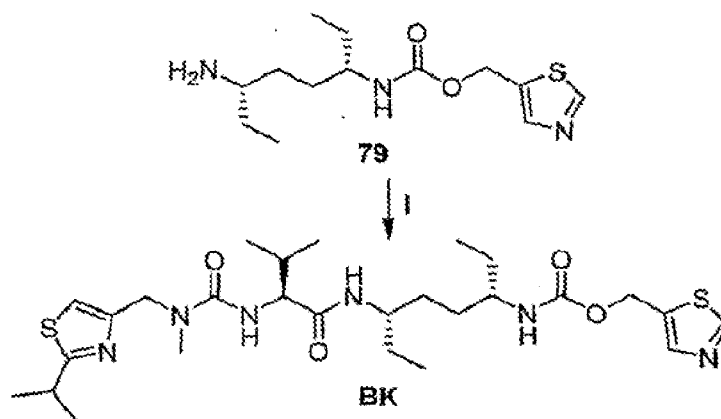
- 10 El compuesto **113** (3,2 mmol) se diluyó en THF (15 ml). Se añadió lentamente TMSCHN₂ (3,2 mmol), seguido de MeOH (5 ml). La solución se volvió incolora con rapidez, y se observó una fuerte evolución de gas. Después de la maduración durante una noche, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (0 - 50 % de EtOAc/hex) para producir 0,805 g (52 %) del compuesto **114** (*m/z* 505,2 (M+Na)⁺).

Compuesto 115

- 15 El compuesto **114** (1,7 mmol) se diluyó en DMF (4 ml) y se añadió piperidina (1 ml). Después de 30 min, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (0 - 5 % de MeOH/DCM) para proporcionar 0,414 (94 %) del compuesto **115** como un sólido amorfo de color blanco (*m/z* 261,0 (M+H)⁺).

Preparación del ejemplo BK

Esquema 54

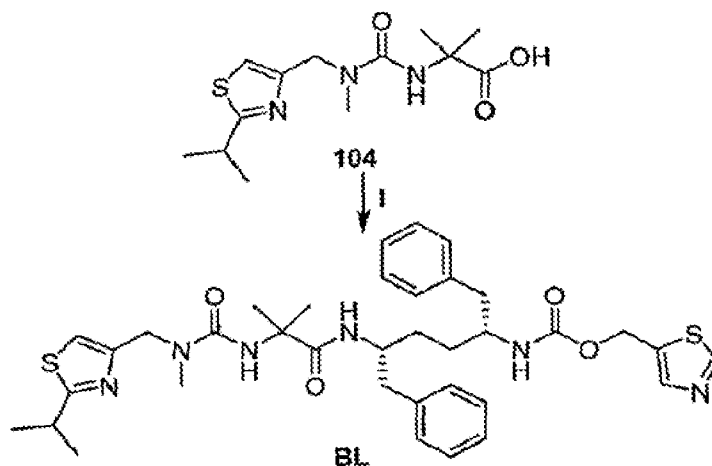
**I. Comp. 29/EDC/HOBt/DIPEA/THF.**Compuesto BK

- 30 El compuesto **79** (0,70 mmol) y el compuesto **29** (0,91 mmol) se combinaron en THF (7 ml). Se añadieron HOBt (0,91 mmol), DIPEA (1,05 mmol) y EDC (0,91 mmol) de forma consecutiva a temperatura ambiente y la reacción se dejó madurar durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en CHCl₃/IPA 3/1 y Na₂CO₃ sat. (15 ml de cada uno). La capa acuosa se extrajo con CHCl₃/IPA 3/1 (3 X 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na₂CO₃ sat., agua y salmuera (15 ml de cada uno). A continuación del secado sobre MgSO₄ anhidro, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (0 - 10 % de MeOH/DCM) para producir 8,5 mg (2 %) del compuesto **BK** *m/z* 581,2 (M+H)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,91 (s, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 7,15 (s, 1 H); 6,52 - 6,0 (m a, 2 H); 5,26 (s, 2 H); 5,18 (d a,

$J = 8,1$ Hz, 1 H); 4,55 (s, 2 H); 4,06 (s a, 1 H); 3,79 (s a, 1 H); 3,48 (m, 2 H); 3,09 (s, 3 H, rotámero secundario); 3,01 (s, 3 H, rotámero principal); 2,34 (m, 1 H); 1,60 - 1,30 (m, 8 H); 1,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H); 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H); 0,86 (m, 6 H).

5 Preparación del ejemplo BL

Esquema 55



I. Comp. **8**/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

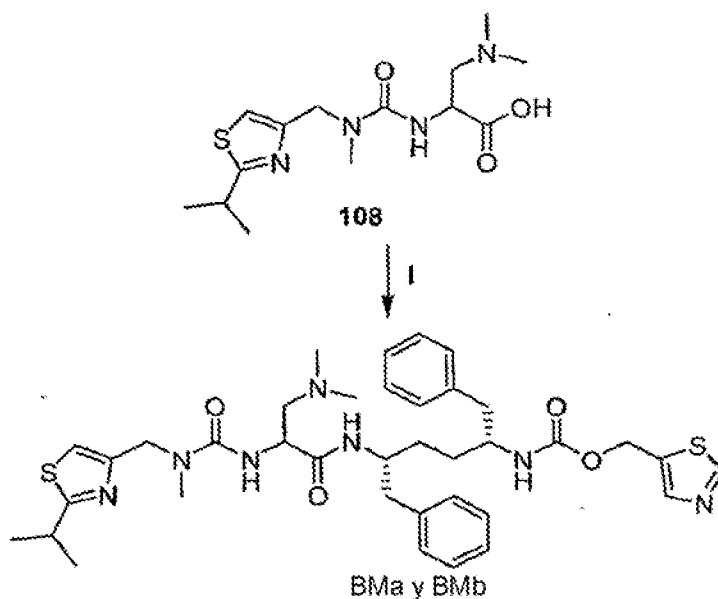
10

Ejemplo BL

El ejemplo **BL** se preparó de una forma similar a la del ejemplo **BK** usando el compuesto **104** (0,26 mmol) y el compuesto **8** (0,29 mmol) para producir 0,087 g (64 %) del ejemplo **BL** como un sólido amorfo de color blanco m/z 691,3 ($M+H$)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,30 - 7,10 (m, 11 H); 7,06 (s, 1 H); 6,54 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H); 5,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 5,22 (s, 1 H); 5,07 (m, 1 H); 4,45 (AB d, $J = 16,5$ Hz, 1 H); 4,37 (AB d, $J = 15,6$ Hz, 1 H); 4,07 (m, 1 H); 3,68 (m, 1 H); 3,40 (m, 1 H); 3,06 (s, 3 H, rotámero secundario); 2,89 (s, 3 H, rotámero principal); 2,90 - 2,54 (m, 4 H); 1,60 - 1,25 (m, 16 H).

20 Preparación del ejemplo BMa y BMb

Esquema 56



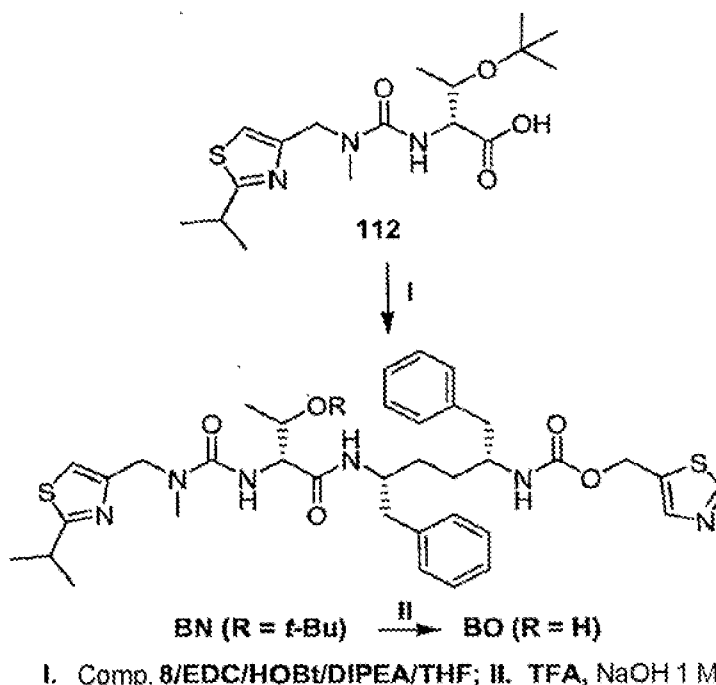
I. Comp. **8**/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

Ejemplos BMa y BMb

Los ejemplos BMa y BMb se prepararon de una forma similar a la del compuesto **BK** usando el compuesto racémico 108 (0,36 mmol) y el compuesto 8 (0,28 mmol). Los productos enantioméricos se separaron por HPLC preparatoria (Chiralcel OD-H (250 X 4,6 mm, 70 : 30 Heptano/IPA, 30 min) para producir 0,008 g (4 %) del enantiómero **BMa** (HPLC R_T = 11,71 min) m/z 720,3 (M+H)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,73 (s, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 7,41 (s a, 1 H); 7,30 - 7,00 (m, 11 H); 6,94 (s, 1 H); 5,40 (s a, 1 H); 5,18 (s a, 2 H); 4,56 (AB d, J = 15 Hz, 1 H); 4,48 (AB d, J = 16 Hz, 1 H); 4,39 (s a, 1 H); 4,05 (s a, 1 H); 3,73 (s a, 1 H); 3,25 (s, 3 H, rotámero secundario); 3,23 (m, 1 H); 2,98 (s, 3 H, rotámero principal); 2,82 - 2,30 (m, 10 H); 1,60 - 1,20 (m, 6 H); 1,32 (d, J = 7 Hz, 6 H) y 0,010 g (5 %) del enantiómero **BMb** (HPLC R_T = 15,41 min). (m/z 720,3 (M+H)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,78 (s, 1 H); 7,83 (s, 1 H); 7,38 (d a, J = 8 Hz, 1 H); 7,30 - 7,7,05 (m, 11 H); 7,02 (s, 1 H); 5,52 (d, J = 9 Hz, 1 H); 5,25 (AB d, J = 13 Hz, 1 H); 5,21 (AB d, J = 13 Hz, 1 H); 4,85 - 4,62 (m, 2 H); 4,44 (d, J = 16 Hz, 1 H); 3,99 (s a, 1 H); 3,78 (s a, 1 H); 3,37 (s a, 3 H, rotámero secundario); 3,26 (m, 1 H); 3,07 (s, 3 H, rotámero principal); 2,77 (s, 6 H); 2,86 - 2,60 (m, 4 H); 1,6 - 1,3 (m, 6 H); 1,35 (d, J = 7 Hz, 6 H).

Preparación de los ejemplos BN y BO

Esquema 57



Ejemplo BP

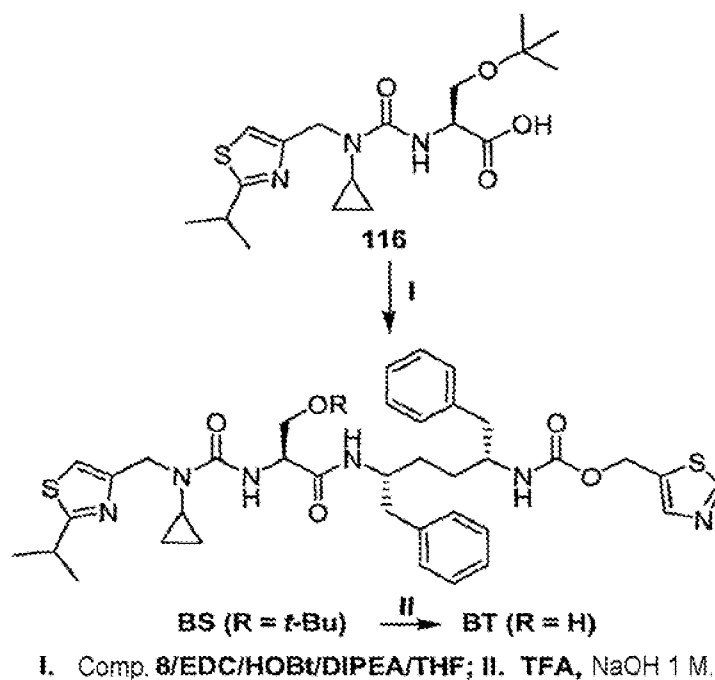
El ejemplo **BN** se preparó de una forma similar a la del ejemplo **BK** usando el compuesto **112** (0,78 mmol) y el compuesto 8 (0,60 mmol) para producir 0,227 g (50 %) del compuesto **BN** como una película incolora. (m/z 763,3 (M+H)⁺).

Ejemplo BO

El ejemplo **BO** se preparó de una forma similar a la del ejemplo **AM** usando el ejemplo **BN** (0,29 mmol) para producir 0,149 g (72 %) del ejemplo **BO** como un sólido amorfo de color blanco. (m/z 707,3 (M+H)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,26 - 7,03 (m, 11 H); 6,99 (s, 1 H); 6,69 (d, J = 9,6, 1 H); 6,42 (s a, 1 H); 5,47 (d a, J = 8,7 Hz, 1 H); 5,27 (AB d, J = 13 Hz, 1 H); 5,22 (AB d, J = 13 Hz, 1 H); 4,55 (AB d, J = 16 Hz, 1 H); 4,43 (AB d, J = 16 Hz, 1 H); 4,18 (m, 1 H); 4,00 (m, 2 H); 3,72 (s a, 1 H); 2,25 (m, 1 H); 2,99 (s, 3 H); 2,84 - 2,60 (m, 3 H); 2,54 - 2,42 (m, 1 H); 1,64 - 1,12 (m, 4 H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6 H); 1,11 (d, J = 6 Hz, 3 H).

Preparación de los ejemplos BS y BT

Esquema 59



Compuesto 116

- 5 El compuesto **116** se preparó de una forma similar a la del compuesto **75** usando el compuesto **4** (0,76 mmol) y el compuesto **47** (0,64 mmol) para producir 0,218 g (90 %) del compuesto **116** en forma de un sólido espumoso de color blanco (m/z 384,1 ($M+H$)⁺).

Ejemplo BS

- 10 El ejemplo **BS** se preparó de una forma similar a la del ejemplo **BK** usando el compuesto **116** (0,28 mmol) y el compuesto **8** (0,25 mmol) para producir 0,139 g (72 %) del ejemplo **BS** como una película incolora (m/z 775,3 ($M+H$)⁺).

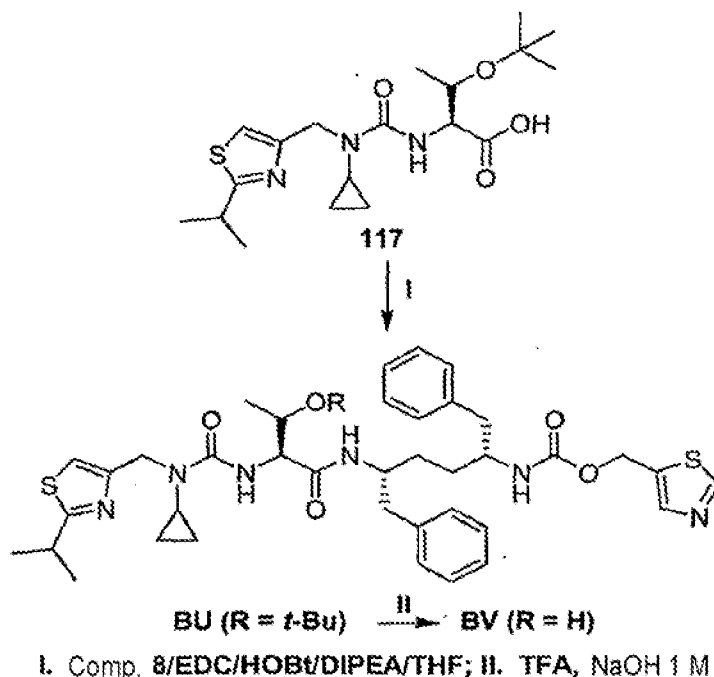
Ejemplo BT

- 15 El ejemplo **BT** se preparó de una forma similar a la del ejemplo **AM** usando el ejemplo **BU** (0,18 mmol) para producir 0,080 g (62 %) del ejemplo **BT** como un sólido amorfo de color blanco. m/z 719,3 ($M+H$)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (s, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,27 - 7,0 (m, 10 H); 6,98 - 6,82 (m, 1 H); 6,85 (s, 1 H); 6,44 (s a, 1 H); 5,30 (s, 2 H, rotámero secundario); 5,22 (s, 2 H, rotámero principal); 5,04 (s a, 1 H); 4,62 (AB d, J = 15 Hz, 1 H); 4,54 (AB d, J = 15 Hz, 1 H); 4,27 (s a, 1 H); 4,11 (s a, 1 H); 3,97 (d a, J = 10 Hz, 1 H); 3,82, br s, 1 H); 3,57 (s a, 1 H); 3,40 - 3,10 (m, 2 H); 2,80 - 2,60 (m, 4 H); 2,55 (m, 1 H); 1,54 (m, 2 H); 1,46 - 1,30 (m, 2 H); 1,35 (d, J = 7 Hz, 6 H); 0,94 - 0,72 (m, 4 H).

25

Preparación de los ejemplos BU y BV

Esquema 60



Compuesto 117

- 5 El compuesto **117** se preparó de una forma similar a la del compuesto **13d** excepto por que se usaron el compuesto **4** (1,5 mmol) y el enantiómero L del compuesto **10d** (1,15 mmol) para producir en última instancia 0,328 g (88 %) del compuesto **190** en forma de un sólido espumoso de color blanco (m/z 398,1 ($M+H$)⁺).

Ejemplo BU

- 10 El ejemplo BU se preparó de una forma similar a la del ejemplo AL usando el compuesto **117** (0,33 mmol) y el compuesto **8** (0,30 mmol) para producir 0,196 g (84 %) del ejemplo BU como un sólido amorfo de color blanco (m/z 789,3 ($M+H$)⁺).

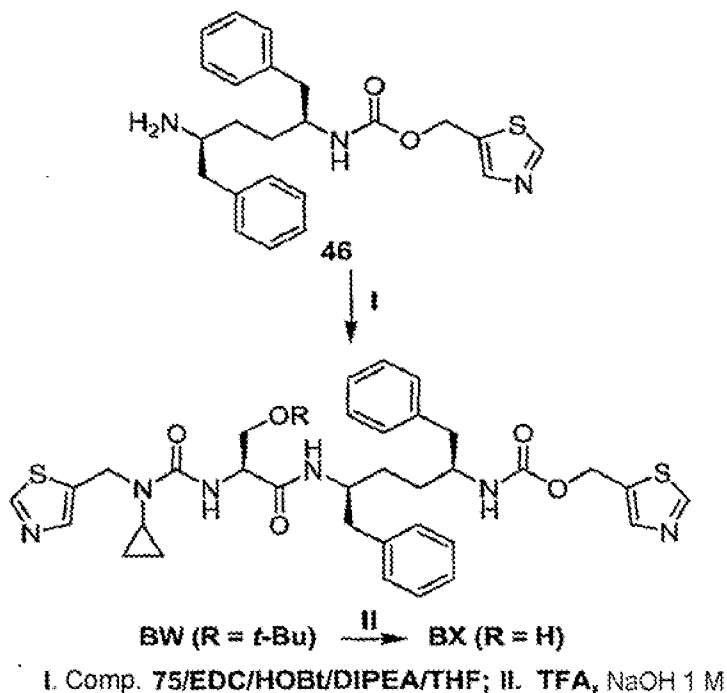
Ejemplo BV

- 15 El ejemplo BV se preparó de una forma similar a la del ejemplo AM usando el ejemplo BU (0,29 mmol) para producir 0,140 g (77 %) del ejemplo BV como un sólido amorfo de color blanco. m/z 733,3 ($M+H$)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,80 (s, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,27 - 7,10 (m, 10 H); 6,70 - 6,10 (m, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 6,20 (d a, J = 7 Hz, 1 H); 5,24 (s, 2 H); 4,81 (d a, J = 7 Hz, 1 H); 4,82 (s, 2 H); 4,34 (d a, J = 7 Hz, 1 H); 4,16 (s a, 1 H); 4,07 (d a, J = 6 Hz, 1 H); 3,86 (s a, 1 H); 3,38 (s a, 1 H); 2,69 (m, 6 H); 1,62 - 1,50 (m, 2 H); 1,50 - 1,34 (m, 2 H); 1,38 (m, 6 H); 1,13 (d, J = 6 Hz, 3 H); 0,98 - 0,76 (m, 4 H).

25

Preparación de los ejemplos BW y BX

Esquema 61

Ejemplo BW

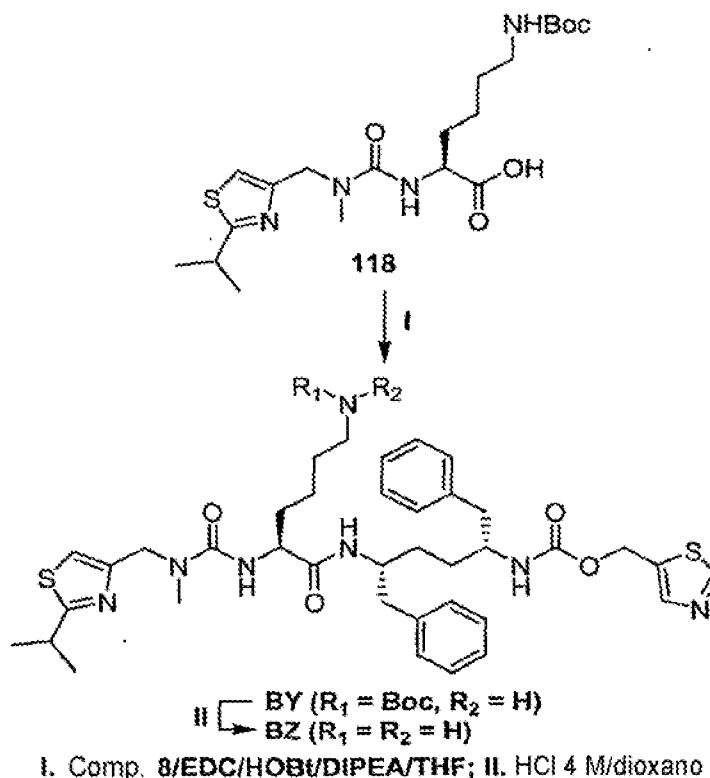
- 5 El ejemplo **BW** se preparó de una forma similar a la del ejemplo BK usando el compuesto 75 (0,27 mmol) y el compuesto 46 (0,24 mmol) para proporcionar 0,154 g (86 %) del ejemplo **BW** como un sólido amorfo de color blanco (m/z 733,3 ($M+H$)⁺).

Ejemplo BX

- 10 El ejemplo **BX** se preparó de una forma similar a la del ejemplo **AM** usando el ejemplo **BW** (0,21 mmol) para proporcionar 0,091 g (98 %) de la sal de TFA del ejemplo **BX** como un sólido amorfo de color blanco. m/z 677,5 ($M+H$)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,83 (s, 1 H); 8,77 (s, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,27 - 7,00 (m, 10 H); 6,62 (d, J = 9 Hz, 1 H); 6,44 (d, J = 6 Hz, 1 H); 5,35 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5,24 (s, 2 H); 4,69 (AB d, J = 15 Hz, 1 H); 4,62 (AB d, J = 16 Hz, 1 H); 4,14 (m a, 2 H); 3,96 - 3,78 (m, 2 H); 3,51 (dd, J = 11, 4,5 Hz, 1 H); 3,38 (s a, 1 H); 2,82 - 2,58 (m, 4 H); 2,41 (m, 1 H); 1,70 - 1,24 (m, 4 H); 1,20 - 0,88 (m, 2 H); 0,88 - 0,54 (m, 2 H).
- 15

Preparación de los ejemplos BY y BZ

Esquema 62



Compuesto 118

- 5 El compuesto **118** se preparó de una forma similar a la del compuesto 104 excepto por que se usó el compuesto 115 (0,40 mmol) en lugar del compuesto 102, que se hizo reaccionar con el compuesto 9 (0,48 mmol) para proporcionar en última instancia 0,075 g (89 %) del compuesto **118** en forma de un sólido espumoso de color blanco (m/z 443,4 ($M+H$)⁺).

10 Ejemplo BY

El ejemplo **BY** se preparó de una forma similar a la del ejemplo **BM** usando el compuesto **118** (0,17 mmol) y el compuesto 8 (0,15 mmol) para producir 0,079 g (62 %) del ejemplo **BY** como un sólido amorfo de color blanco (m/z 834,3 ($M+H$)⁺).

15

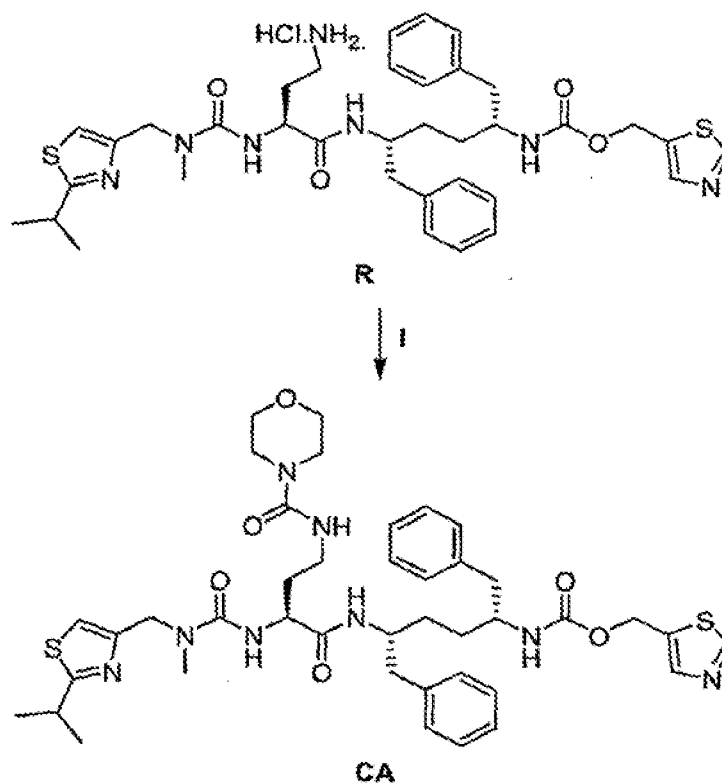
Ejemplo BZ

El ejemplo **BZ** se preparó de una forma similar a la del ejemplo **BQ** usando el ejemplo **BY** (0,095 mmol) para proporcionar 0,082 g (99 %) de la sal HCl del ejemplo **BZ** como un sólido amorfo de color blanco m/z 734,2 ($M+H$)⁺; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): 8,08 (s, 1 H); 7,86 (m a, 3 H); 7,58 (d, $J = 9$ Hz, 1 H); 7,25 - 7,00 (m, 11 H); 6,32 (s a, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 4,99 (m a, 4 H); 4,48 (AB d, $J = 15$ Hz, 1 H); 4,43 (AB d, $J = 15$ Hz, 1 H); 4,02 (m, 1 H); 3,89 (m, 1 H); 3,63 (m, 1 H); 3,22 (hep, $J = 7$ Hz, 1 H); 2,87 (s, 3 H); 2,76 - 2,56 (m, 4 H); 1,58 - 1,15 (m, 10 H); 1,29 (d, $J = 7$ Hz, 6 H).

25

Preparación del ejemplo CA

Esquema 63



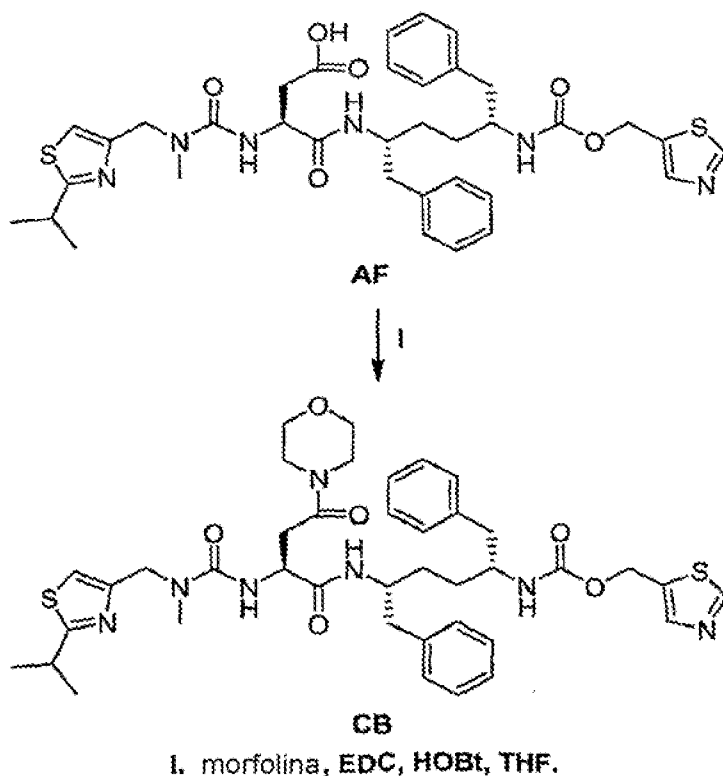
I. Cloruro de 4-morfolinacarbonilo, DIPEA, DCM

Ejemplo CA

- 5 El ejemplo **R** (0,11 mmol) se diluyó en DCM (1 ml) y se trató con cloruro de 4-morfolinacarbonilo (0,13 mmol) y DIPEA (0,16 mmol). Después de 2 h, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (0 - 20 % de MeOH/DCM) para dar 0,068 g (76 %) del ejemplo **CA** como un sólido amorfo de color blanco m/z 819,1 (M+H)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 7,27 - 7,07 (m, 12 H); 6,94 (s, 1 H); 6,26 (s a, 1 H); 5,73 (d, J = 8 Hz, 1 H); 5,28 (AB d, J = 13 Hz, 1 H); 5,22 (AB d, J = 13 Hz, 1 H); 4,50 (AB d, J = 16 Hz, 1 H); 4,44 (AB d, J = 16 Hz, 1 H); 4,17 (m, 1 H); 3,98 (s a, 1 H); 3,76 (s a, 1 H); 3,68 (s a, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,40 (m, 2 H); 3,32 (m, 4 H); 2,97 (s, 3 H); 2,87 (dd, J = 13, 5 Hz, 2 H); 2,73, (m, 2 H); 2,57 (m, 2 H); 1,79 (m, 2 H); 1,60 - 1,20 (m, 6 H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6 H).
- 10

Preparación del compuesto CB

Esquema 64

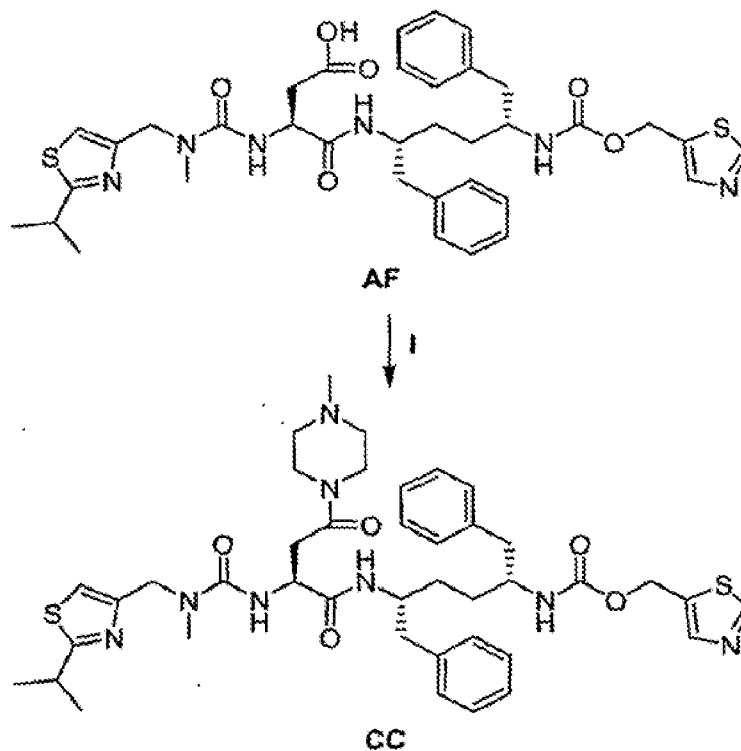


Ejemplo CB

- 5 El ejemplo **AF** (0,15 mmol) se diluyó en THF (1 ml) y se trató con morfolina (0,61 mmol), HOBT (0,18 mmol) y por último EDC (0,18 mmol). La mezcla de reacción se dejó madurar durante una noche. La mezcla de reacción a continuación se diluyó en EtOAc y Na₂CO₃ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por medio de una HPLC preparatoria para proporcionar 0,024 g (20 %) del ejemplo **CB** como un sólido amorfo de color blanco. *m/z* 790,4 (M+H)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,81 (s, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,27 - 7,10 (m, 10 H); 6,96 (s, 1 H); 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); 6,67 (s, 1 H); 5,36 (d, *J* = 9 Hz, 1 H); 5,27 (AB d, *J* = 13 Hz, 1 H); 5,20 (AB d, *J* = 13 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,51 (s, 2 H); 4,02 (m, 1 H); 3,80 - 3,30 (m, 10 H); 2,98 (s, 3 H); 2,90 - 2,45 (m, 6 H); 1,52 (m, 2 H); 1,39 (d, *J* = 7 Hz, 6 H); 1,32 (m, 2 H).
- 10

Preparación del compuesto CC

Esquema 65



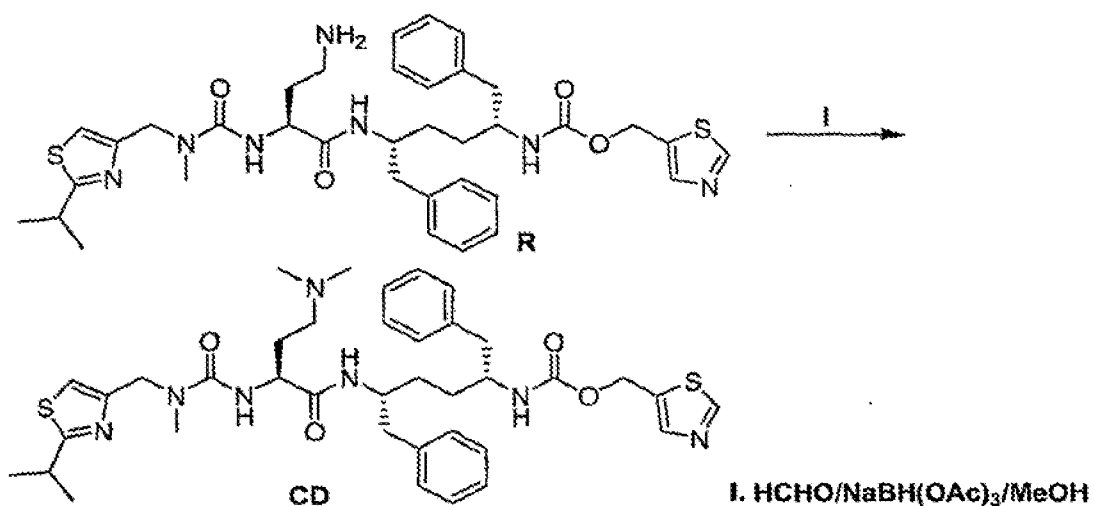
I. N-metilpiperazina, EDC, HOBT, DIPEA, THF.

Ejemplo CC

- 5 El ejemplo **CC** se preparó de una forma similar a la del ejemplo **CB** excepto por que se hizo reaccionar N-metilpiperazina (0,16 mmol) con el compuesto **AF** (0,10 mmol) en lugar de morfolina y se añadió DIPEA (0,19 mmol) para producir 0,009 g (11 %) del ejemplo **CC** como un sólido amorfo de color blanco m/z 803,4 ($M+H$)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,80 (s, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,27 - 7,10 (m, 11 H); 6,91 (s, 1 H); 6,78 (m, 2 H); 5,27 (AB d, J = 13 Hz, 1 H); 5,21 (AB d, J = 13 Hz, 1 H); 4,59 (m, 1 H); 4,49 (AB d, J = 16 Hz, 1 H); 4,44 (AB d, J = 16 Hz, 1 H); 4,01 (m, 1 H); 3,90 - 3,40 (m, 4 H); 3,27 (hep, J = 7 Hz, 1 H); 3,10 - 2,90 (m, 1 H); 2,97 (s, 3 H); 2,90 - 2,30 (m, 11 H); 1,60 - 1,25 (m, 6 H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6 H).
- 10

Preparación del ejemplo CD

Esquema 66

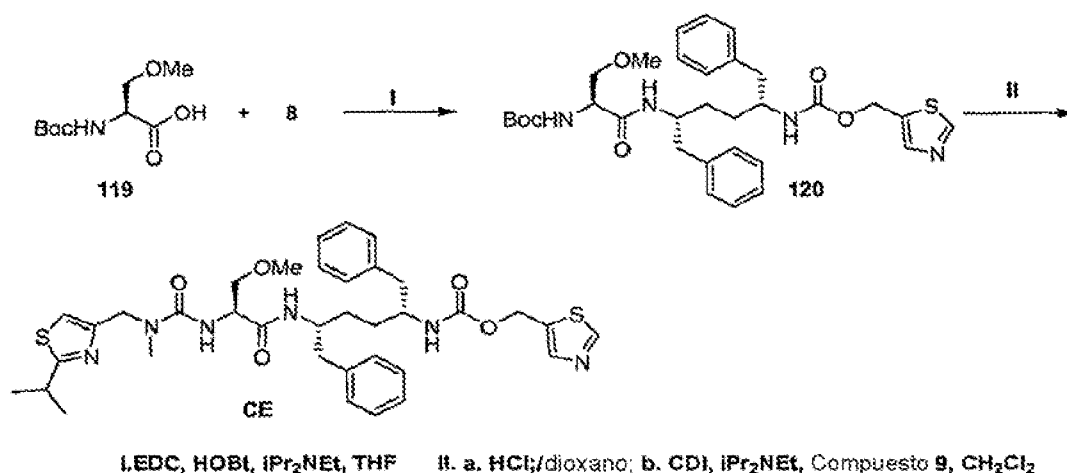


Ejemplo CD

A una solución del ejemplo **R** (30,5 mg, 0,043 mmol) en metanol (1,5 ml) se añadió formaldehído (1 ml, 37 % en H₂O). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió NaBH(OAc)₃ (49 mg, 0,23 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 h. La reacción se supervisó con CL/EM. Cuando la CL/EM indicó la ausencia del ejemplo **R** de material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y se filtró a través de un tapón de algodón. El producto en bruto a continuación se purificó a través de CombiFlash (10 % de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 29,7 mg del ejemplo **CD** RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 8,78 (s, 1 H); 7,83 (s, 1 H); 7,12 - 7,22 (m, 10 H); 6,85 (s, 1 H); 5,83 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 5,23 (d_{AB}, 2 H, J = 13,1 Hz); 4,49 (d_{AB}, 2 H, J = 16,5 Hz); 4,29 (m, 1 H); 4,15 (m, 1 H); 3,75 (m, 1 H); 3,30 (m, 1 H); 2,93 (s, 3 H); 2,87 (dd, 1 H, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 13,5 Hz); 2,72 (m, 2 H); 2,66 (dd, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 13,3 Hz); 2,47 (s a, 1 H); 2,36 (s a, 1 H); 2,23 (s, 6 H); 1,91 (m, 2 H); 1,56 (m, 2 H); 1,40 (m, 2 H); 1,40 (d, 6 H, J = 6,8 Hz). m/z 734 (M+H)⁺; 756 (M+Na)⁺;

Preparación del ejemplo CE

Esquema 67

Compuesto 119

El compuesto **119** es facilitado a nivel comercial por Aldrich, y se usó tal como se recibió.

Compuesto 120

Una mezcla del compuesto **119** (200 mg, 0,91 mmol), el compuesto **8** (373,7 mg, 0,91 mmol), EDC (212 mg, 1,37 mmol), HOBT (160,3 mg, 1,19 mmol) e iPr₂NEt (794,7 µl, 4,56 mmol) en THF se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. La mezcla a continuación se evaporó hasta dar un pequeño volumen y se purificó por CombiFlash (eluyendo con de 1 a 10 % de MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones que contenían los compuestos objetivo se recogieron y volvieron a purificarse por CombiFlash (40 - 100 % de EtOAc/hexanos) para dar 449 mg del compuesto **120** en forma de un aceite. (m/z 611,0 (M+H)⁺).

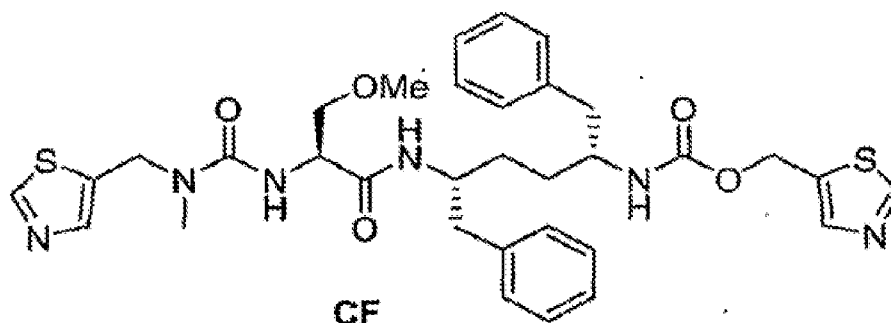
Ejemplo CE

El compuesto **120** (449 mg, 0,74 mmol) se trató con HCl/dioxano (3 ml). La mezcla resultante se evaporó a sequedad y se liofilizó para proporcionar 373,6 mg de un sólido de color blanco.

A una solución del compuesto de color blanco anterior (52,5 mg, 0,096 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió el compuesto **9** (19,8 mg, 0,096 mmol), CDI (15,6 mg, 0,096 mmol) seguido de iPr₂NEt (33,4 µl, 0,192 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h antes de que esta se evaporara a sequedad. A la mezcla se añadió CH₂Cl₂, a continuación se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó con CombiFlash. Las fracciones con el ejemplo **CE** se recogieron y volvieron a purificarse sobre la TLC para dar 15,1 mg del ejemplo **CE**. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (s, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,09 - 7,27 (m, 10 H); 6,94 (s, 1 H); 6,25 (d, 2 H, J = 8,7 Hz); 5,23 (s, 2 H); 5,17 (s a, 1 H); 4,43 (d_{AB}, 2 H, J = 16,5 Hz); 4,29 (m, 1 H); 4,13 (m, 1 H); 3,76 (m, 2 H); 3,48 (m, 1 H); 3,29 (s, 3 H); 3,25 (m, 1 H); 2,94 (s, 3 H); 2,65 - 2,82 (m, 4 H); 1,75 (m, 2 H); 1,54 (m, 2 H); 1,39 (d, 5 H, J = 6,9 Hz). m/z 707 (M+H)⁺; 729 (M+Na)⁺.

Preparación del ejemplo CF

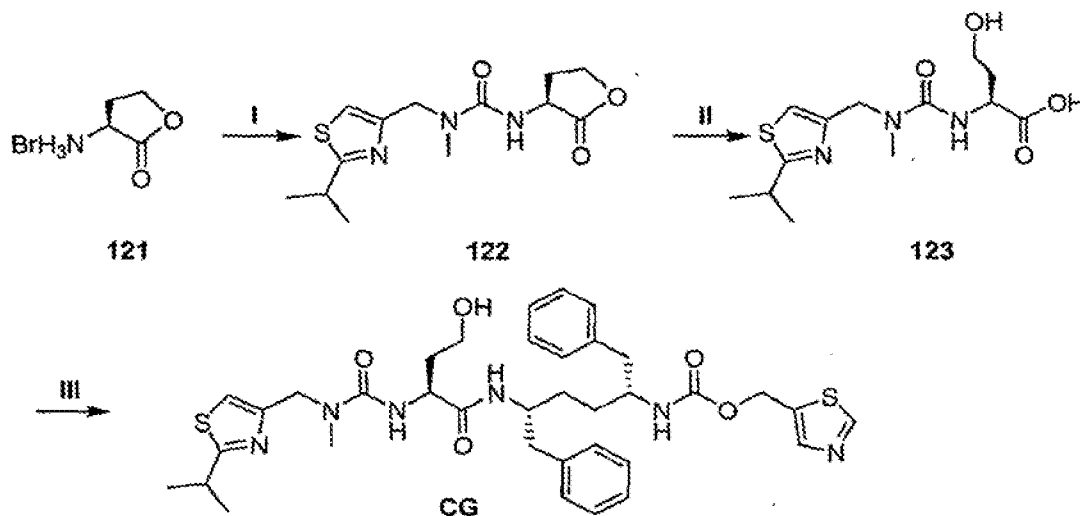
Esquema 68

Ejemplo CF

- 5 El ejemplo **CF** se preparó usando el mismo método que el del ejemplo **CE**, excepto por que se reemplazó el compuesto **9** por el compuesto **68**. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 8,79 (s, 1 H); 8,74 (s, 1 H); 7,81 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,12 - 7,27 (m, 10 H); 6,15 (d, 1 H, $J = 8,7$ Hz); 5,39 (d, 1 H, $J = 6,8$ Hz); 5,21 (s, 2 H); 5,06 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H); 4,64 (d_{AB} , 2 H, $J = 15,5$ Hz); 4,28 (m, 1 H); 4,134 (m, 1 H); 3,79 (m, 1 H); 3,70 (m, 1 H); 3,34 (m, 1 H); 3,28 (s, 3 H); 2,87 (s, 3 H); 2,72 (m, 4 H); 1,57 (m, 2 H); 1,50 (m, 2 H). (m/z 665,2 ($M+H$) $^+$; 687,3 ($M+Na$) $^+$).

Preparación del compuesto CG

Esquema 69



I. a. **CDI, DIPEA, MeCN**; b. compuesto **9**, **MeCN**. II. **LiOH 1 M, THF**.
 III. **EDCI, HOBT, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, compuesto 8**

15 Compuesto 121

El compuesto **121** es facilitado a nivel comercial por Aldrich, y se usó tal como se recibió.

Compuesto 122

20

A una suspensión del compuesto **121** (2,05 g, 11,3 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5,87 ml, 33,9 mmol) seguido de **CD I** (1,86 g, 11,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, a continuación se añadió el compuesto **9** (2,33 g, 11,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otras 10 h antes de que esta se evaporara a sequedad. La mezcla se re-disolvió en CH_2Cl_2 y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por CombiFlash (eluyendo con 20 - 80 % de EtOAc/hexanos) para dar

25

3,2 g del compuesto **207** en forma de un aceite de color amarillo pálido. m/z 298,0 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 123

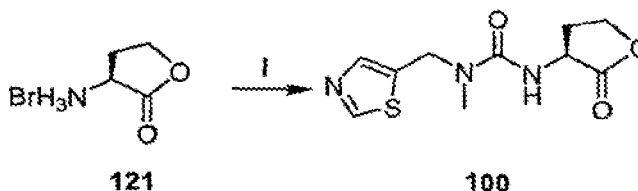
A una solución del compuesto 122 (3,2 g, 10,8 mmol) en THF (100 ml) se añadió LiOH 1 M recién preparado (10,8 mmol). La reacción bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 h antes de inactivarse con HCl 1 M. El pH de la mezcla se ajustó a 2,5 - 3, y después se evaporó hasta dar un pequeño volumen. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y salmuera (50 ml), la capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las capas de CH₂Cl₂ combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar 3,37 g del compuesto 123 un aceite de color amarillo pálido que se usa con purificación adicional. *m/z* 316,0 (M+H)⁺, 338 (M+Na)⁺;

Ejemplo CG

- 10 El ejemplo **CG** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo C salvo por que se usó el compuesto **123** en lugar del compuesto 7. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 8,80 (s, 1 H); 7,83 (s, 1 H), 7,11 - 7,26 (m, 10 H), 6,96 (s, 1 H); 7,12 - 7,27 (m, 10 H); 6,52 (s a, 1 H), 6,40 (s a, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 5,20 (m, 1 H), 4,44 (d_{AB}, 2 H, J = 15,5 Hz), 4,39 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,61 (m, 2 H), 3,28 (sep, 1 H, J = 7,0 Hz); 2,94 (s, 3 H), 2,79 (dd, 1 H, J₁ = 6,1 Hz, J₂ = 13,4 Hz); 2,71 (m, 3 H), 1,93 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 1,38 (d, 6 H, J = 7,0 Hz) 1,37 (m, 1 H). (·)⁺; *m/z* 707,3 (M+H)⁺, 729,2 (M+Na)⁺.

Preparación del compuesto 100

Esquema 70

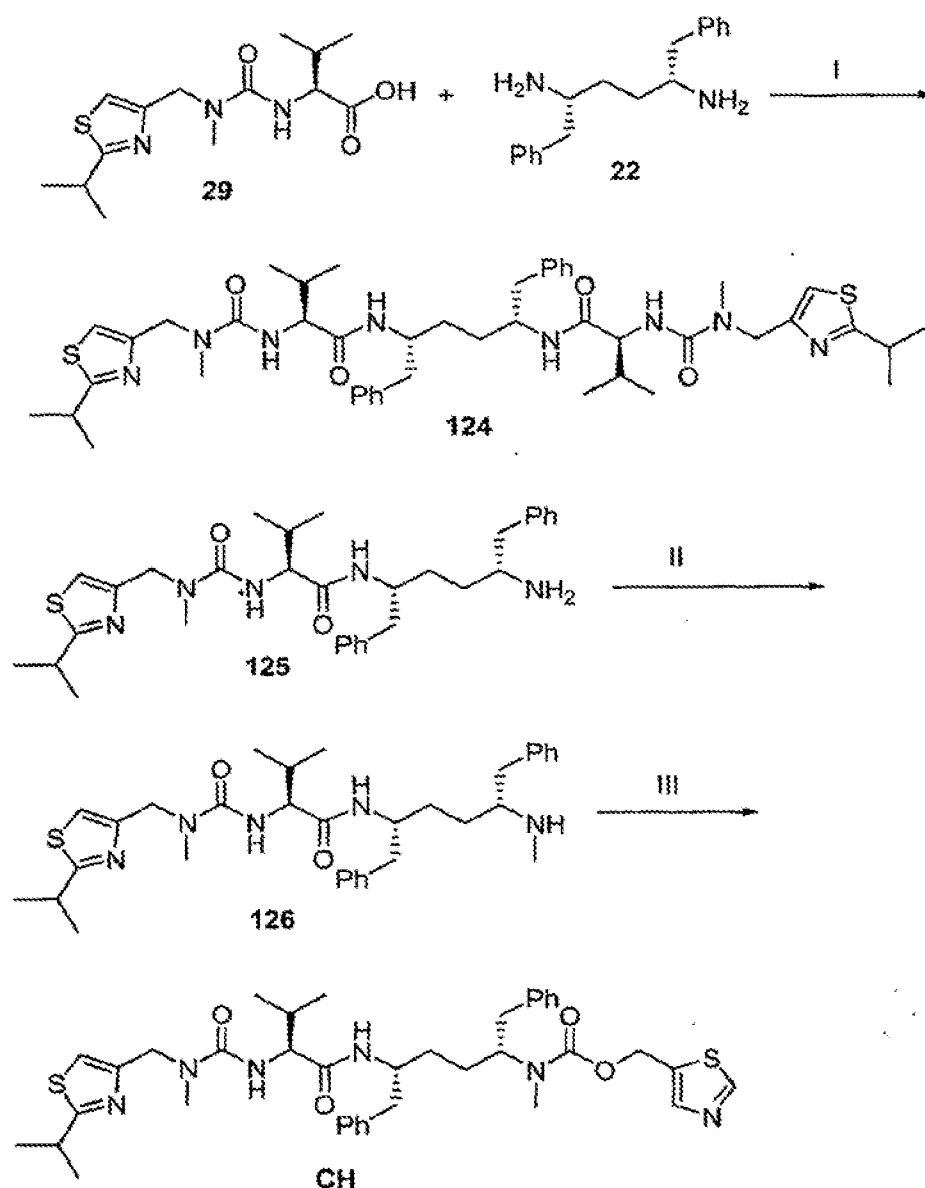


I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

El compuesto **100** se preparó usando el mismo método que se usa para preparar el compuesto **122**, excepto por que se reemplazó el compuesto 9 por el compuesto **68**.

Preparación del ejemplo CH

Esquema 71



I. EDCI/HOBT/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ /THF; II. HCHO/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ /HOAc/ CH_3CN ;
 III. Comp. 16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ / CH_3CN

Compuestos 124 y 125

- 5 A una solución del compuesto **29** (135 mg, 0,43 mmol) y el compuesto **22** (116 mg, 0,43 mmol) en THF (5 ml) se añadieron HOBT (70 mg, 0,52 mmol), EDC (94 μl , 0,52 mmol) y diisopropiletilamina (150 μl , 0,83 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. La purificación por HPLC inversa dio el compuesto **124** (70 mg) y el compuesto **125** (120 mg). Compuesto **124**: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,2 - 7,1 (10 H, m), 7,0 (2 H, s), 6,45 (2 H, m), 6,15 (2 H, m), 4,45 (4 H, s), 4,1 (2 H, m), 3,96 (2 H, m), 3,3 (2 H, m), 2,98 (6 H, s), 2,7 (4 H, m), 2,1 (2 H, m), 1,6 - 1,3 (16 H, m), 0,90 (12 H, m). m/z 859,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); compuesto **125**: m/z 564,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Compuesto 126

- 15 A una solución del compuesto **125** (120 mg, 0,21 mmol) en CH_3CN (1 ml) se añadió una solución de formaldehído al 37 % (17 μl , 0,23 mmol), seguido de HOAc (24 μl , 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, y se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas más y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica

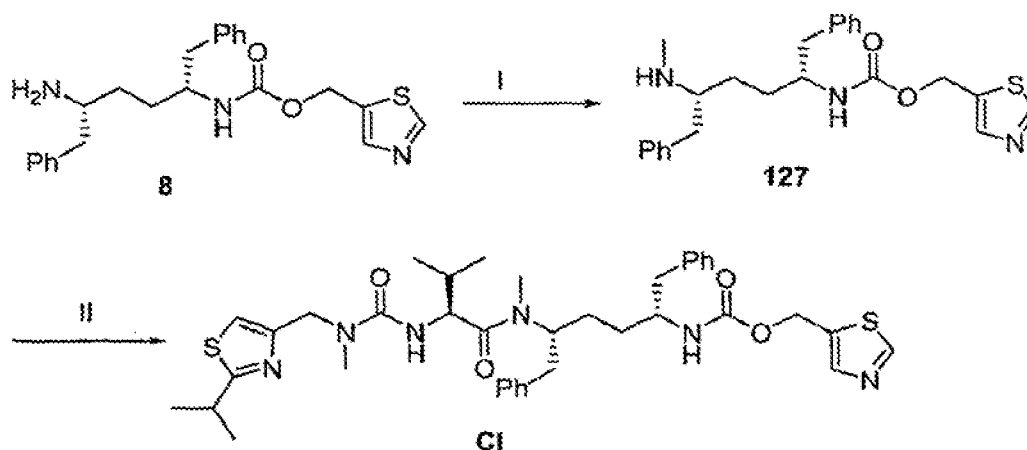
se lavó con una solución de Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración dio el compuesto **126**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z 578,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo CH

El ejemplo **CH** (26 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **L**, excepto por que se usó el compuesto **126** en lugar del compuesto **22**. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,91 (1 H, m), 7,82 (1 H, m), 7,2 - 7,0 (11 H, m), 6,4 (1 H, m), 6,2 (1 H, m), 5,23 - 5,05 (2 H, m), 4,44 (2 H, s), 4,44 (1 H, m), 4,2 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,32 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,8 - 2,5 (7 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,7 - 1,2 (10 H, m), 0,88 (6 H, m). m/z 719,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Preparación del ejemplo CI

Esquema 72



I. $\text{HCHO}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}/\text{CH}_3\text{CN}$; II. Comp. **29**/EDCI/HOBt/ $\text{iPr}_2\text{NEU}/\text{THF}$

Compuesto 127

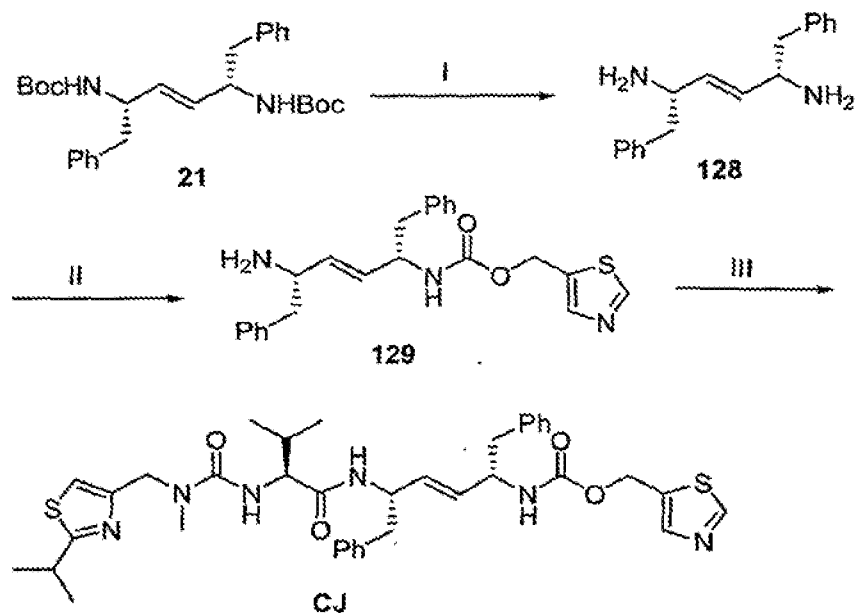
El compuesto **127** (110 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el compuesto **126**, excepto por que se usó el compuesto **8** en lugar del compuesto **125**. m/z 424,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo CI

El ejemplo **CI** (7 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **C**, excepto por que se usaron los compuestos **127** y **29** en lugar de los compuestos **8** y **7**. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,0 (1 H, s), 8,92 (1 H, s), 7,4 - 7,0 (11 H, m), 5,25 (2 H, m), 4,6 - 4,0 (5 H, m), 3,4 (1 H, m), 3,1 - 2,6 (10 H, m), 1,9 (1 H, m), 1,8 (10 H, m), 0,9 (6 H, m); m/z 719,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Preparación del compuesto CJ

Esquema 73



I. a. TFA/CH₂Cl₂; b. Na₂CO₃; II. Comp. 16/iPr₂NEt/CH₃CN;
 III. Comp. 29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF

Compuesto 128

- 5 A una solución del compuesto **21** (100 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, y los reactivos en exceso se evaporaron. El aceite se diluyó con EtOAc, y después se lavó con una solución de Na₂CO₃ saturado (2 x), agua (2 x) y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el compuesto **128** (46 mg). m/z 267,1 (M+H)⁺

10 Compuesto 129

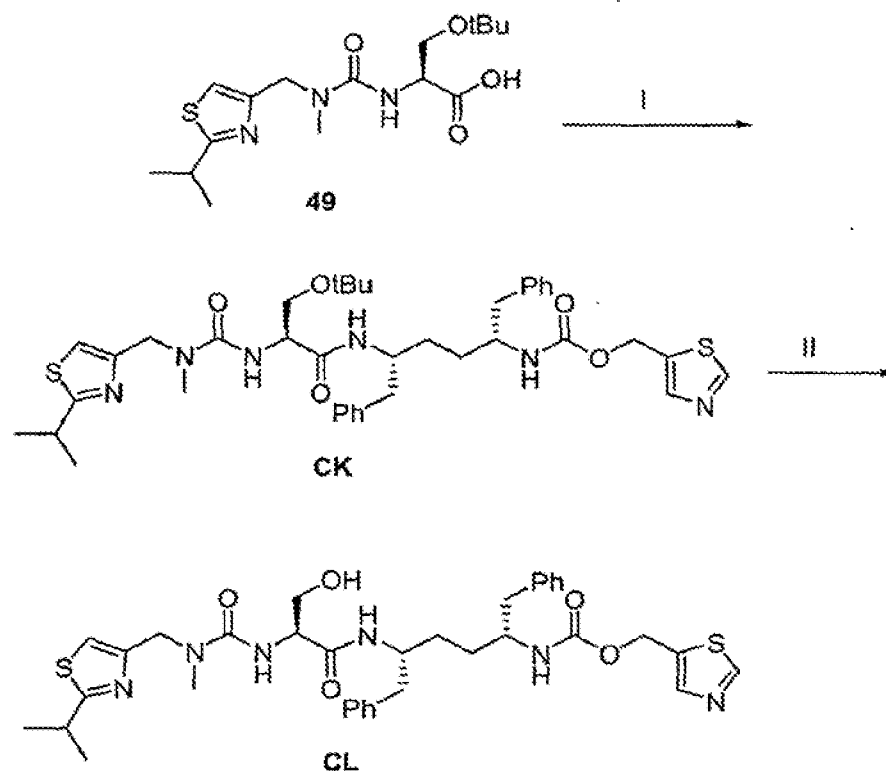
El compuesto **129** (44 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **8**, excepto por que se usó el compuesto **128** en lugar del compuesto **22**. m/z 408,10 (M+H)⁺

15 Ejemplo CJ

- El ejemplo **CJ** (55 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **C**, excepto por que se usaron los compuestos **129** y **29** en lugar de los compuestos **8** y **7**. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,81 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,2 - 7,0 (11 H, m), 6,4 (1 H, m), 6,12 (1 H, m), 5,44 (2 H, m), 5,26 (2 H, s), 4,85 (1 H, m), 4,70 (1 H, m), 4,4 (3 H, m), 4,06 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,78 (4 H, m), 2,21 (1 H, m), 1,38 (6 H, m), 0,88 (6 H, m); m/z 703,2 (M+H)⁺

Preparación de los compuestos CK y CL

Esquema 74



I. Comp. 8/EDC/HOBT; II. a. TFA; b. NaOH/THF

Ejemplo CK

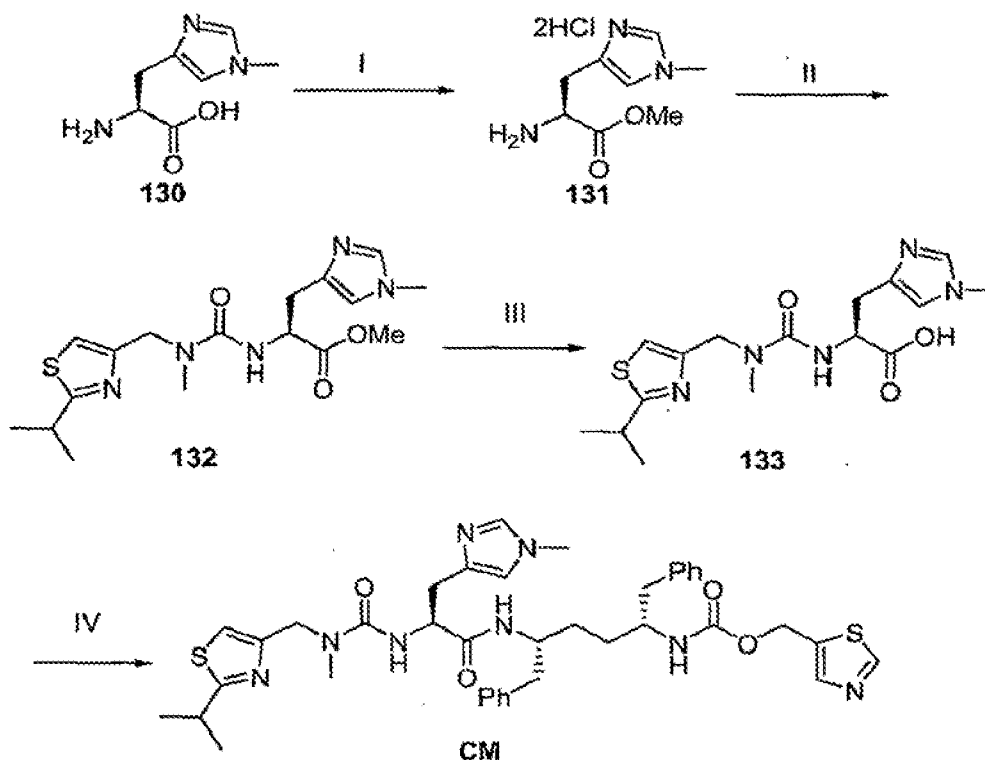
- 5 El ejemplo CK (88 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo C, excepto por que se usó el compuesto 49 en lugar del compuesto 7. m/z 749,2 ($M+H$)⁺

Ejemplo CL

- 10 Una mezcla del ejemplo CK (85 mg) y TFA (5 ml) se agitó durante 3 horas. El TFA en exceso se evaporó y la mezcla se secó a alto vacío. La mezcla se disolvió en THF (5 ml), y se añadió una solución de hidróxido de sodio 1,0 N hasta que el pH fue 11. La solución se agitó durante 10 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 .
- 15 La concentración y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc) dio el ejemplo CL (66 mg). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 8,81 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,30 - 6,96 (11 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,90 (1 H, m), 4,45 (1 H, m), 4,35 - 4,0 (4 H, m), 3,8 (1 H, m), 3,6 (1 H, m), 3,21 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,8 - 2,6 (4 H, m), 2,0 - 1,4 (4 H, m), 1,25 (6 H, m). m/z 693,2 ($M+H$)⁺.

Preparación del ejemplo CM

Esquema 75



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. $\text{CDI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Comp. 9; III. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ; IV. Comp. 8/EDC/HOBt;

Compuesto 130

- 5 El compuesto **130** es facilitado a nivel comercial por (TCI), y se usó tal como se recibió.

Compuesto 131

- 10 A la solución del compuesto **130** (510 mg, 3 mmol) en metanol (12 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,5 ml, 6,6 mmol), gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se llevó a reflujo durante 3 horas. La concentración dio el compuesto **131** en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto 132

- 15 A una solución agitada del compuesto **131** (3 mmol) y diisopropiltilamina (2 ml, 12 mmol) en diclorometano (35 ml) se añadió CDI (486 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió el compuesto **9**, y la mezcla se agitó durante 12 horas más. La concentración y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH} = 10/1$) dio el compuesto **132** (414 mg). m/z 380,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Compuesto 133

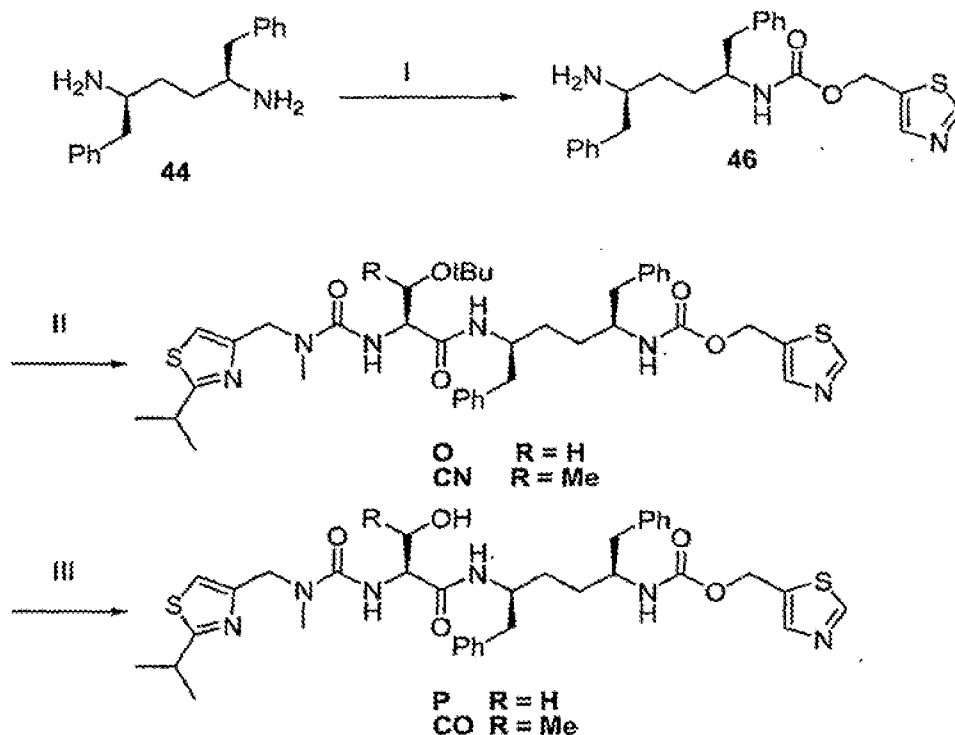
El compuesto **133** se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto 67, excepto por que se usó el compuesto **132** en lugar del compuesto **66**. m/z 364,0 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

Ejemplo CM

- 25 El ejemplo **CM** (600 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **C**, excepto por que se usó el compuesto **133** en lugar del compuesto **7**. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,18 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,6 (1 H, m), 7,3 - 7,0 (11 H, m), 5,22 (2 H, m), 4,70 (1 H, m), 4,50 (2 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,86 (3 H, s), 3,80 (2 H, m), 3,55 (1 H, m), 3,10 (1 H, m), 2,90 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,45 (10 H, m); m/z 757,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Preparación de los ejemplos O, P, CN y CO

Esquema 76



I. Comp. 16/*i*Pr₂NEt; II. Comp. 13d o Comp. 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Ejemplo O

- 5 El ejemplo O (17 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo C, excepto por que se usaron los compuestos **46** y **49** en lugar de los compuestos 8 y 7. *m/z* 749,3 (M+H)⁺

Ejemplo CN

- 10 El ejemplo CN (22 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo C, excepto por que se usaron los compuestos 46 y 13e en lugar de los compuestos 8 y 7. *m/z* 763,2 (M+H)⁺

Ejemplo P

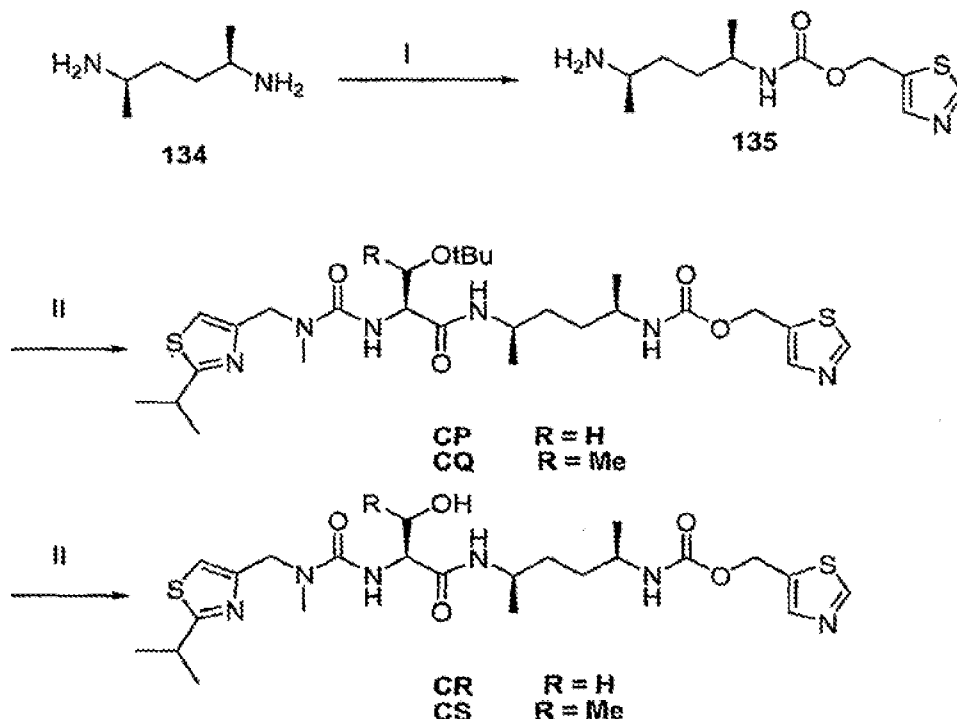
- 15 El ejemplo P (12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **CM**, excepto por que se usó el ejemplo **O** en lugar del ejemplo **CL**. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,76 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,25 - 6,9 (11 H, m), 6,51 (1 H, ancho), 5,42 (1 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,42 (2 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,9 - 2,5 (4 H, m), 1,6 - 1,2 (10 H, m); *m/z*: 693,2 (M+H)⁺.

20 Compuesto CO

El ejemplo **CO** (13 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **CL**, excepto por que se usó el ejemplo **CN** en lugar del compuesto **CK**. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,85 (1 H, m), 7,88 (1 H, m), 7,3 - 7,0 (11 H, m), 6,55 (1 H, m), 6,24 (1 H, m), 5,45 (1 H, m), 5,23 (2 H, m), 4,6 (2 H, m), 4,2 (1 H, m), 4,0 (2 H, m), 3,7 (1 H, m), 3,5 (1 H, m), 3,02 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,6 - 1,0 (13 H, m); *m/z*: 707,3 (M+H)⁺.

Preparación de los ejemplos CP - CS

Esquema 77



I. Comp. 16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; II. Comp. 13d o 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Compuesto 134

- 5 El compuesto **134** se preparó usando el procedimiento que se describe para el compuesto 76, excepto por que se usó CBZ-D-alaninol en lugar de CBZ-L-alaninol.

Compuesto 135

- 10 El compuesto **135** se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el compuesto 8, excepto por que se usó el compuesto **134** en lugar del compuesto **22**.

Ejemplo CP

- 15 El ejemplo **CP** (12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo C, excepto por que se usaron los compuestos **135** y **49** en lugar de los compuestos 8 y 7. m/z 597,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo CQ

- 20 El ejemplo **CQ** (11 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo C, excepto por que se usaron los compuestos **135** y **13d** en lugar de los compuestos 8 y 7. m/z 611,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo CR

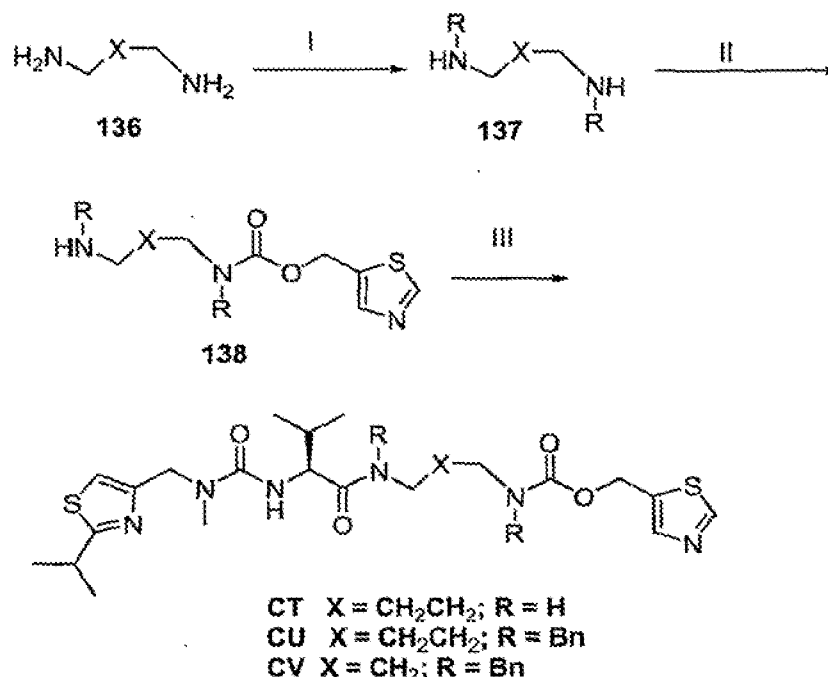
- 25 El ejemplo **CR** (7 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo P, excepto por que se usó el ejemplo **CP** en lugar del ejemplo O. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,82 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 6,92 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,10 (1 H, m), 4,5 (2 H, m), 4,15 (2 H, m), 3,88 (1 H, m), 3,8 - 3,5 (2 H, m), 3,35 (1 H, m), 3,0 (3 H, s), 1,5 - 1,0 (16 H, m); m/z : 541,1 ($M+H$)⁺.

Ejemplo CS

- 35 El ejemplo **CS** (8 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo CO, excepto por que se usó el ejemplo **CQ** en lugar del ejemplo CN. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,83 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 6,98 (1 H, s), 6,81 (1 H, m), 6,58 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,18 (1 H, m), 4,4 - 4,3 (2 H, m), 4,03 (1 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,58 (2 H, m), 3,3 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 1,5 - 0,98 (19 H, m); m/z : 555,2 ($M+H$)⁺.

Preparación de los ejemplos CT - CV

Esquema 78



I. PhCHO/NaBH₄; II. Comp. 16/iPr₃NEt; III. Comp. 13d/EDC/HOBt;

5 Compuesto 136

Los compuestos 136a - c están disponibles en el mercado (Sigma-Aldrich).

10 Compuesto 137

A una solución del compuesto 136 (20 mmol) en metanol (25 ml) se añadió benzaldehído (40 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones borohidruro de sodio (44 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió ácido acético (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El metanol se retiró y la mezcla se repartió entre EtOAc y una solución de NaOH 3 N. La capa orgánica se separó y la fase de agua se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración dio el compuesto **137**.

15 Compuesto 138

- 20 El compuesto **138** se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el compuesto **8**, excepto por que se usó el compuesto **137** en lugar del compuesto **22**.

Ejemplo CT

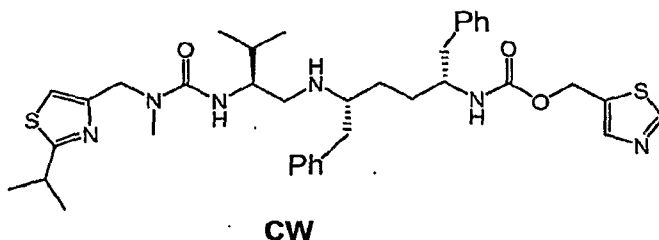
- 25 El ejemplo **CT** (70 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **C**, excepto por que se usaron los compuestos **29** y **138a** en lugar de los compuestos 13a y 8. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,79 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 6,49 (1 H, m), 6,15 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,20 (1 H, m), 4,44 (2 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,25 (5 H, m), 3,0 (3 H, s), 2,24 (1 H, m), 1,8 - 1,45 (4 H, m), 1,38 (6 H, m), 0,97 (6 H, m); m/z: 525,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo CU

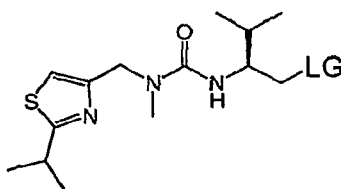
El ejemplo **CU** (140 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **C**, excepto por que se usaron los compuestos **29** y **138b** en lugar de los compuestos 13a y 8. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,78 (1 H, s), 7,85 (1 H, m), 7,4 - 7,05 (10 H, m), 6,93 (1 H, s), 5,90 (1 H, m), 5,35 (2 H, s), 4,9 - 4,6 (2 H, m), 4,6 - 4,4 (4 H, m), 4,2 (1 H, m), 3,4 - 3,05 (5 H, m), 3,0 (3 H, s), 2,0 (1 H, m), 1,8 - 1,3 (10 H, m), 0,90 (6 H, m); m/z: 705,2 (M+H)⁺.

Ejemplo CV

El ejemplo **CV** (145 mg) se preparó siguiendo el procedimiento que se usa para preparar el ejemplo **C**, excepto por que se usaron los compuestos **29** y **138c** en lugar de los compuestos **13a** y **8**. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,76 (1 H, m), 7,86 (1 H, m), 7,4 - 7,02 (10 H, m), 6,97 (1 H, m), 5,75 (1 H, m), 5,38 (2 H, m), 4,95 - 4,3 (6 H, m), 4,15 (1 H, m), 3,4 - 3,0 (5 H, m), 3,0 (3 H, s), 2,2 - 1,6 (3 H, m), 1,4 (6 H, m), 0,88 (6 H, m); m/z: 691,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación del ejemplo CW

El ejemplo **CW** podría prepararse, por ejemplo haciendo que reaccione el compuesto **8** con un compuesto que tiene la siguiente estructura:



en el que "LG" es un grupo saliente tal como un halógeno. Tales compuestos podrían prepararse mediante degradación de un carbono del éster o ácido carboxílico correspondiente (por ejemplo, los compuestos **28** o **29**) mediante métodos conocidos tales como la reacción de Hunsdieker o la reacción de Kochi o métodos similares.

Determinaciones de la CI_{50} para el citocromo P450 hepático humanoMateriales y método general

Se obtuvo la fracción microsómica hepática humana agrupada ($n \geq 15$ donantes) en BD-Gentest (Woburn, MA) que también suministraba la hidroxiterfenamida, 4'-hidroxiclofenaco y sistema de regeneración de NADPH. El Ritonavir se preparó a partir de la solución oral comercial Norvir® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Otros reactivos eran de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) e incluían terfenamida, fexofenadina, BRL 15572, diclofenaco y ácido mefenámico. Las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado en 50 mM de tampón de fosfato potásico, pH 7,4 con sistema de regeneración de NADPH que se utilizó como describía el fabricante. Las concentraciones de proteína microsómica finales se habían determinado anteriormente y estaban en el intervalo lineal de actividad y daba como resultado menos del 20 % de consumo del sustrato durante el curso de la incubación. Las concentraciones de sustrato finales que se utilizaron eran iguales a los valores K_m aparentes para las actividades determinadas bajo las mismas condiciones. Se disolvieron los inhibidores en DMSO, y la concentración de DMSO, de ambos, el sustrato y los vehículos inhibidores, era del 1 % (v/v). Las incubaciones se llevaron a cabo a 37 °C con agitado y se iniciaron por adición del sustrato. Se retiraron alícuotas a 0, 7 y 15 minutos. Las muestras se inactivaron por un tratamiento con una mezcla de acetonitrilo, ácido fórmico, agua (94,8 %/0,2 %/5 %, v/v/v) que contenía una referencia interna. Se eliminaron las proteínas precipitadas por centrifugación a 3000 rpm durante 10 min y se sometieron las alícuotas de sobrenadante a análisis LC-MS.

El sistema LC-MS consistía en un UPLC Waters Acquity, con un disolvente binario director y un organizador de muestra y un director de muestra, en interfase con un espectrómetro de masas en tándem Micromass Quattro Premier que opera en modo de ionización en electropulverización. La columna era una Waters Acquity UPLC BEH C_{18} 2,1 x 50 mm, con tamaño de poro de 1,7 μm . Las fases móviles consistían en mezclas de acetonitrilo, ácido fórmico y agua, la composición para la fase móvil A era 1 %/0,2 %/98,8 % (v/v/v) y la de la fase móvil B era 94,8 %/0,2 %/5 % (v/v/v). Los volúmenes de inyección eran de 5 μl y la tasa de flujo era 0,8 ml/min. Las concentraciones de metabolitos se determinaron en referencia a las curvas de referencia generadas con analitos auténticos bajo las mismas condiciones que las incubaciones.

Se calcularon los valores de la CI_{50} (la concentración de inhibidor que reducía la actividad de CYP3A un 50 %) por regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism 4.0 y un modelo sigmoidal.

Ensayo de inhibición de CYP3A

La potencia de los compuestos como inhibidores de citocromos P450 de la subfamilia CYP3A (particularmente CYP3A4) se evaluó utilizando terfenadina oxidasa, una actividad selectiva de CYP3A bien caracterizada descrita en Ling, K.-H.J., y col., Drug Metab. Dispos. 23,631-636, (1995) y Jurima-Romet, y col Drug Metab. Dispos. 22, 849-857, (1994). Las concentraciones finales de proteína microsómica y sustrato de terfenadina eran de 0,25 mg/ml y 3 μ M, respectivamente. Las reacciones metabólicas se terminaron por tratamiento con siete volúmenes de solución de inactivación que contenía 0,1 μ M de BRL 15572 como referencia interna. 8 volúmenes más de agua se añadieron antes de la centrifugación y se retiraron alícuotas de sobrenadante para el análisis.

Para el análisis de LC-MS se consiguió la elución cromatográfica por una serie de gradientes lineales que empezaban al 20 % B y mantenido durante 0,1 minutos, y luego aumentando al 80 % B sobre 1,5 minutos, mantenido 0,4 minutos y luego volviendo a las condiciones de inicio durante 0,05 min. Se permitió que el sistema se re-equilibrara durante al menos 0,25 minutos antes de la próxima inyección. El espectrómetro de masas se manejó en modo de ion positivo y se controlaron y cuantificaron los siguientes pares de iones del precursor ([M+H]⁺)/producto utilizando el software MassLynx 4.0 (SP4, 525): hidroxiterfenadina 488,7/452,4, fexofenadina 502,7/466,4 y BRL 15572 407,5/209,1. La actividad de terfenadina oxidasa se determinó de la suma de metabolitos de hidroxiterfenadina y carboxiterfenadina (fexofenadina).

Ensayo de inhibición de CYP2C9

La potencia de los compuestos como inhibidores de CYP2C9 se evaluaron utilizando diclofenaco 4'-hidroxilasa, una actividad específica para esta enzima, como se describe en Leeman, T., y col Life Sci. 52, 29-34, (1992). La concentración final de proteína microsómica y sustrato de diclofenaco eran 0,08 mg/ml y 4 μ l, respectivamente. Las reacciones metabólicas se terminaron por el tratamiento de tres volúmenes de solución de inactivación que contenía 1 μ M de ácido mefenámico como referencia interna. Tras la centrifugación se añadieron 4 volúmenes de agua más. Entonces las alícuotas del sobrenadante se sometieron al análisis LC-MS.

Para el análisis LC-MS se consiguió la elución cromatográfica por una serie de gradientes lineales que empezaban al 20 % B y manteniendo durante 0,3 minutos, y luego aumentando al 99 % B sobre 1,2 minutos, manteniendo durante 0,5 minutos y luego volviendo a las condiciones de inicio durante 0,25 min. Se permitió que el sistema se re-equilibrara durante al menos 0,25 minutos antes de la próxima inyección. El espectrómetro de masas se manejó en modo ion negativo y se controlaron y cuantificaron los siguientes pares de iones del precursor ([M-H]⁻)/producto: 4'-hidroxiterfenadina 312,4/294,2 y ácido mefenámico 242,4/224,2.

Ensayos biológicos que se utilizan para la caracterización de inhibidores de proteasa de VIH Ensayo enzimático de proteasa de VIH-1 (*K_i*)

El ensayo se basaba en la detección fluorimétrica de la escisión del sustrato hexapéptido sintético por la proteasa de VIH-1 en un tampón de reacción definido como el descrito inicialmente por M.V. Toth y G. R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990) (incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad por todos los fines).

El ensayo empleaba (2-aminobenzoyl) Thr-Ile-Nle-(p-nitro) Phe-Gln-Arg como sustrato y proteasa VIH-1 recombinante expresada en E. coli como la enzima. Ambos reactivos fueron suministrados por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992). El tampón para esta reacción era 100 mM de acetato amónico, pH 5,3, 1 M de cloruro sódico, 1 M de ácido etilendiaminotetraacético, 1 mM de ditiotretol, y un 10 % de dimetilsulfóxido.

Para determinar la constante de inhibición *K_i* se preparó una serie de soluciones que contenían una cantidad idéntica de la enzima (1 a 2,5 nM) y el inhibidor que se va a ensayar a diferentes concentraciones en el tampón de reacción. Las soluciones se transfirieron posteriormente en una placa blanca de 96 pocillos (190 μ l cada uno) y se preincubaron durante 15 min a 37 °C. El sustrato se solubilizó en dimetilsulfóxido al 100 % a una concentración de 800 μ M y 10 μ l de sustrato 800 μ M se añadieron en cada pocillo para alcanzar una concentración final de sustrato de 40 μ M. Se midió la cinética de la reacción en tiempo real a 37 °C utilizando un fluorómetro de placas de 96 pocillos Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a una λ (Ex) = 330 nm y una λ (Em) = 420 nm. Se determinaron las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidor y se calculó el valor de *K_i* (en unidades de concentración picomolar) utilizando el programa EnzFitter (Biosoft, Cambridge, R.U.) de acuerdo con un algoritmo de unión estrecha competitiva descrita por Ermoliev J., Lin X., y Tang J., Biochemistry 36,12364 (1997).

Ensayo de proteasa de VIH-1 (*CI₅₀*)

Como para el ensayo *K_i*, anteriormente, el ensayo *CI₅₀* se basa en la detección fluorimétrica de escisión de sustrato hexapéptido sintético por la proteasa de VIH-1 en un tampón de reacción definido descrito por M.V. Toth y G.R.Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990).

El ensayo empleaba (2-aminobenzoyl) Thr-Ile-Nle-(p-nitro) Phe-Gln-Arg como el sustrato y la proteasa de VIH-1 expresada por E. coli como la enzima. Ambos reactivos se suministraron por Bachem California, Inc. (Torrance, CA;

nos. de Cat. H-2992 y H-9040, respectivamente). El tampón para esta reacción era 100 mM de acetato amónico, pH 5,5, 1 M de cloruro sódico, 1 M de ácido etilendiaminotetraacético, 1 mM de ditiotreitól, y un 10 % de dimetilsulfóxido.

Para determinar el valor de la CI_{50} , se transfirieron 170 μ l de tampón de reacción en los pocillos de una placa microtiter blanca de 96 pocillos. Se prepararon diluciones de 3 veces en DMSO del inhibidor que se iba a ensayar, y 10 μ l de las diluciones resultantes se transfirieron a los pocillos de la placa microtiter. Se añadieron 10 μ l de una solución de enzima de reserva en tampón de reacción a cada pocillo de la placa de 96 pocillos para proporcionar una concentración de enzima final de 1-2,5 nM. Las placas se preincubaron entonces durante 10 minutos a 37 °C. El sustrato se solubilizó en un 100 % de dimetilsulfóxido a una concentración de 400 μ M y se añadieron 10 μ l del sustrato 400 μ M en cada pocillo para conseguir una concentración final de sustrato de 20 μ M. Se midió la cinética en tiempo real utilizando un fluorómetro de placas de 96 pocillos Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con una $\lambda(Ex) = 330$ nm y $\lambda(Em) = 420$ nm. Se determinaron las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidor y se calculó el valor de la CI_{50} (en unidades de concentración nanomolar) utilizando el software GraphPad Prism™ para ajustar curvas de regresión no lineal.

Ensayo de cultivo celular anti-VIH-1 (CE_{50})

El ensayo se basa en la cuantificación del efecto citopático asociado con el VIH-1 por una detección colorimétrica de la viabilidad de las células infectadas con virus en presencia o ausencia de los inhibidores ensayados. La muerte celular inducida por el VIH-1 se determinó utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XXT) que solo se convierte por células intactas en un producto con características de absorción específicas, como describen Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81,577 (1989) (incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines).

Se infectaron células MT2 (programa de reactivos de SID NIH, Cat nº 237) mantenidas en medio RPMI-1640 suplementado con un 5 % de suero fetal bovino y antibióticos, con el VIH-1 tipo silvestre cepa IIIB (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) durante 3 horas a 37 °C utilizando el inóculo vírico correspondiente a una multiplicidad de infección igual a 0,01. Las células infectadas en el medio de cultivo se distribuyeron en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 μ l/pocillo), y se incubaron en presencia de un grupo de soluciones que contenían diluciones de 5 veces en serie del inhibidor ensayado (100 μ l/pocillo) durante 5 días a 37 °C. Las muestras infectadas sin tratar y las células de control infectadas falsamente sin tratar también se distribuyeron en la placa de 96 pocillos y se incubaron en las mismas condiciones.

Para determinar la actividad antivírica de los inhibidores ensayados, se calentó una solución de sustrato XXT (6 ml por placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/ml en una solución fosfato tamponada pH 7,4 en un baño de agua durante 5 min a 55 °C antes de añadir 50 μ l de metasulfato de N-metilfenazonio (5 μ g/ml) por 6 ml de solución XXT. Tras retirar 100 μ l de medio de cada pocillo de la placa de ensayo, se añadieron 100 μ l de solución de sustrato XXT a cada pocillo. Las células y la solución XXT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 min en una incubadora con CO₂. Para inactivar el virus, se añadieron 20 μ l de Triton X-100 al 2 % a cada pocillo. Se cuantificó la viabilidad, como se determinaba por la cantidad de metabolitos XXT producidos, espectrofotométricamente por la absorbancia a 450 nm (restando la absorbancia de fondo a 650 nm). Los datos del ensayo se expresaron como porcentaje de absorbancia relativa al control sin tratar y se calculó el cincuenta por ciento concentración eficaz (CE_{50}) como la concentración de compuesto que efectúa un aumento en el porcentaje de producción de metabolitos XXT en células infectadas tratadas con el compuesto frente al 50 % del que producen las células no infectadas libres de compuesto.

Ensayo de cultivo celular anti-VIH-1 (CE_{50}) en presencia de un 40 % de suero humano o proteínas del suero humano

El ensayo es casi idéntico al ensayo de cultivo celular anti-VIH-1 descrito anteriormente, excepto que la infección se hizo en presencia o ausencia de un 40 % de suero humano (Tipo AB Masculino Cambrex 14-498E) o proteínas del suero humano (Glucoproteína α -ácido humana, Sigma G-9885; Albúmina sérica humana, Sigma A1653, 96-99 %) a concentración fisiológica. La muerte celular inducida por el HVI-1 se determinó como se ha descrito anteriormente, excepto porque las células infectadas distribuidas en la placa de 96 pocillos se incubaron en un 80 % de suero humano (2x concentración) o en 2 mg/ml de glucoproteína α -ácido + 70 mg/ml de HSA (2x concentración) en vez de en medio de cultivo.

Ensayo de citotoxicidad en cultivo celular (CC_{50})

El ensayo se basa en la evaluación de la citotoxicidad efectuada por los compuestos ensayados utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis (2-metoxi-4-nitro-5-suofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XXT) como han descrito Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989). Este ensayo es casi idéntico al ensayo que se ha descrito previamente (Ensayo de cultivo celular anti-VIH-1), excepto en que las células no se infectaron. Se determinó el compuesto que inducía muerte celular (o reducción del crecimiento) como se ha descrito anteriormente.

Se distribuyeron células MT-2 mantenidas en medio RPMI-1640 suplementado con un 5 % de suero fetal bovino, y antibióticos, en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl/pocillo) y se incubaron en presencia y ausencia de diluciones de 5 veces en serie del inhibidor ensayado (100 µl/pocillo) durante 5 días a 37 °C. Los controles incluían células infectadas sin tratar y células infectadas protegidas con 1 µM de P4405 (Podofilotoxina, Sigma cat nº P4405).

5 Para determinar la citotoxicidad, se calentó una solución XXT (6 ml por placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/ml en solución salina tamponada pH 7,4 en oscuridad en un baño de agua durante 5 minutos a 55 °C antes de añadir 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución XXT. Tras retirar 100 µl de cada pocillo en la placa de ensayo, se añadieron 100 µl de la solución de sustrato XXT a cada pocillo. Las células y la
10 solución XXT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 minutos en una incubadora con CO₂. Para inactivar el virus se añadieron 20 µl de Triton X-100 al 2 % a cada pocillo. Se cuantificó la viabilidad, como se determina por la cantidad de metabolitos de XXT producida, espectrofotométricamente por la absorbancia a 450 nm (restando la absorbancia de fondo a 650 nm). Los datos del ensayo se expresan como el porcentaje de absorbancia respecto a un control sin tratar, y se calculó el cincuenta por ciento de concentración de citotoxicidad (CC₅₀) como la concentración de
15 compuesto que efectúa un aumento en el porcentaje de crecimiento celular en las células tratadas con el compuesto respecto al 50 % de crecimiento celular proporcionado por las células sin infectar, libre de compuesto.

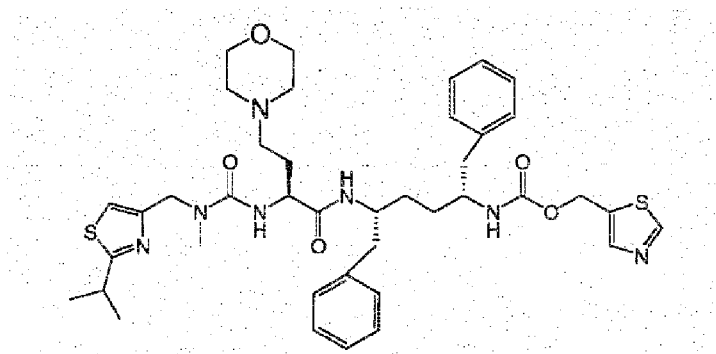
Los datos experimentales basados en los Ejemplos representativos A-CV demuestran que los compuestos de Fórmula (IIB) pueden tener una actividad de inhibición de CYP450 3A4 en un intervalo representado por una CI₅₀ de
20 aproximadamente 100 nM a aproximadamente 4700 nM, y una actividad de inhibición de CYP450 2C9 en un intervalo representado por una CI₅₀ de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 4200 nM.

Los datos experimentales basados en los Ejemplos representativos A-CV demuestran que los compuestos de Fórmula (IIB) pueden tener una actividad de inhibición de la proteasa en un intervalo representado por una CE₅₀ VIH
25 de aproximadamente 140 nM a más de aproximadamente 1000 nM.

Los datos experimentales basados en los Ejemplos representativos P, S, y T tienen una actividad de inhibición de CYP450 3A4 en un intervalo representado por una CI₅₀ de aproximadamente 80- 150 nM, una actividad de inhibición de CYP450 2C9 en un intervalo representado por una CI₅₀ de aproximadamente 1000-10.000 nM, y una actividad de
30 inhibición de proteasa en un intervalo representado por una CE₅₀ VIH mayor de aproximadamente 20.000 nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10