

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 820**

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

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008 E 12167589 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **05.06.2024 EP 2487161**

54 Título: **Moduladores de propiedades terapéutica de las farmacocinéticas**

30 Prioridad:

23.02.2007 US 903228 P
06.07.2007 US 958716 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
31.10.2024

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive Foster City
California 94404, US

72 Inventor/es:

DESAI, MANOJ, C.;
HONG, ALLEN, Y.;
HUI, HON, C.;
LIU, HONGTAO;
VIVIAN, RADALL, W. y
XU, LIANHONG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 601 820 T5

DESCRIPCIÓN

Moduladores de propiedades terapéutica de las farmacocinéticas

5 AREA DEL INVENTO

[0001] Este invento se refiere generalmente a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un medicamento aplicado en conjunto, y su uso en métodos de modificación, por ejemplo, mejorar, la farmacocinética de un medicamento durante la aplicación conjunta de los compuestos con dicho fármaco.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

[0002] El metabolismo oxidativo por enzimas citocromo P450 es uno de los mecanismos primarios del metabolismo de fármacos. Puede ser difícil mantener los niveles de plasma sanguíneo, terapéuticamente efectivos, de los medicamentos que rápidamente se metabolizan por enzimas citocromo P450. Similarmente, los niveles de plasma sanguíneo de los fármacos susceptibles a la degradación enzimática por citocromo P450, pueden mantenerse o mejorarse cuando se aplican conjuntamente con inhibidores de citocromo P450, por lo tanto, mejorando la farmacocinética del medicamento.

[0003] Aun cuando se conoce que algunos medicamentos inhiben las enzimas citocromo P450, sería conveniente contar con más inhibidores y/o mejores inhibidores de monooxigenasa citocromo P450. Sería realmente conveniente contar con inhibidores de monooxigenasa citocromo P450 que no produzcan ninguna otra actividad biológica apreciable adicional a la inhibición de citocromo P450. Dichos inhibidores podrían ser útiles para minimizar la actividad biológica no deseada, por ejemplo, efectos secundarios. Adicionalmente, sería conveniente tener inhibidores de monooxigenasa P450 que no tengan niveles significativos, o que tengan niveles reducidos de actividad inhibitoria de proteasa. Dichos inhibidores podrían ser útiles para mejorar la efectividad de fármacos antirretrovirales, mientras se minimizan las posibilidades de provocar una resistencia viral, especialmente en contra inhibidores de proteasa.

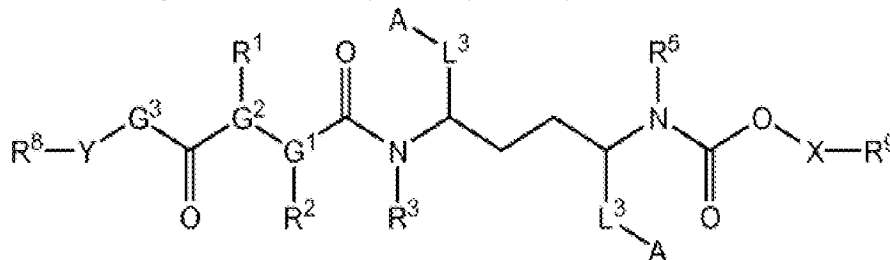
30 RESUMEN DEL INVENTO

[0004] Un aspecto de esta aplicación está dirigido a compuestos y composiciones farmacológicas que modifican, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un medicamento administrado de forma conjunta, por ejemplo, al inhibir la monooxigenasa citocromo P450. La invención se refiere a una composición farmacéutica de las reivindicaciones.

[0005] En particular, este invento se relaciona a una composición farmacológica que comprende un compuesto de fórmula IIB como se define en la afirmación 1, o una sal, solvato, estereoisómero y/o éster farmacéuticamente aceptable, un medio de transporte o excipiente farmacéutica mente aceptable y al menos un agente terapéutico adicional.

[0006] El invento se define por el alcance de las siguientes afirmaciones. Las aplicaciones adicionales que se muestran a continuación, que no se encuentran dentro del alcance de estas afirmaciones, se proveen únicamente como referencia.

[0007] Esta información generalmente sirve para compuestos que tienen una estructura de acuerdo a la Fórmula IV,



FORMULA IV

o una sal, solvato, y/o éster farmacéutica mente aceptable, donde, cada L³ es, independientemente, un alquileno o alquileno sustituido; cada A es, independientemente, un arilo o arilo sustituido;

- 60 X es heterociclo alquilo;
- Y es heterociclo alquilo o alquilo;
- G¹ y G² son, independientemente, CH o N, con la condición de que G¹ y G² sean diferentes;
- G³ es -NR⁷- u -O-;
- R¹, R³, R⁵ y R⁷ son, se seleccionan independientemente de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, aril alquilo, y aril alquilo sustituido;

R² se selecciona independientemente de un grupo que consiste de alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, trialquilsiloxi alquilo, heterociclo alquilo, heterociclo alquilo sustituido, amino alquilo, amino alquilo sustituido, -alquilen-N(R^a)-C(O)-alquilo, -alquilen-NR^a-C(O)-N(R^a)₂, -alquilen-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)₂,
 5 -alquilen-C(=N-R^b)-N(R^a)₂, -alquilen-C(O)-OH, -alquilen-C(O)-Oalquilo, y -alquilen-C(O)-N(R^c)₂;
 R⁸ y R⁹ son, uno o más sustituyen tres independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, halógeno y -CN;
 cada R^a se selecciona independientemente de un grupo que consiste de H, alquilo, y alquilo sustituido;
 R^b se selecciona de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, CN, a -S(O₂)-alquilo; y
 10 cada R^c, independientemente, se selecciona de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, heterociclo alquilo, heterociclo alquilo sustituido, -S(O₂)-alquilo, -S(O₂)-arilo, y -S(O₂)-arilo sustituido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0008] A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y frases, como se utilizan en este documento, se espera que tenga los siguientes significados:

[0009] Cuando se utilizan nombres comerciales en este documento, las aplicaciones pretenden incluir, independientemente, el nombre comercial del producto y el(los) componente(s) farmacéuticamente activo(s) del nombre comercial de producto.

[0010] Como se utilizan este documento, "un compuesto del invento" significa un compuesto de fórmula (IIB) o una sal, solvato, éster o cualquier estereoisómero farmacéuticamente aceptable, o derivados fisiológicamente funcionales. De forma similar, con respecto a intermediarios aislarles, la frase "un compuesto de fórmula (número)" significa un compuesto de fórmula o sales, solvatos y sus derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables.

[0011] "Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀), o de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₆). Ejemplos de grupos alquilo apropiados 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-metilo-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metilo-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metilo-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metilo-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metilo-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetilo-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃, and octilo (-CH₂)₇CH₃).

[0012] "Alcoxi" significa un grupo que sigue la fórmula -O- alquilo, en la cual un grupo alquilo, como se define previamente, está enlazado a una molécula madre por medio de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆). Ejemplos de grupos alcoxi apropiados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-OC(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

[0013] "Halogenuro de Alquilo" es un grupo alquilo, como se define previamente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados con átomo halógeno. La porción alquilo del halogenuro de alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, halogenuro de alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, halogenuro de alquilo C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₆). Ejemplos de grupos halogenuro de alquilo apropiados incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

[0014] "Alqueno", es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo, un enlace doble sp² carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alqueno C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, alqueno C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alqueno C₂-C₆). Ejemplos de grupos alqueno apropiados incluyen, pero no se limita a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

[0015] "Alquino", es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo, un enlace triple sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquino puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alquino C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, alquino C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquino C₂-C₆). Ejemplos de grupos alquino apropiados incluyen, pero no se limita a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

[0016] "Alquileno" se refiere a una cadena de radical de hidrocarburo insaturada recta, ramificada o cíclica, que contiene dos centros radicales monovalentes derivados de la separación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano. 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 típicamente incluyen, pero no se limitan a metileno (-CH₂-), 1,1-etil (-CH(CH₃)-), 1,2-etil (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

[0017] "Alquenileno" se refiere a una cadena de radical de hidrocarburo insaturada recta, ramificada o cíclica, que contiene dos centros radicales monovalentes derivados de la separación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alqueno. 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 típicamente incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

[0018] "Alquinileno" se refiere a una cadena de radical de hidrocarburo insaturada recta, ramificada o cíclica, que contiene dos centros radicales monovalentes derivados de la separación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alquino. 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 típicamente incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentileno (-CH₂CH₂CH₂C≡CH-).

[0019] "Amino" significa un grupo -NH₂ o -NR₂ donde los grupos "R" son independientemente grupos H, alquilo, halogenuro de alquilo, hidroxialquilo, carbociclilo (sustituido o no sustituido, incluyendo grupos ciclo alquilo y arilo saturados o parcialmente insaturados), heterociclilo (sustituido o no sustituido, incluyendo grupos heterociclo alquilo y heteroarilo saturados o insaturados), arilalquilo (sustituido o no sustituido), o arilalquilo (sustituido o no sustituido). Ejemplos, no limitantes, de grupos amino incluyen -NH₂, -NH(alquilo), NH(haloalquilo), -NH(carbociclilo), -NH(heterociclilo), -N(alquilo)₂, -N(carbociclilo)₂, -N(heterociclilo)₂, -N(alquilo)(carbociclilo), -N(alquilo)(heterociclilo), -N(carbociclilo)(heterociclilo), etc., donde alquilo, carbociclilo, y heterociclilo pueden ser sustituidos o no sustituidos como se define y describe en este documento. Amino "sustituido" o "protegido" significa aminoalquilo como se escribe y define en este documento donde un H del grupo amino es reemplazado con, por ejemplo, grupos acilo, como los grupos protectores de amina convencionales tales como 9-Fluorenilmetilo carbamato ("Fmoc"), t-Butilo carbamato ("Boc"), Bencilo carbamato ("Cbz"), acetilo, trifluoracetilo, -C(O)-amino, talimidilo, trifenilmetilo, p-Toluenosulfonil ("Tosyl"), metilsulfonil ("mesilo"), etc.

[0020] "Aminoalquilo" significa un radical acíclico alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente terminal o sp³, se reemplaza con un radical amino como se define y describe en este documento. Ejemplos no limitantes de aminoalquilo incluyen -CH₂-NH₂, -CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH(CH₃)-NH₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂CH₂-NH(CH₃), -CH₂CH₂CH₂-NH(CH₃), -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH(CH₃), -CH₂CH(CH₃)-NH(CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH(CH₃), -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH(CH₂CH₃), -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-N(CH₂CH₃)₂, etc. Aminoalquilo "sustituido" o "protegido" significa aminoalquilo como se escribe y define en este documento donde un H del grupo amino es reemplazado con, por ejemplo, grupos acilo, como los grupos protectores de amina convencionales tales como 9-Fluorenilmetilo carbamato ("Fmoc"), t-Butilo carbamato ("Boc"), Bencilo carbamato ("Cbz"), acetilo, -C(O)-amino, trifluoracetilo, talimidilo, trifenilmetilo, p-Toluenosulfonil ("Tosyl"), metilsulfonil ("mesyl"), etc.

[0021] "Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un sistema cíclico aromático. 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. Grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados del benceno (por ejemplo, fenilo), benceno, naftaleno, antraceno o bifenilo sustituidos, y similares.

[0022] "Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente terminal o sp³, se reemplaza con un radical arilo. 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 tener de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la fracción alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

[0023] "Arilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente terminal o sp³, o también un átomo de carbono sp², se reemplaza con un radical arilo. La fracción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo mencionados en este documento, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo mencionados en este documento. El grupo arilalquenilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la fracción alquenilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

[0024] "Aralquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente terminal o sp^3 , o también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical arilo. La fracción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo mencionados en este documento, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo mencionados en este documento. El grupo arilalquinilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la fracción alquinilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

[0025] El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido" significa respectivamente alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, donde uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente con un sustituyente diferente al hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, $-X$, $-R$, $-O^+$, $=O$, $-OR$, $-SR$, $-S^+$, $-NR_2$, $-N^+R_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R$, $-NHS(=O)_2R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)NRR$, $-S(=O)_2O^+$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(O^+)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR)(O^+)$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)X$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O^+$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(=NR)NRR$, donde 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 una fracción pro-medicamento. Los grupos alquileo, alquilenilo y alquinileno también pueden ser sustituidos de forma similar. Cuando el número de átomos de carbono se designa para un grupo sustituido, en número de átomos de carbono se refiere al grupo, no al sustituyente (a menos que se indique lo contrario). Por ejemplo, un alquilo sustituido C_{1-4} se refiere a un alquilo C_{1-4} , que puede ser sustituido con grupos que tengan más de, por ejemplo, 4 átomos de carbono.

[0026] El término "pro-medicamento" como se utiliza en este documento, se refiere a cualquier compuesto que al administrarse a un sistema biológico genera la sustancia farmacéutica, por ejemplo, el ingrediente activo, como resultado de reacción(es) espontánea(s), reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzima, fotólisis, y/o reacción(es) química(s) metabólica(s). Un pro-medicamento es una forma, análoga o latente, modificada covalentemente a partir de un compuesto terapéuticamente activo.

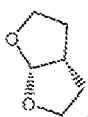
[0027] Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otras fracciones de compuestos con Fórmula IIB deberán ser seleccionados para proveer un compuesto suficientemente estable para hacer un compuesto farmacéuticamente útil que pueda ser formulado en una composición farmacéutica estable y aceptable. Los compuestos con Fórmula IIB que poseen dicha estabilidad se considera que clasifican dentro del enfoque de este invento.

[0028] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un hetero-átomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo, enlazado a la molécula madre, se reemplaza con un hetero-átomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-OCH_3$, etc.), un grupo 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 enlazado a la molécula madre, se reemplaza con un hetero-átomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éter alquilo (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una amina alquilo (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.), o un éter tioalquilo (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo terminal de carbono del grupo alquilo se reemplaza con un hetero-átomo (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 tiol alquilo (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, de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C_{1-6} implica un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0029] "Heterociclo" o "Heterociclilo" como se utilizan este documento incluyen, como ejemplo y no como limitación a los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Principios de Química Heterocíclica Moderna) (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds (La Química de Compuestos Heterocíclicos), A Series of Monographs (Una Serie de Monografías) (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 a la fecha), particularmente en los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una aplicación específica de este invento "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en este documento, donde uno o más átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) se reemplazaron con un hetero-átomo (por ejemplo, O, N, o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados (por ejemplo, heterocicloalquilos), particularmente anillos insaturados, y anillos aromáticos (por ejemplo, anillos heteroaromáticos). Ejemplos de heterociclilos sustituidos incluyen a anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes mencionados en este documento incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con un grupo carbonilo es:



5 [0030] Ejemplos de heterociclos incluyen a forma de ejemplo y no se limitan a piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado por azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, 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, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazol, purinilo, 4H-quinolizino, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isoromanilo, romanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:



20
25 [0031] A forma de ejemplo y no como una limitación, los heterociclos enlazados al carbono, se encuentran enlazados en las posiciones 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina; en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posesión 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posesión 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3, o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una quinolina, o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados al 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.

35 [0032] A forma de ejemplo y no como una limitación, los heterociclos enlazados al nitrógeno se encuentran 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, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados al nitrógeno incluyen, 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pyrrolilo, 1-imidazolilo, 1-pyrazolilo, y 1-piperidinilo.

40 [0033] "Heterocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de sus átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclilo (por ejemplo, una fracción heterociclilo-alquileno). Grupos típicos heterociclilo alquilo incluyen, pero no se limitan heterocicilil- CH_2 -, heterocicilil- $CH(CH_3)$ -, heterocicilil- CH_2CH_2 -, 2-(heterocicilil)etan-1-ilo, y similares, donde la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos previamente, incluyendo aquellos descritos en Principios de Química Moderna de Heterociclos. Un experto en la materia también comprenderá que el grupo heterociclilo puede enlazarse a la porción alquilo del alquilo heterociclilo a través de un enlace carbono-carbono o de un enlace carbono-hetero-átomo, previendo que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicilalquilo contiene de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterocicilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción heterociclilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterocicilalquilos incluyen, ejemplo y no como limitación a heterociclos de 5 miembros que contengan azufre, oxígeno, y/o nitrógeno, tal como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-yl, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., hetero ciclo de cinco miembros que contengan azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

55 [0034] "Heterocicilalqueno" se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de sus átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente terminal o sp^3 , pero también puede ser un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical heterociclilo (por ejemplo, una fracción heterociclilo-alqueno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilo alqueno incluye uno de los grupos heterociclilo descritos en este documento, incluyendo aquellos descritos en Principios de Química Moderna de Heterociclos, y la porción alqueno del grupo heterociclilo alqueno incluye cualquiera de los grupos alqueno mencionados en este documento. Un experto en la materia también comprenderá que el grupo heterociclilo puede enlazarse con la porción alqueno del grupo heterociclilo alqueno por medio de un enlace carbono-carbono o por medio de un enlace carbono-hetero-átomo, con la previsión de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicilalqueno contiene de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alqueno del grupo heterociclilo alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción heterociclilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono.

[0035] "Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de sus átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente terminal o sp^3 , pero también puede ser un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical heterociclilo (por ejemplo, una fracción heterociclilo-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilo alquinilo incluye uno de los grupos heterociclilo descritos en este documento, incluyendo aquellos descritos en Principios de Química Moderna de Heterociclos, y la porción alquinilo del grupo heterociclilo alquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo mencionados en este documento. Un experto en la materia también comprenderá que el grupo heterociclilo puede enlazarse con la porción alquinilo del grupo heterociclilo alquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o por medio de un enlace carbono-hetero-átomo, con la previsión de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo contiene de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclilo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción heterociclilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono.

[0036] "Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un hetero-átomo en el anillo. Ejemplos no limitantes de hetero-átomos apropiados que puede formar parte del anillo aromático incluyen a oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos aquellos listados 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.

[0037] "Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a compuesto orgánico saturado (por ejemplo, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o un anillo aromático que contiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos del anillo. Carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, configurado como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o tienen de 9 a 10 átomos en el anillo configurados como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos espiro-fusionados. Ejemplos no limitantes de carbociclo monocíclicos incluyen a 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.

[0038] "Ariheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en este documento, en el cual un átomo de hidrógeno (que puede estar enlazado tanto a un átomo de carbono como a un hetero-átomo) ha sido reemplazado con un grupo arilo como se define en este documento. Los grupos arilo puede enlazarse a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un hetero-átomo del grupo heteroalquilo, provisto que el grupo ariheteroalquilo resultante sea una fracción químicamente estable. Por ejemplo, un grupo ariheteroalquilo puede tener la fórmula general -alquileno-O-arilo, alquileno-O-alquileno-arilo, -alquileno-NH-arilo, -alquileno-NH-alquileno-arilo, -alquileno-S-arilo, -alquileno-S-alquileno-arilo, etc. adicionalmente, cualquiera de las fracciones alquileno en la fórmula general previamente mencionada puede ser sustituida con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en este documento.

[0039] "Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define este documento, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo heteroarilo como se definen este documento. 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.

[0040] El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una fracción particular del compuesto con Fórmula IIB (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a una fracción que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes.

[0041] "Ac" significa acetilo (-C(O)CH₃).

[0042] "Ac₂O" significa anhídrido acético.

[0043] "DCM" significa diclorometano (CH₂Cl₂).

[0044] "DIBAL" significa hidruro de diisobutilaluminio.

[0045] "DMAP" significa dimetilaminopiridina.

[0046] "EDC" significa 1-(3-Dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida.

[0047] "Et" significa etilo.

[0048] "EtOAc" significa etilacetato.

[0049] "HOBt" significa N-hidroxibenzotriazol.

5 [0050] "Me" significa metilo (-CH₃).

[0051] "MeOH" significa metanol.

10 [0052] "MeCN" significa acetonitrilo.

[0053] "Pr" significa propilo.

[0054] "i-Pr" significa isopropilo (-CH(CH₃)₂).

15 [0055] "i-PrOH" significa isopropanol.

[0056] "rt" significa temperatura ambiente.

20 [0057] "TFA" significa ácido trifluoroacético.

[0058] "THF" significa tetrahidrofurano

[0059] El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de que sus imágenes espejo no son superponibles, mientras el término "aquiral" se refiere a moléculas, cuyas imágenes espejo, puede superponerse.

25 [0060] El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en la ubicación de los átomos o grupos de átomos en el espacio.

[0061] El término "diastereoisómero" se refiere a un estereoisomerismo con más o más centros quirales y cuyas moléculas no son imágenes la una de la otra. Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividad. Una mezcla de diastereoisómeros puede separarse utilizando procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

35 [0062] El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes espejo superponibles la una de la otra.

[0063] Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en este documento, generalmente concuerdan con S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Diccionario de Términos Químicos) (1984) McGraw-Hill Book Company Nueva York; y Eliel, E. Y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (Estereoquímica de Compuestos Orgánicos) (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, por ejemplo, tiene la habilidad de rotar el plano de luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se utiliza para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se utiliza para designar el signo de rotación del compuesto en el plano de luz polarizada, donde (-) o l significa que el compuesto es levógiro. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imágenes espejo el uno del otro. Un estereoisómero específico también se conoce como enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama comúnmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se conoce como una mezcla racémica o un racemato, lo cual puede ocurrir cuando no se ha realizado una estereo-selección o estereo-especificación en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

Grupos Protectores

55 [0064] En el contexto de este invento, los grupos protectores incluyen fracciones de pro-medicamentos y grupos químicos protectores.

[0065] Los grupos protectores están disponibles, son conocidos y usados comúnmente y se utilizan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, por ejemplo, rutas con métodos para preparar los compuestos de este invento. En general, la decisión sobre qué grupos proteger, cuando hacerlo y, la naturaleza del grupo químico protector "PG" dependerá de la química de la reacción contra la cual debe protegerse (por ejemplo, ácida, básica, oxidativa, reductiva y otras condiciones) y el propósito de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no lo son, el mismo grupo en caso de que el compuesto sea sustituido con múltiples PG. En general, PG se utilizará para proteger grupos funcionales tales como carboxilo, hidroxilo, tío o amino; previniendo reacciones paralelas o de otra forma, permitiendo una síntesis más eficiente. El orden de des-

protección para producir grupos libres no protegidos depende del propósito de la síntesis y las condiciones de reacción que se presenten, y puede ocurrir en cualquier orden según se ha determinado por el operario.

[0066] Se puede proteger varios grupos funcionales de los compuestos de este invento. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sea hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter- o éster-". Los grupos formadores de éter- o éster- tienen la capacidad de funcionar como grupos químicos protectores en los esquemas sintéticos mencionados en este documento. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tío, no son ni grupos que forman éter- o éster-, como es claro para aquellos expertos en la materia, y se incluyen junto con las amidas mencionadas posteriormente.

[0067] Un gran número de grupos protectores hidroxilo, grupos formadores de amida y reacciones químicas correspondientes se encuentran descritos en Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Refiérase a Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Grupos Protectores) (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994). Particularmente, el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview (Grupos Protectores: Una Visión General), páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups (Grupos Protectores De Hidroxilo), páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups (Grupos Protectores De Dioles), páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups (Grupos Protectores De Carboxilo), páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups (Grupos Protectores De Carbonilo), páginas 155-184. Para grupos protectores de ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos refiérase a Greene como se especifica a continuación. Dichos grupos incluyen, a manera de ejemplo no limitante, ésteres, amidas, hidracidas y similares.

Grupos protectores de Éter- y de formación de Ester-

[0068] Los grupos formadores de Ester- incluyen: (1) grupos fosfonato formadores de éster-, tales como ésteres fosfonamidato, ésteres forotioato, ésteres fosfonato, y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos carboxilo formadores de éster-, y (3) grupos sulfuro formadores de éster-, tales como sulfonato, sulfato y sulfinato.

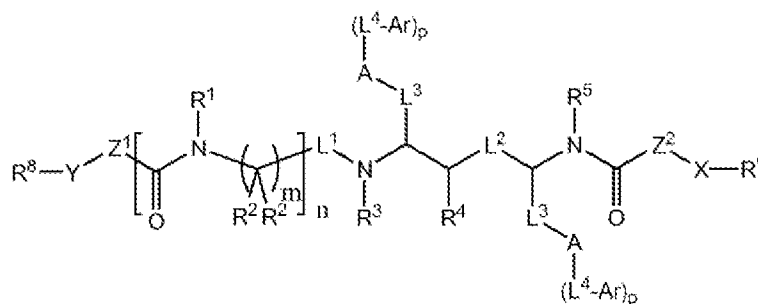
Metabolitos de los Compuestos de este Invento

[0069] Dentro del alcance de este invento, también se encuentran los productos metabólicos in vivo de los compuestos descritos en este documento. Estos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación o procesos similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. De la misma forma, el invento incluye compuestos producidos por un proceso que involucra el contacto del compuesto de este invento con un mamífero por un período de tiempo suficientemente largo para originar un producto metabólico. Estos productos típicamente se edifican al preparar una radiomarcación (por ejemplo, C¹⁴ o H³) del compuesto de este invento, administrándolo de forma parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor a aproximadamente 0.5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cun, mono, o ser humano, permitiendo suficiente tiempo para que se metabolice (típicamente entre 30 segundos y 30 horas) y aislando sus productos transformados desde la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que han sido marcados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de enlazar los epitopos sobrevivientes en el metabolito). Las estructuras de metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, por medio de análisis MS o NMR. En general, el análisis de metabolitos se lleva cabo en la misma forma que los estudios metabólicos de drogas convencionales, muy conocidos por expertos en la materia. Los productos transformados, en cuanto no se los encuentre de otra forma in vivo, son útiles en ensayos diagnósticos para dosificación terapéutica de los compuestos de este invento aun cuando no posean actividad anti-infectiva por sí mismos.

Compuestos de Fórmula I

Se describen los compuestos de acuerdo con la Fórmula I,

[0070]



FORMULA I

o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable, donde,

L¹ se seleccione del grupo que incluye -C(R⁶)₂-, -C(O)-, -S(O₂)-, -N(R⁷)-C(O)-, y -O-C(O)-;

L² es un enlace covalente, -C(R⁶)₂- o -C(O)-;

cada L³ es independientemente un enlace covalente, un alquileo, o un alquileo sustituido;

5 cada L⁴ es independientemente seleccionado del grupo que incluye un enlace covalente, alquileo, alquileo sustituido, -O-, -CH₂-O-, y -NH-;

cada A es independientemente seleccionada del grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido,

con la condición de que cuando A es H, p es 0;

10 Z¹ y Z² son independientemente -O- o -N(R⁷)-;

Y y X son seleccionados independientemente del grupo que incluye heterociclilo y heterociclilalquilo;

cada Ar es seleccionado independientemente del grupo que incluye arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

15 R¹, R³, y R⁵ son seleccionados independientemente del grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, y arilalquilo sustituido;

cada R² es seleccionado independientemente del grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxialquilo, hidroxialquilo, ariloheteroalquilo, ariloheteroalquilo sustituido, ariloalquilo, ariloalquilo sustituido, heterocicliloalquilo, heterocicliloalquilo sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, -alquileo-C(O)-OH, -alquileo-C(O)-Oalquilo, -alquileo-C(O)amino, -alquileo-C(O)-alquilo;

20 R⁴ y R⁶ son seleccionados independientemente del grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, y heteroalquilo;

cada R⁷ es seleccionado independientemente del grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

25 R⁸ y R⁹ son cada uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido y -CN;

m es 1 o 2;

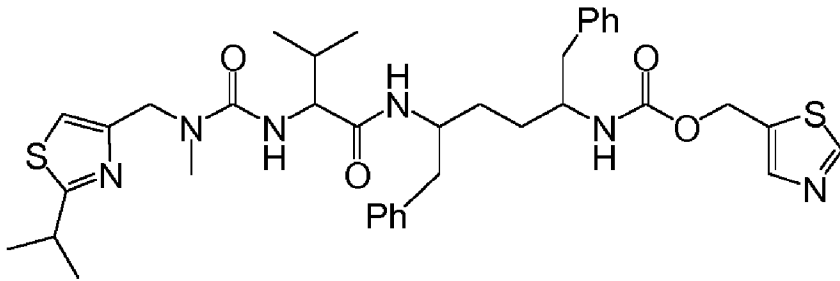
n es 0 o 1; y

cada p es independientemente 0 o 1.

30

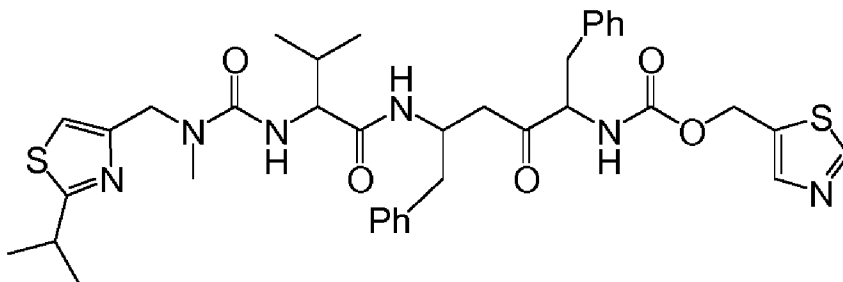
[0071] Los compuestos de Fórmula I pueden tener una de las siguientes estructuras:

35



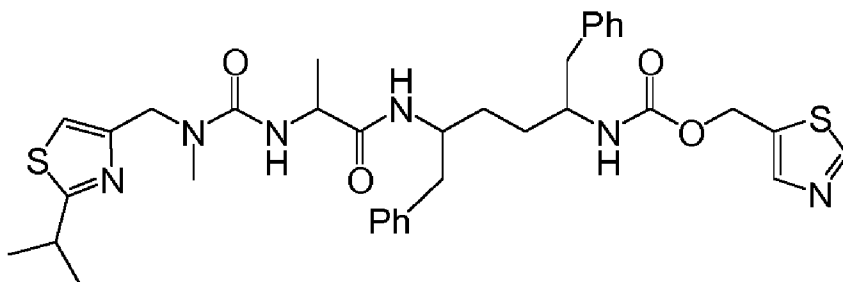
40

45



50

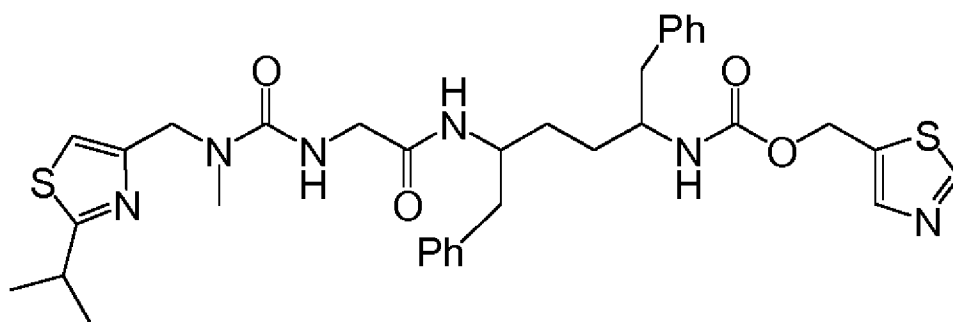
55



60

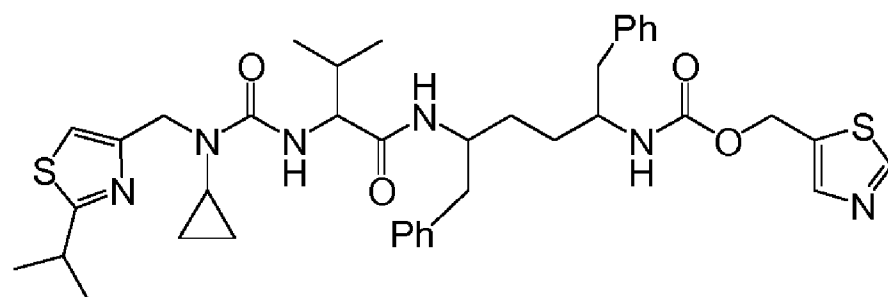
65

5



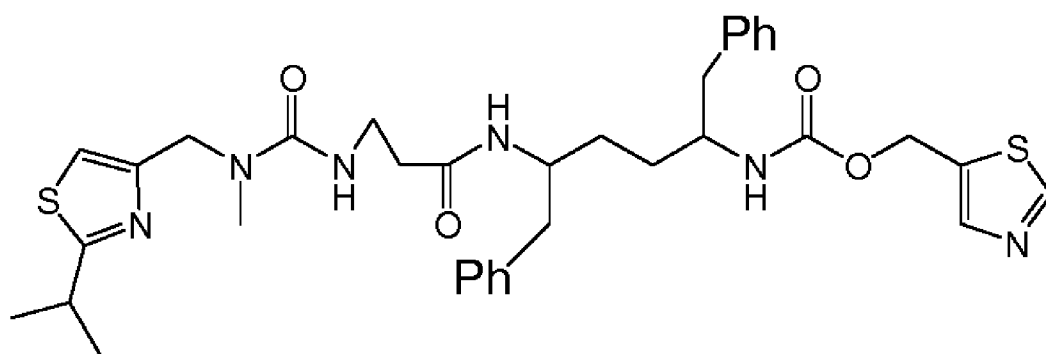
10

15



20

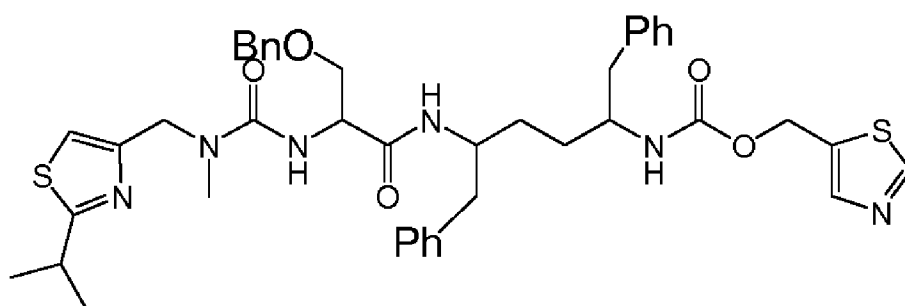
25



30

35

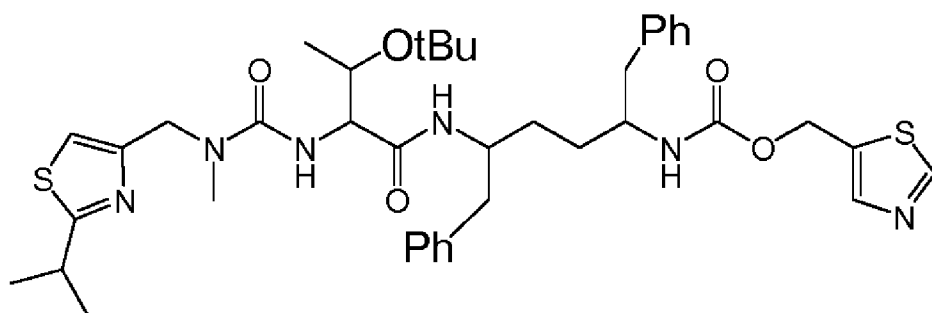
40



45

50

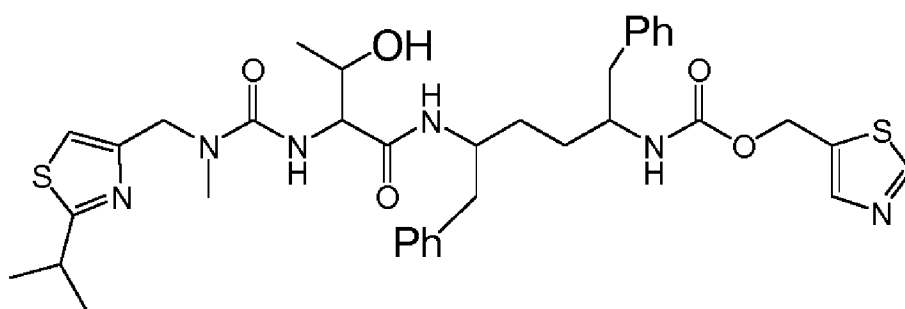
55



60

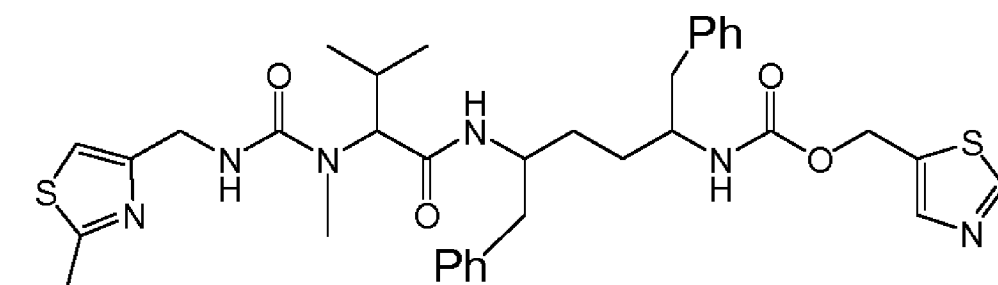
65

5



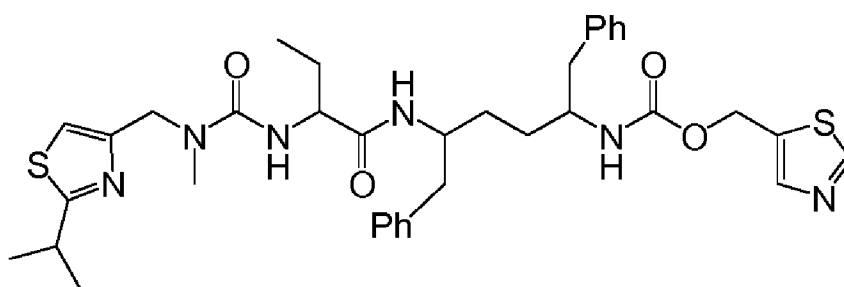
10

15



20

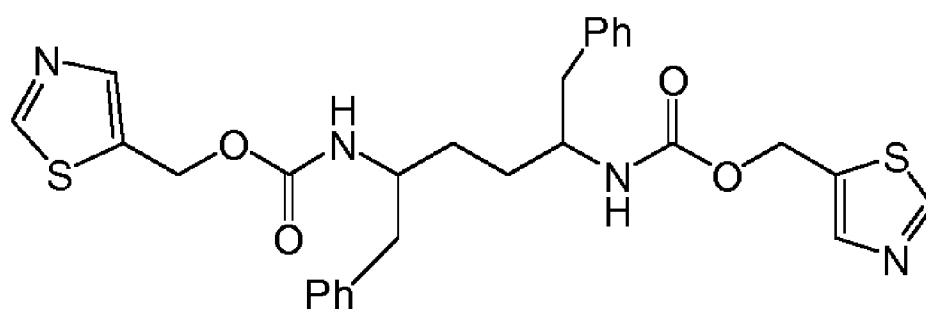
25



30

35

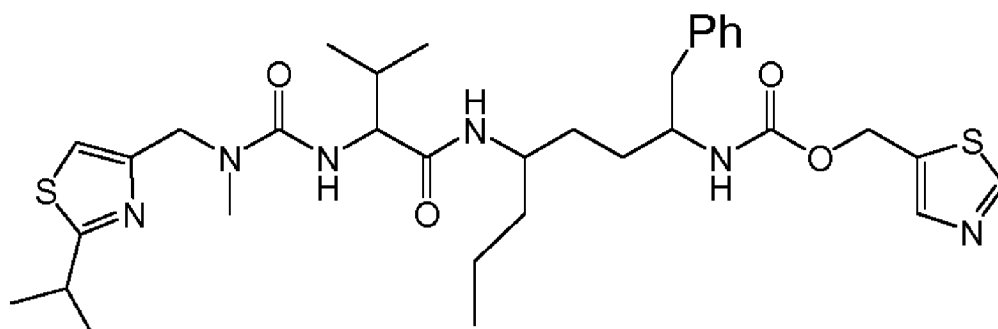
40



45

50

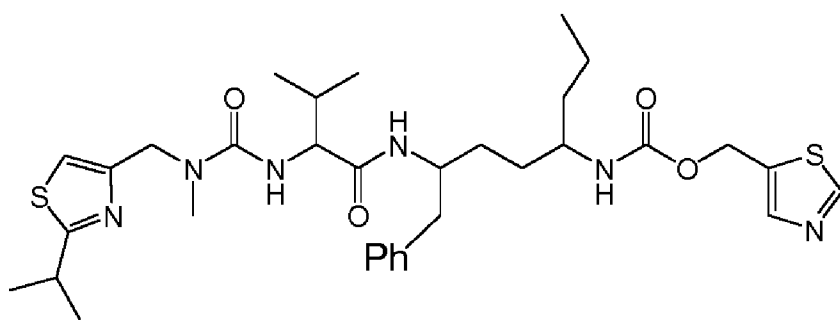
55



60

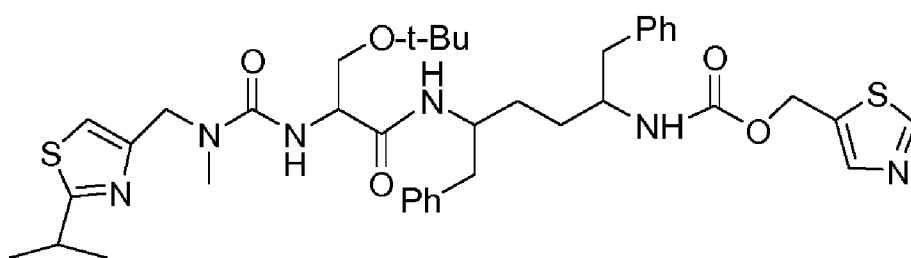
65

5



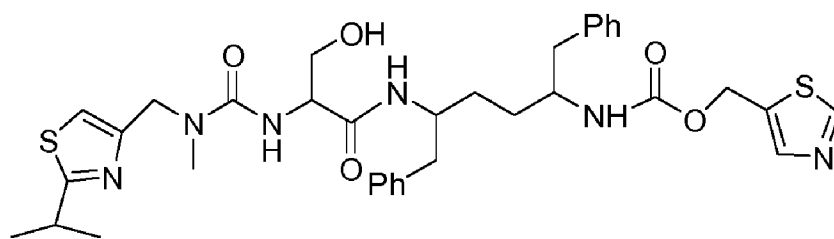
10

15



20

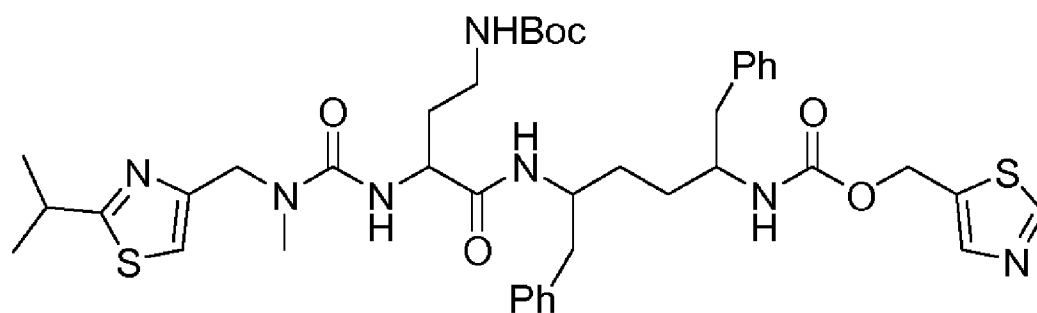
25



30

35

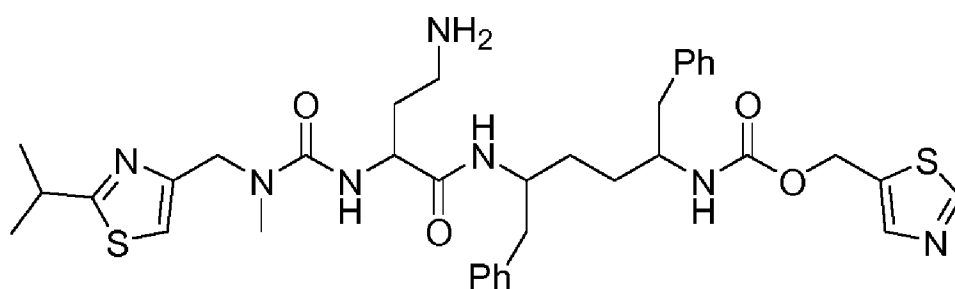
40



45

50

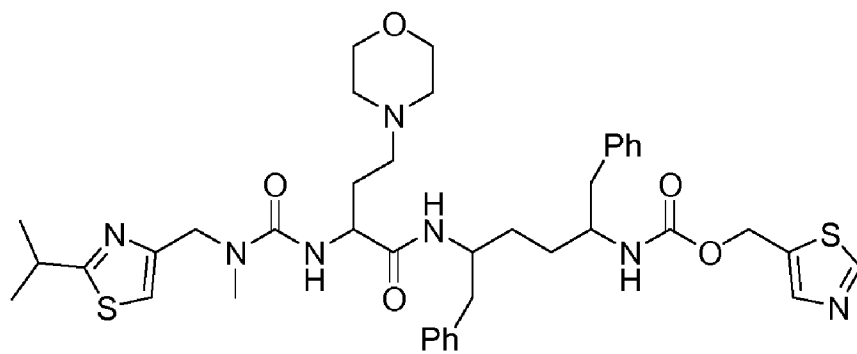
55



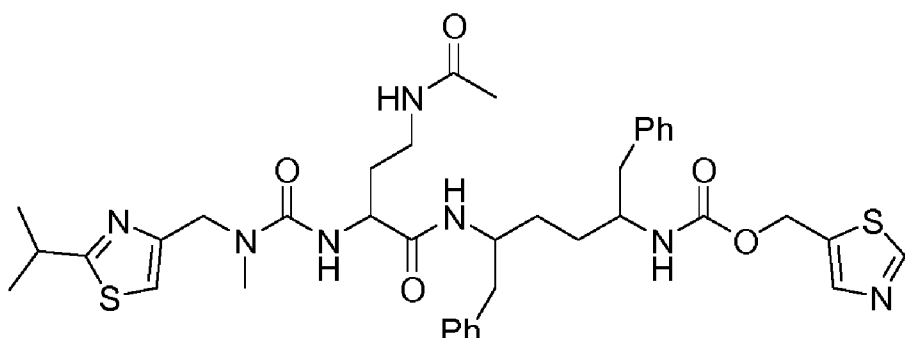
60

65

5



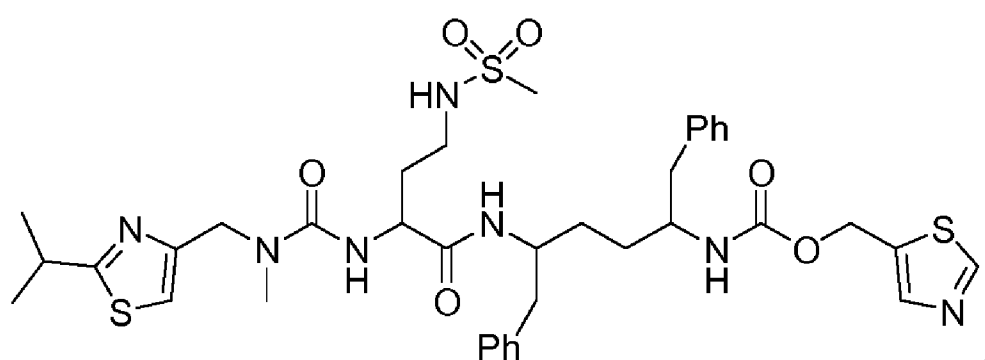
15



20

25

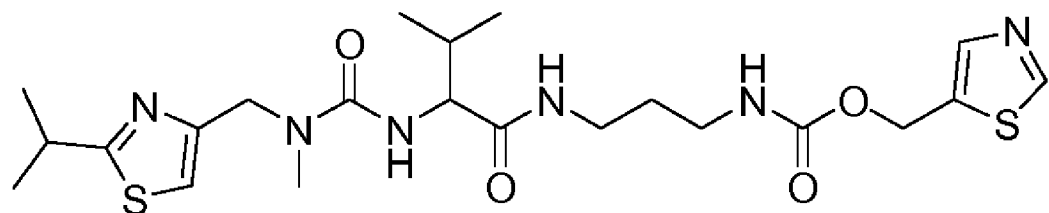
30



35

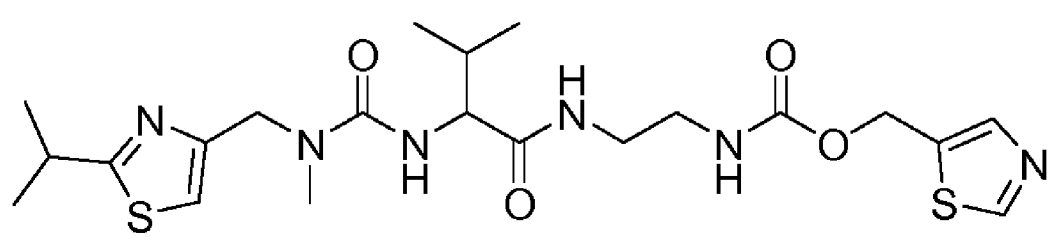
40

45



50

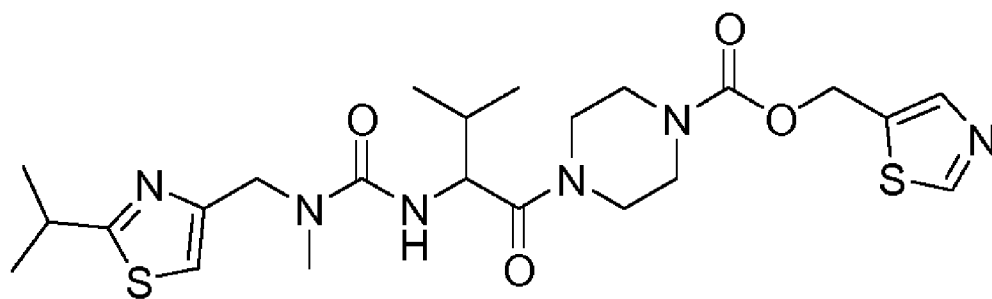
55



60

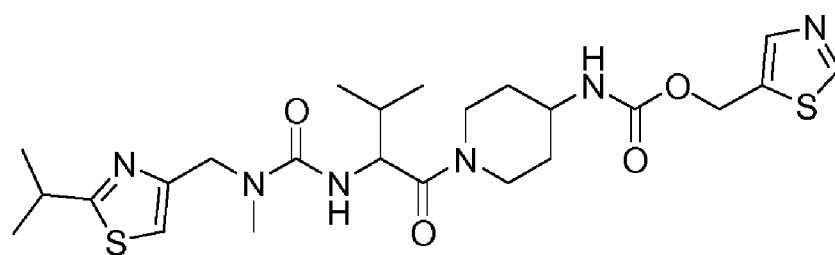
65

5



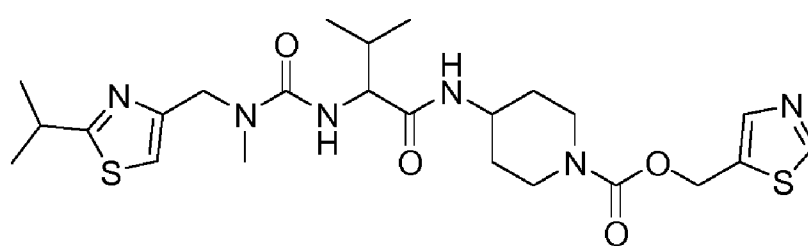
10

15



20

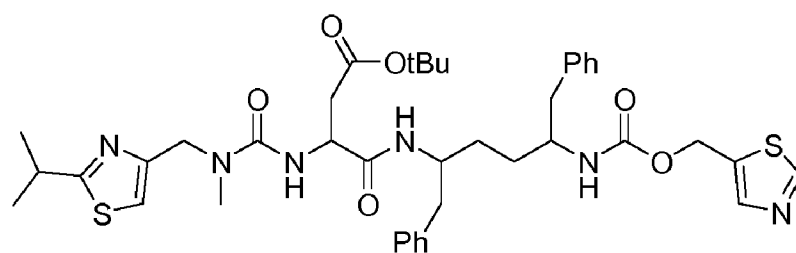
25



30

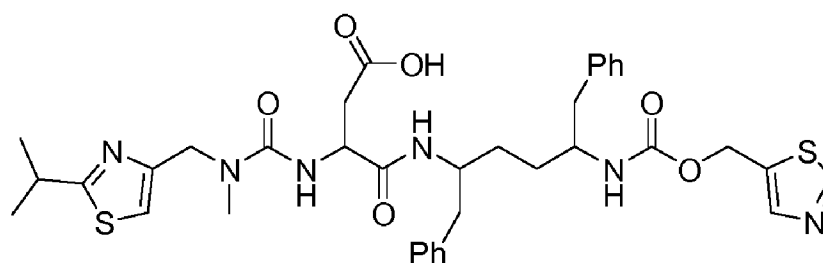
35

40



45

50



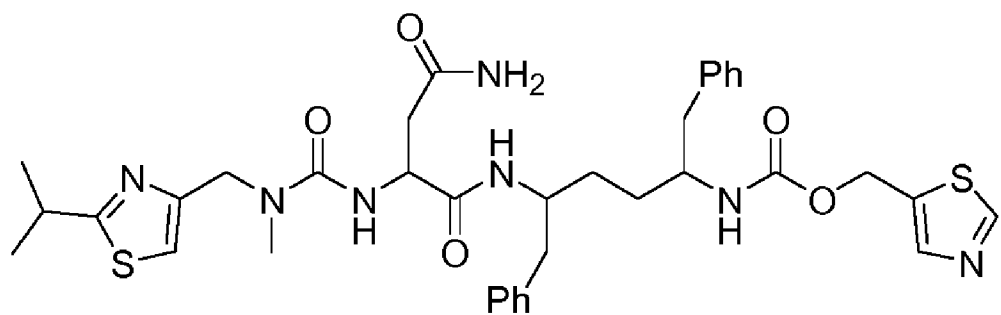
55

60

65

5

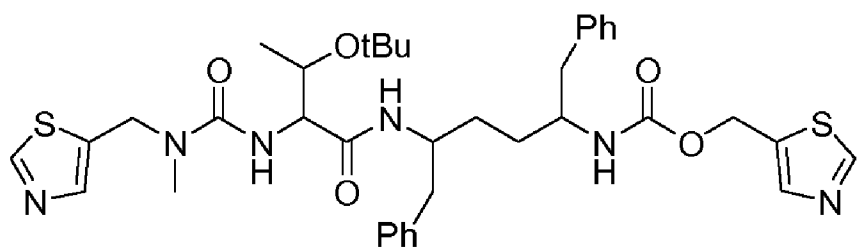
10



15

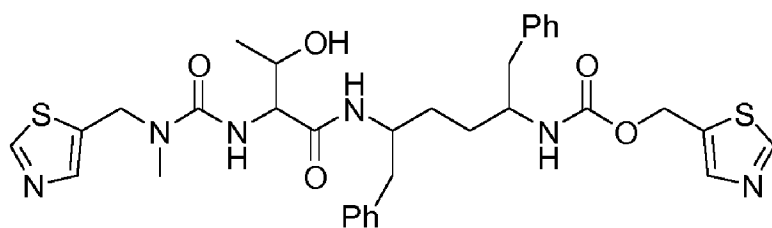
20

25



30

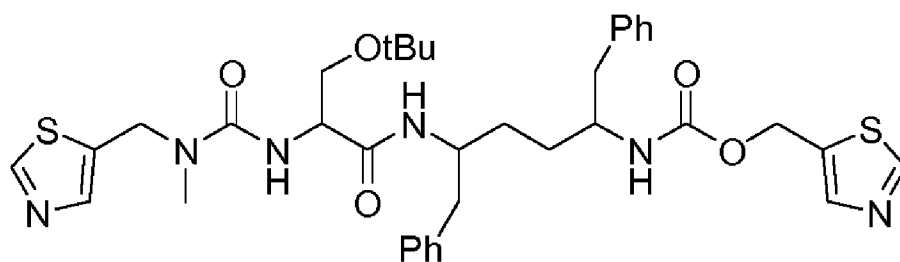
35



40

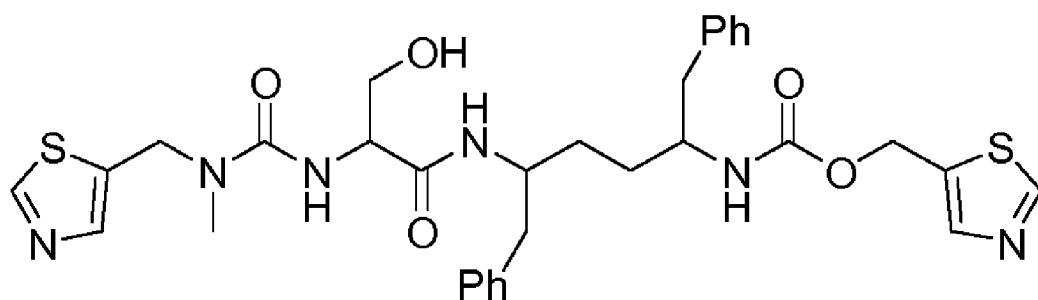
45

50



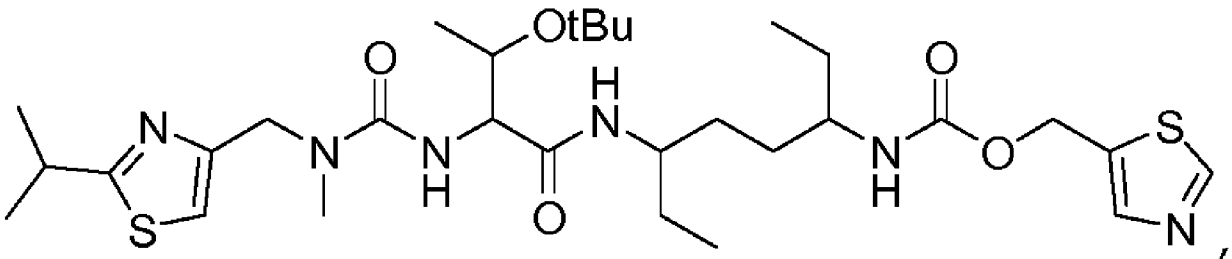
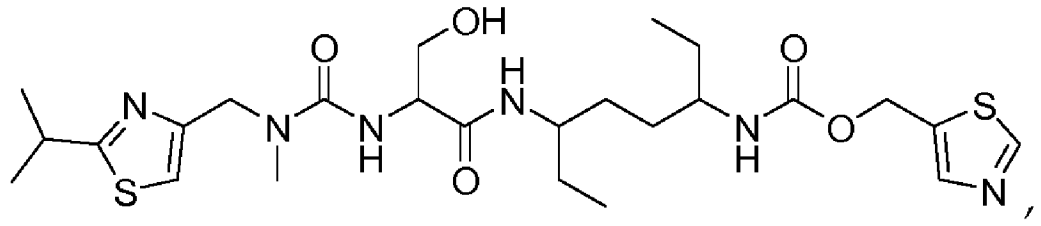
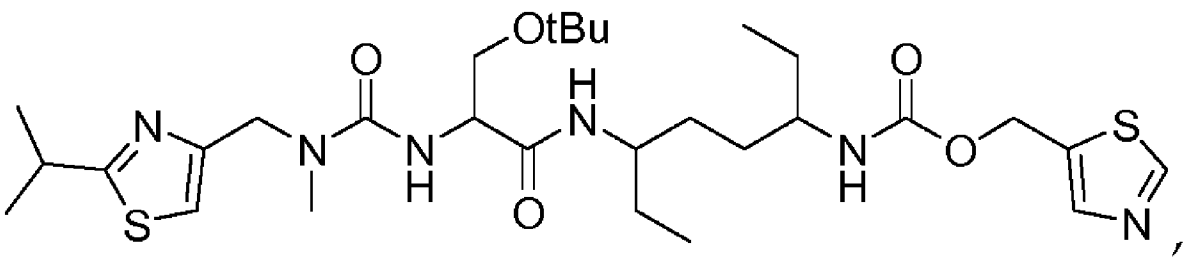
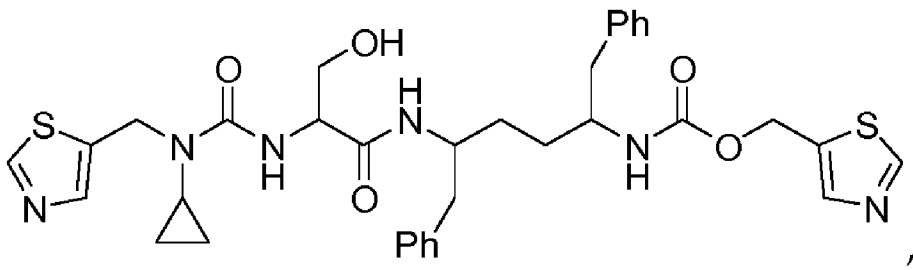
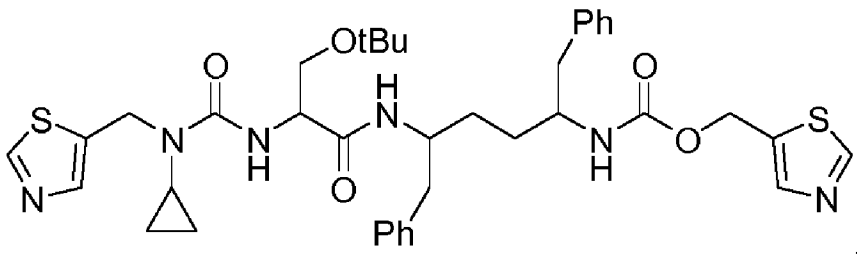
55

60



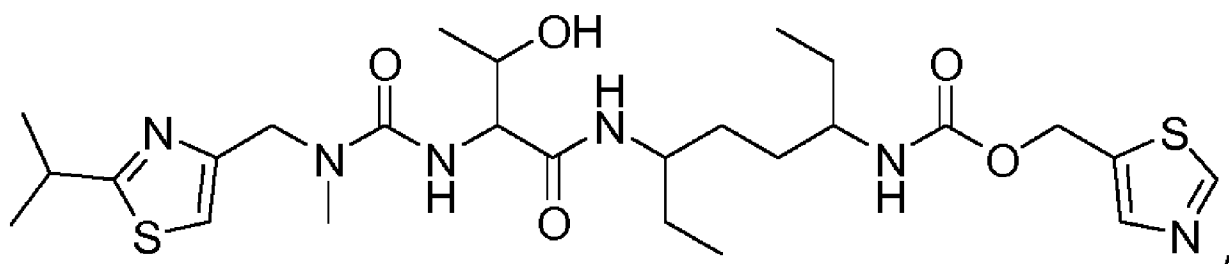
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

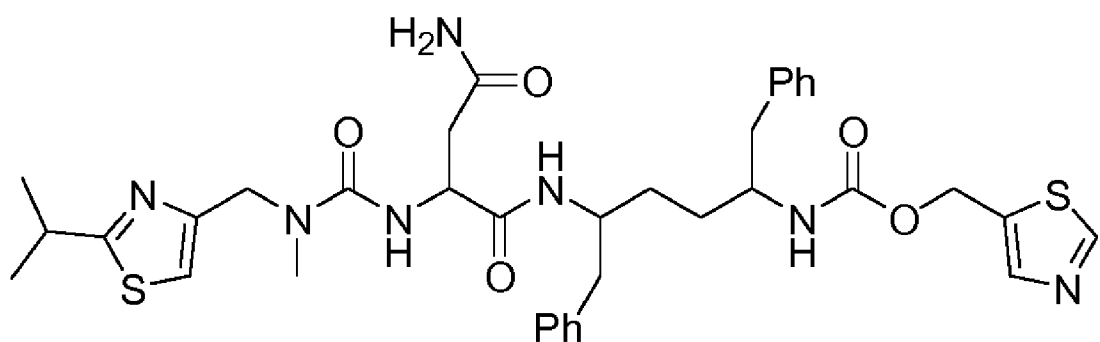
10



15

20

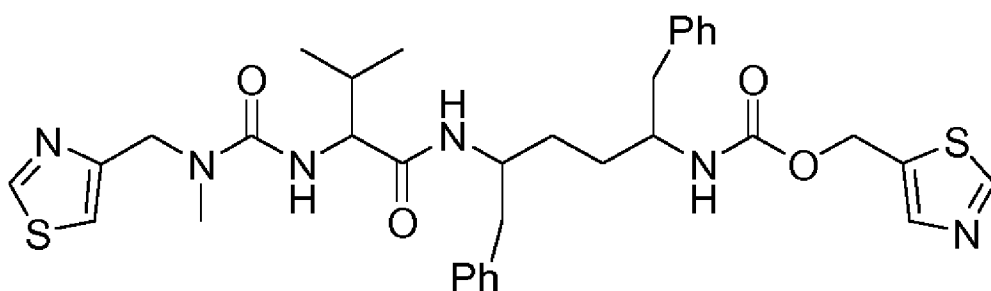
25



30

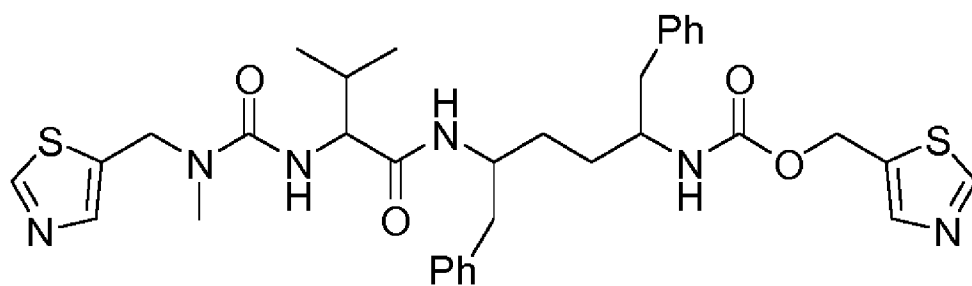
35

40



45

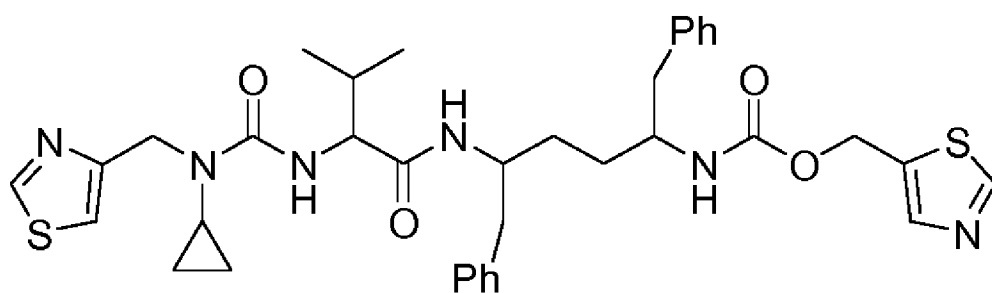
50



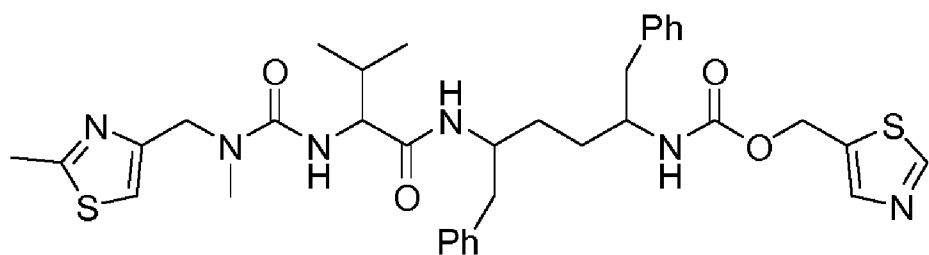
55

60

65

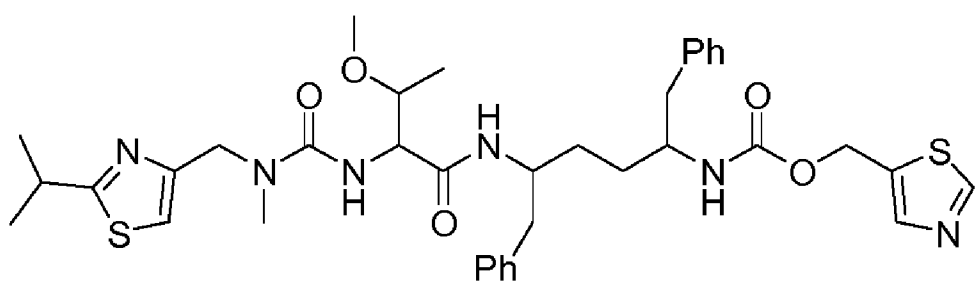


5



10

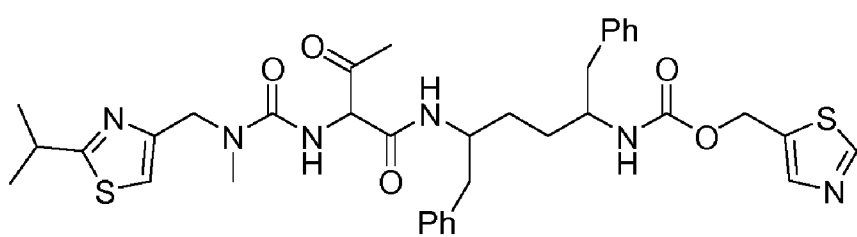
15



20

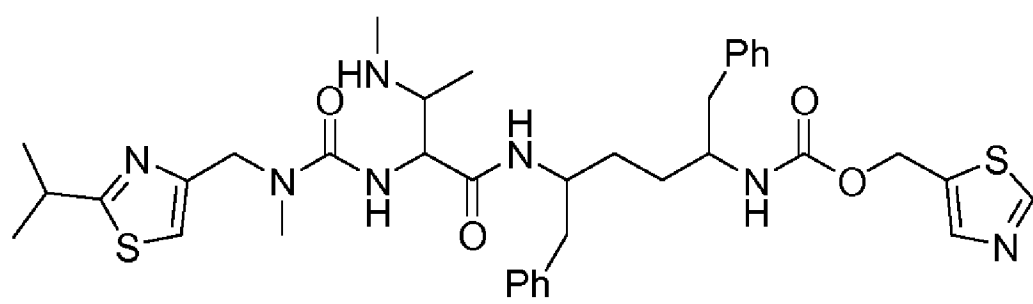
25

30



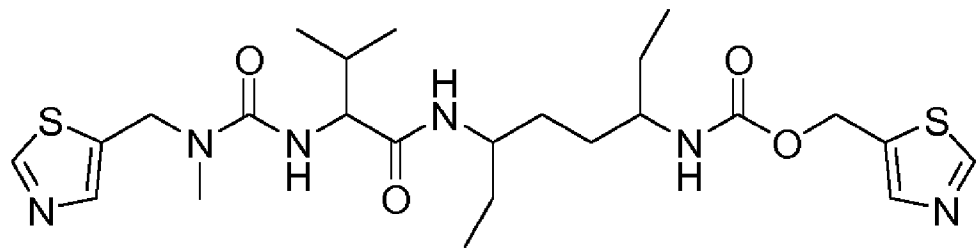
35

40



45

50



55

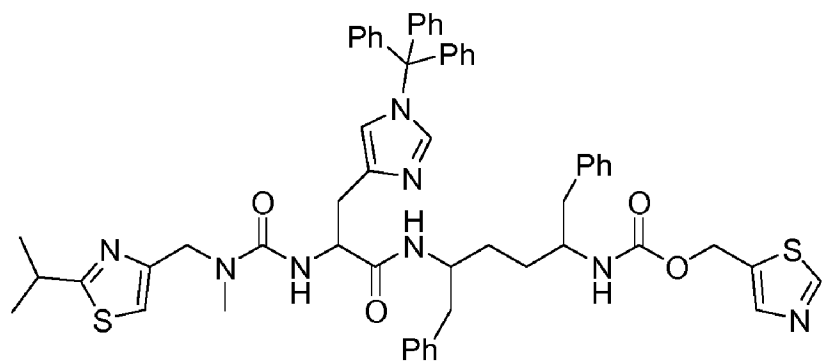
60

65

5

10

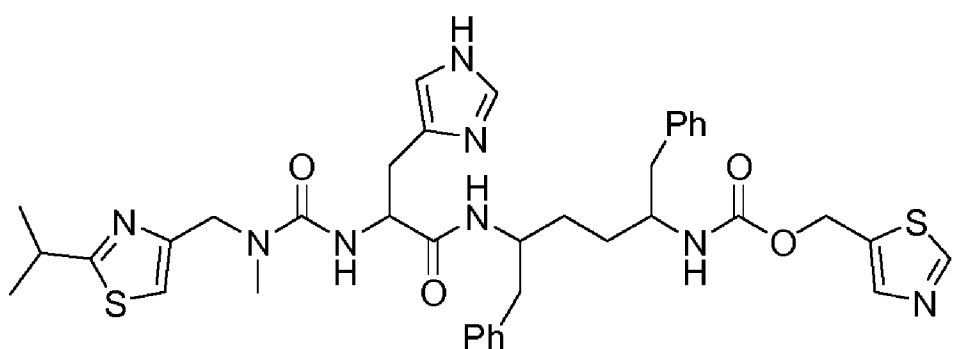
15



20

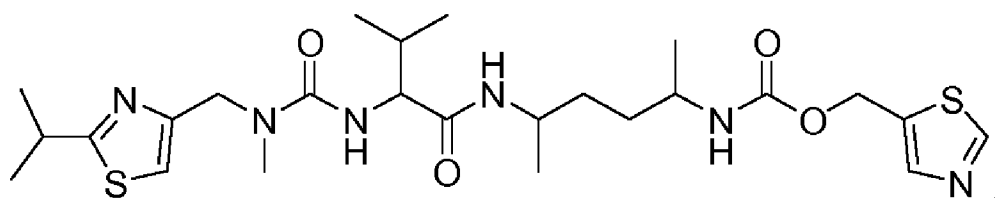
25

30



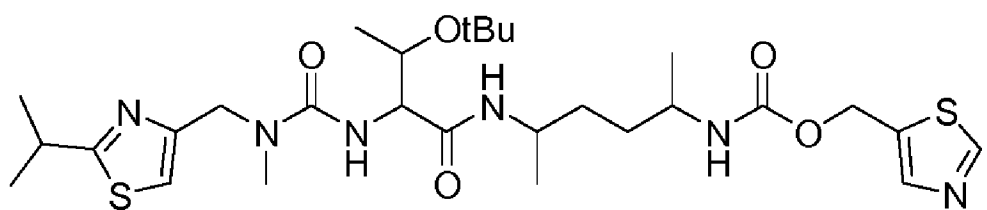
35

40



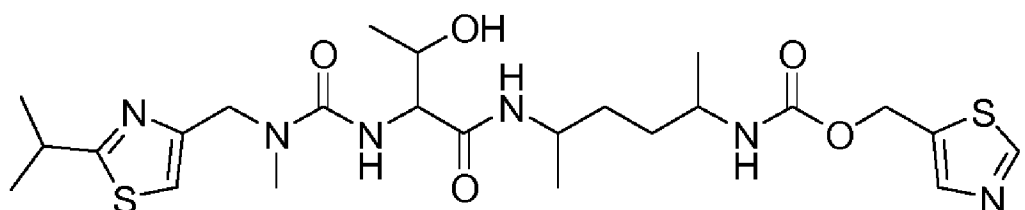
45

50



55

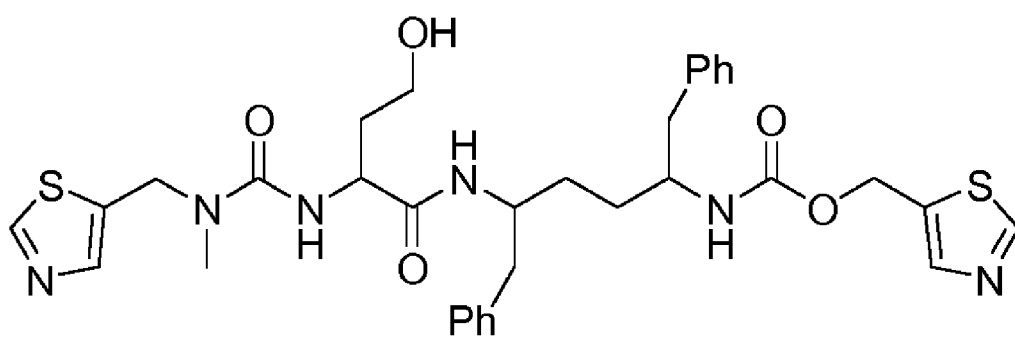
60



65

5

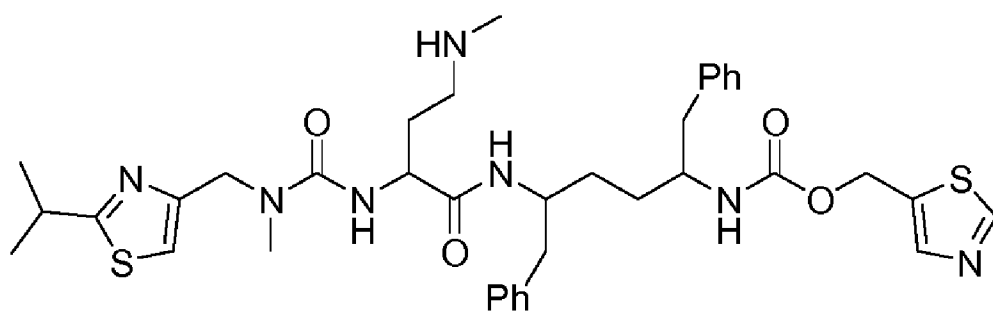
10



15

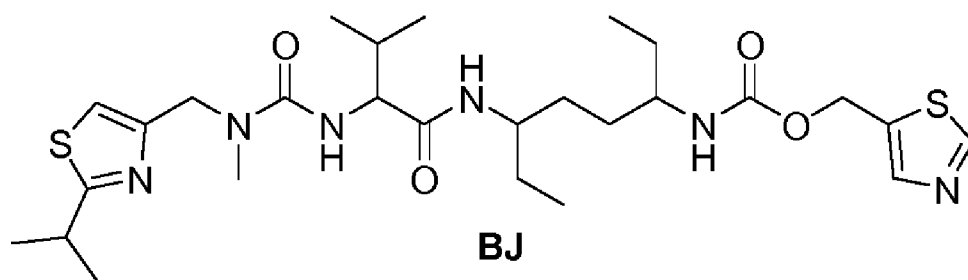
20

25



30

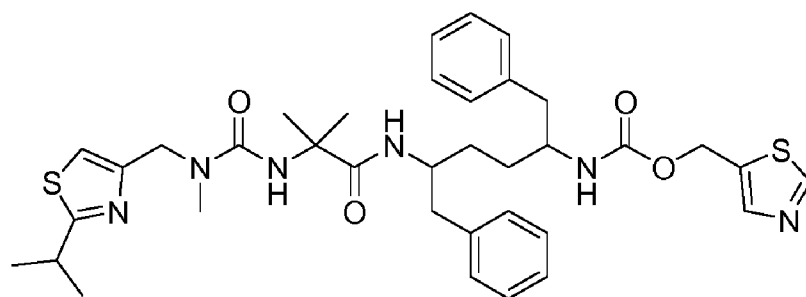
35



40

45

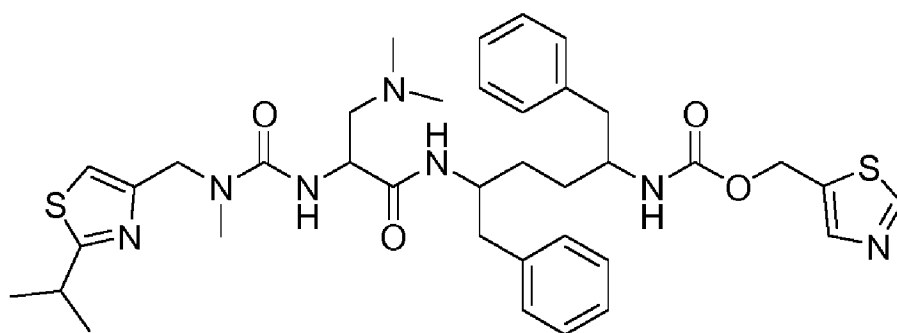
50



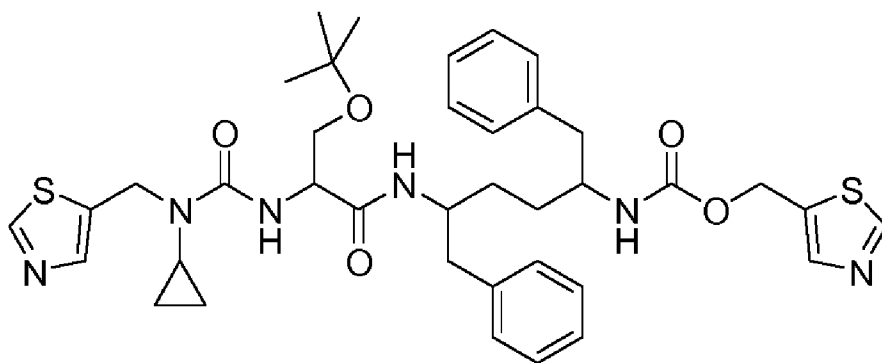
55

60

65



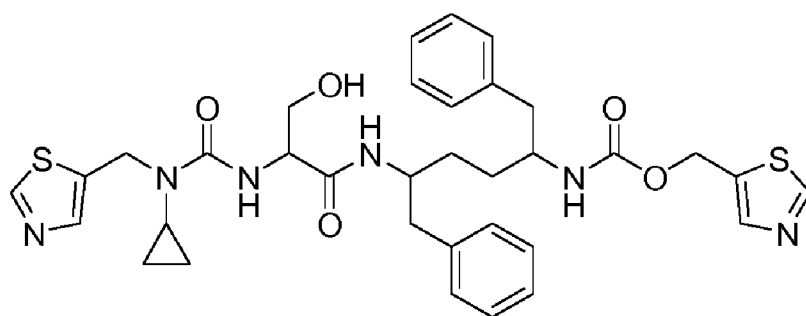
5



10

15

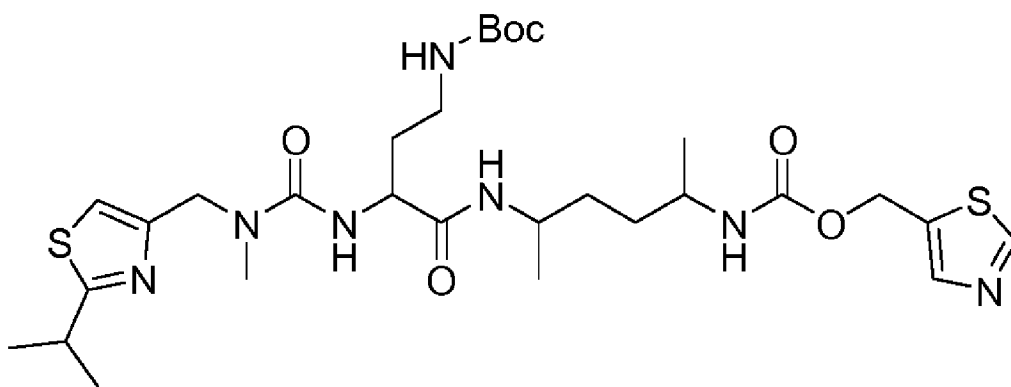
20



25

30

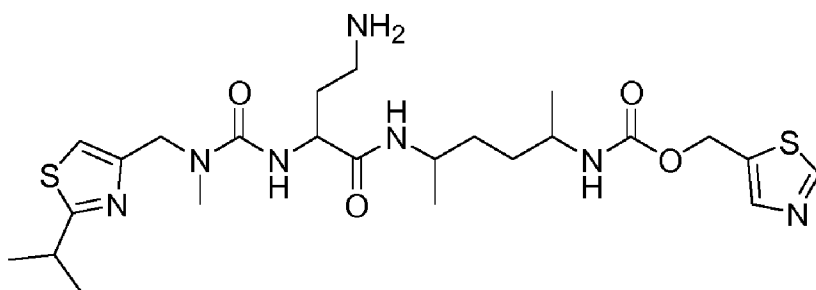
35



40

45

50



55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

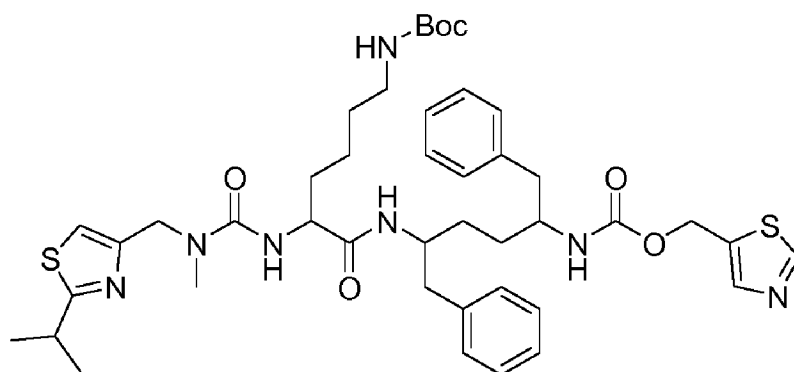
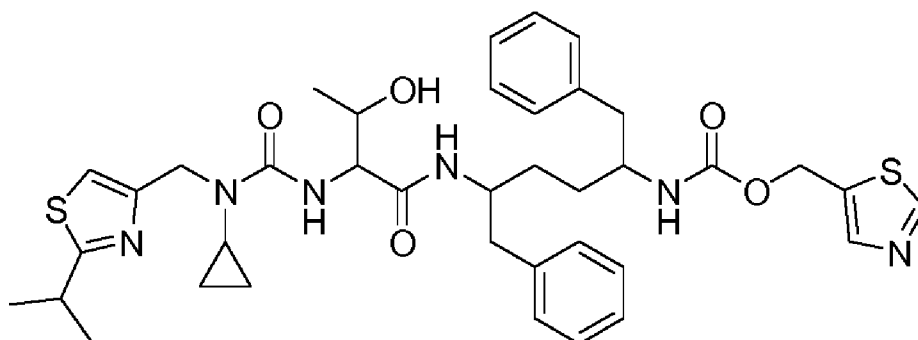
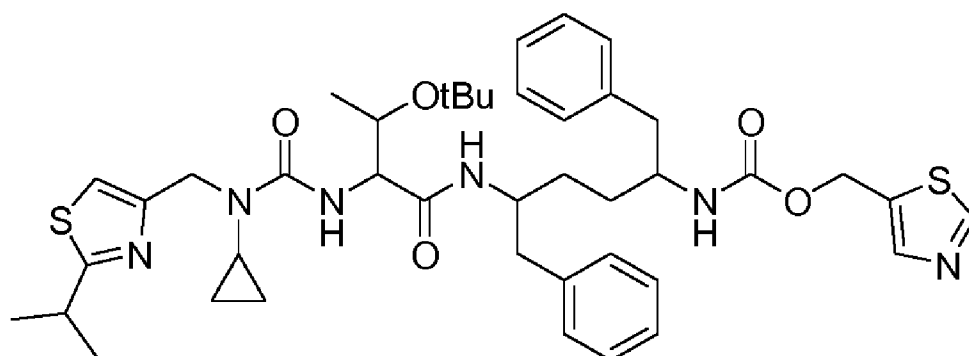
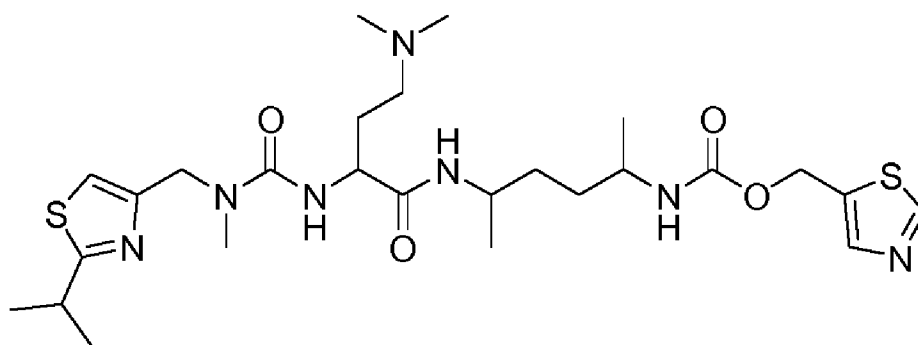
45

50

55

60

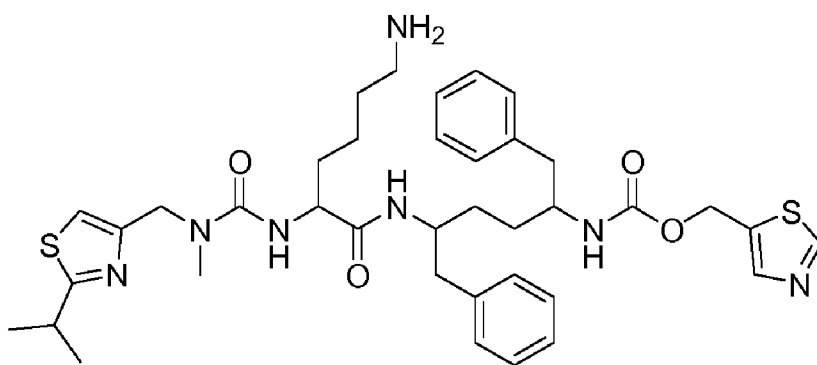
65



5

10

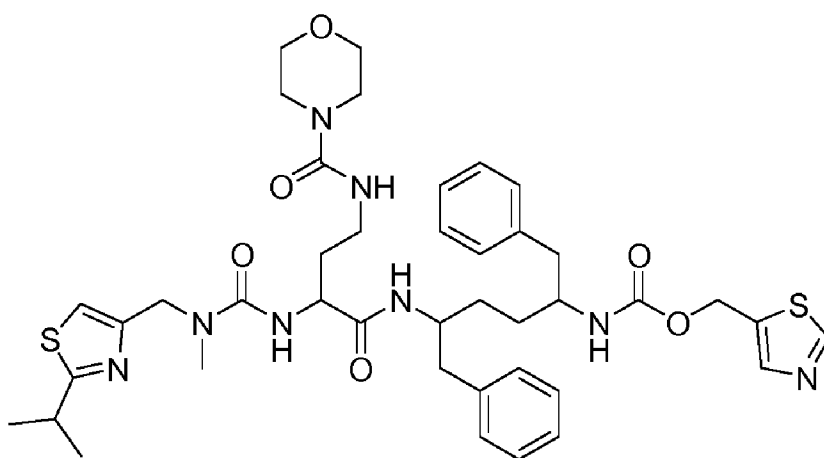
15



20

25

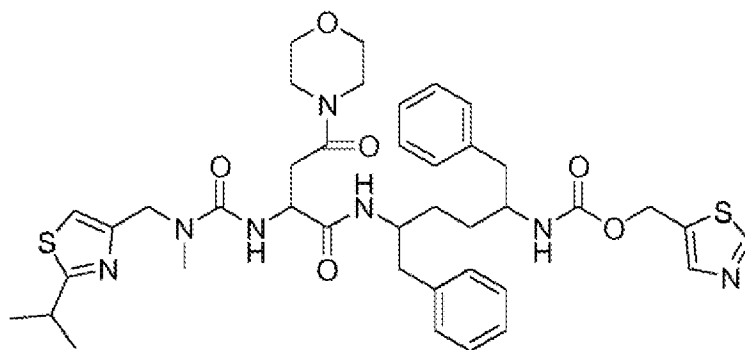
30



35

40

45

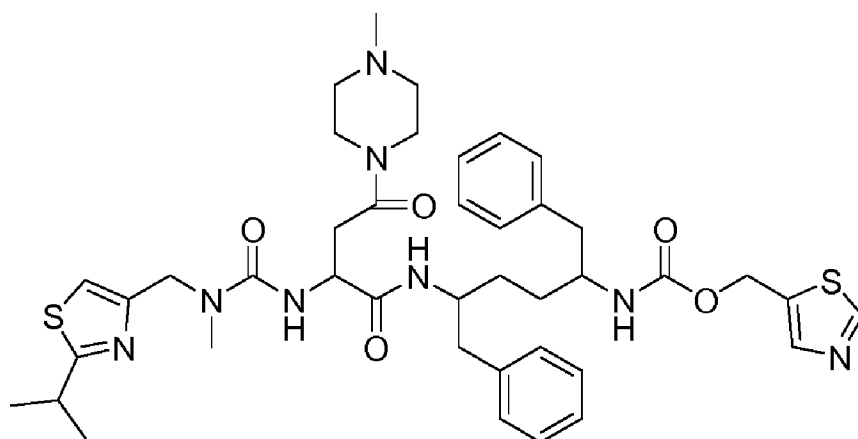


50

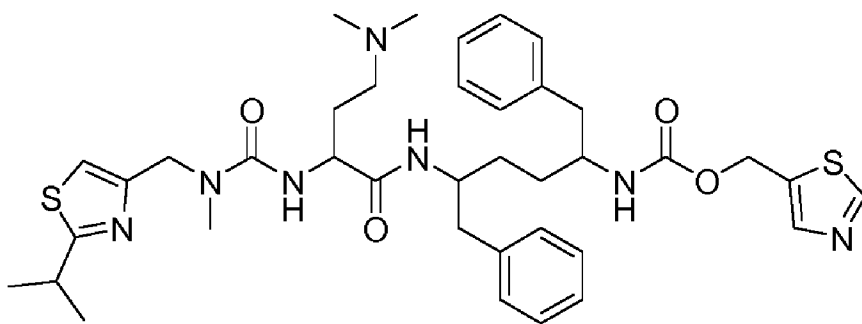
55

60

65

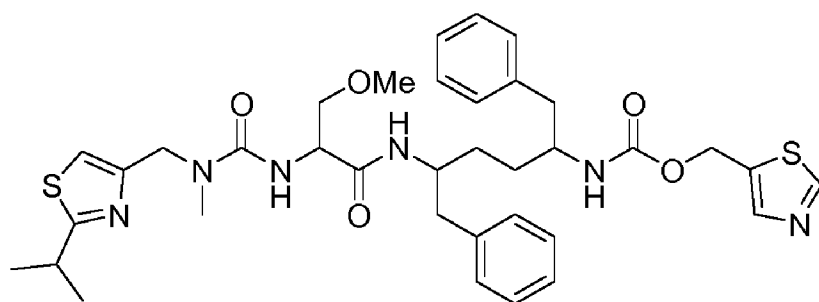


5



10

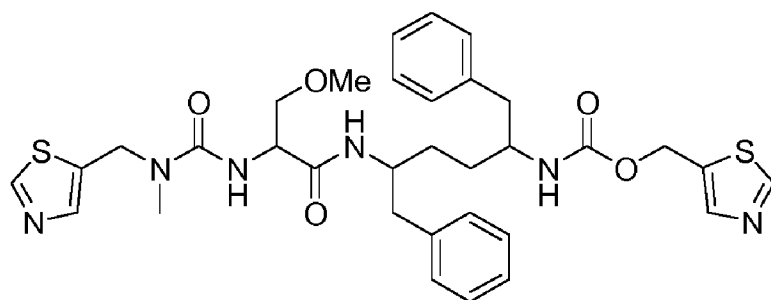
15



20

25

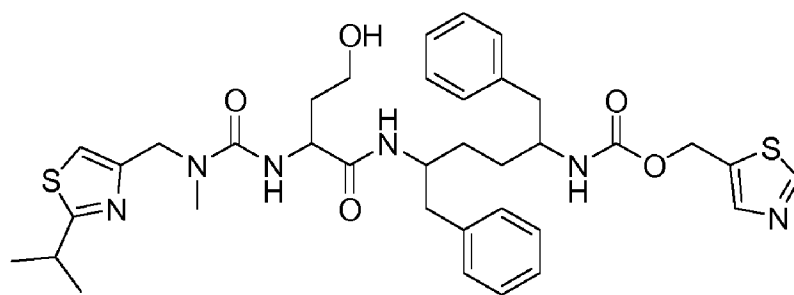
30



35

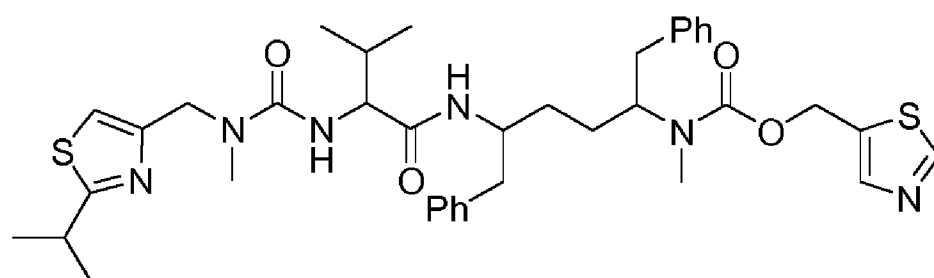
40

45



50

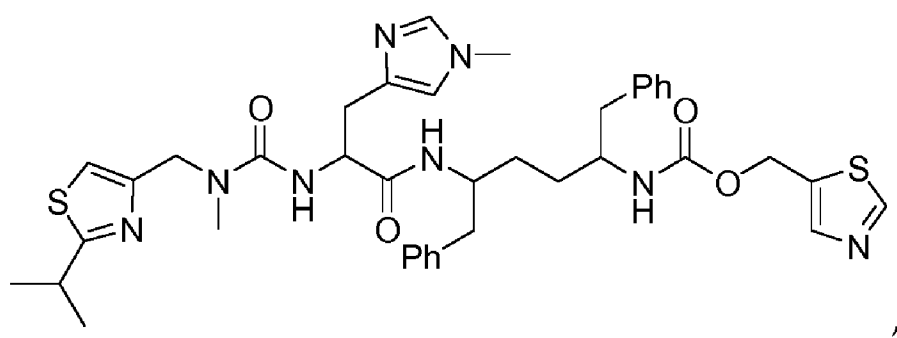
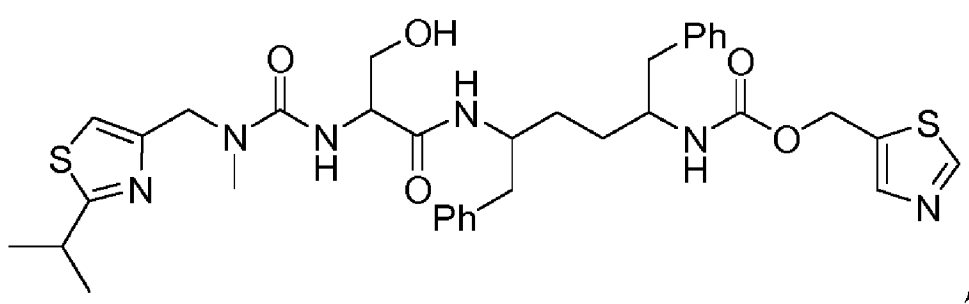
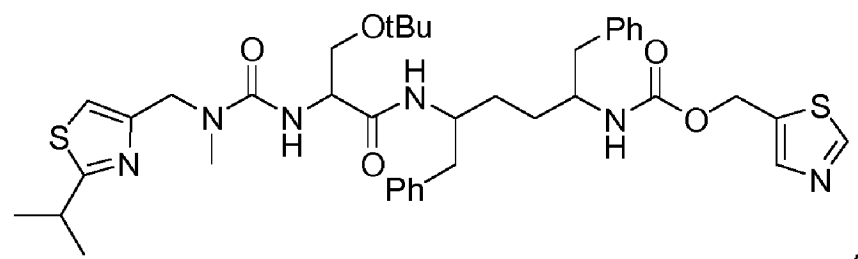
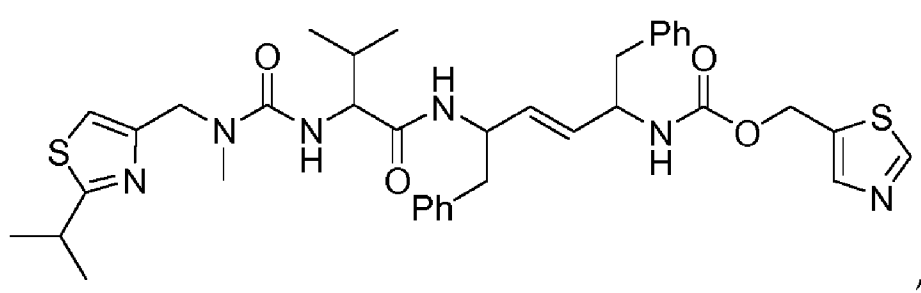
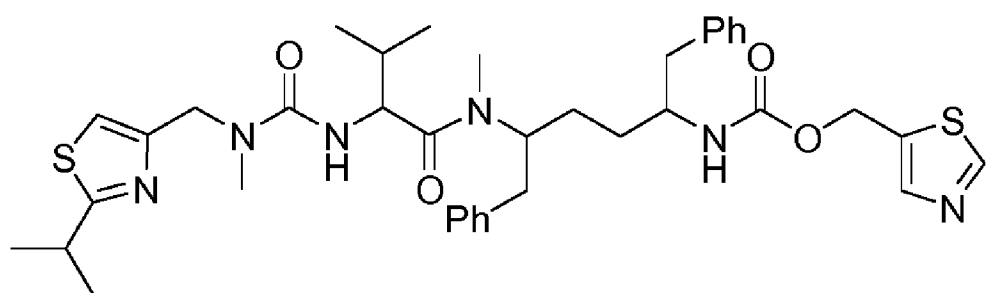
55



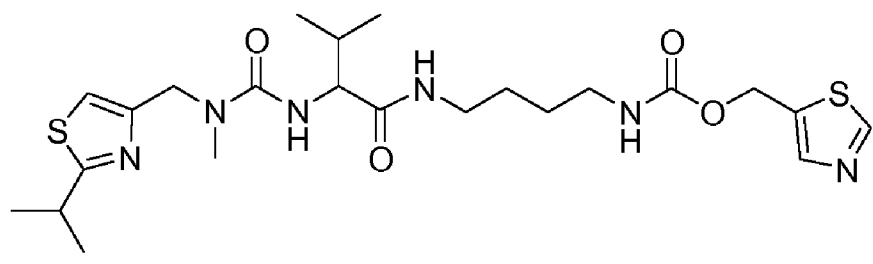
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

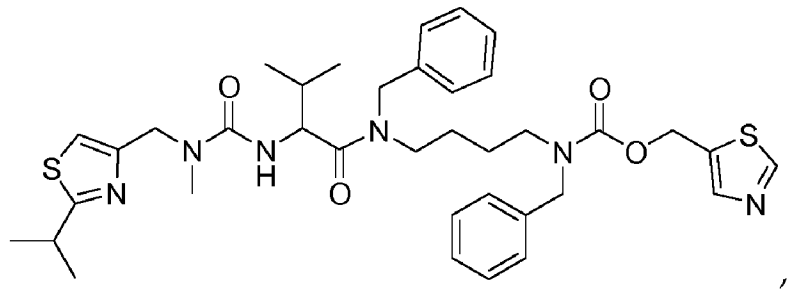


5



10

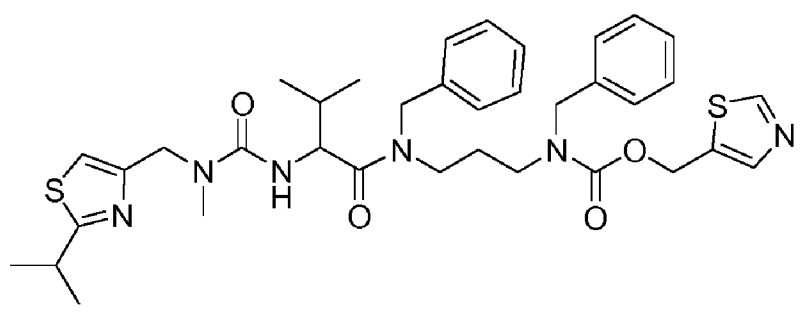
15



20

25

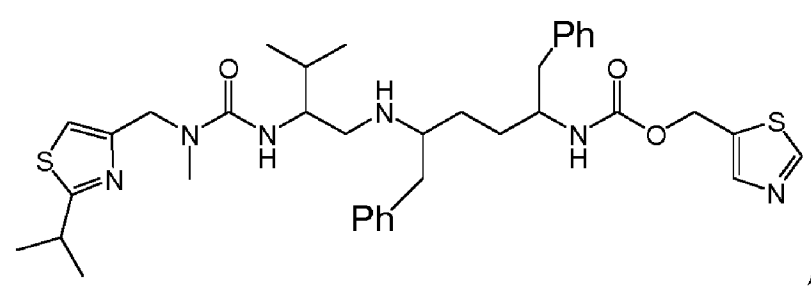
30



35

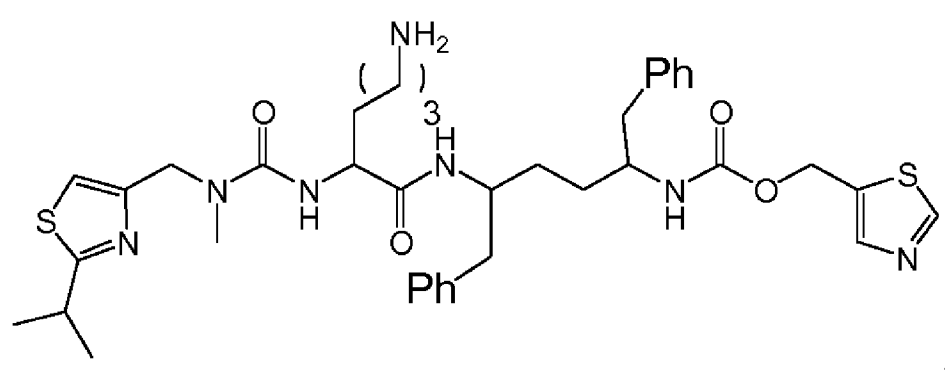
40

45



50

55



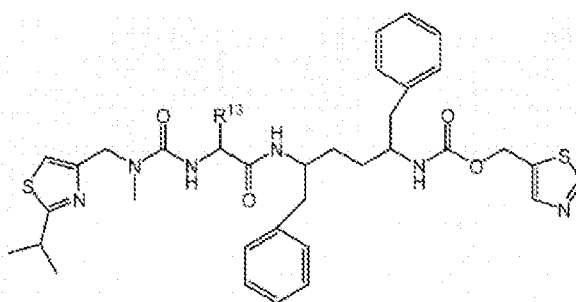
60

65

R^{10a} y R^{10b} son independientemente H o alquilo -C₁₋₄; R¹² es H o -CH₃; R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O) NR²⁰R²¹, -(CH₂)₁₋₃C(O)R²², -(CH₂)₁₋₃S(O)₂R²² o -(CH₂)₁₋₃-R²³; R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente H, alquilo -C₁₋₄ o arilalquilo; R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente H o alquilo -C₁₋₃; R¹⁹ es H, alquilo -C₁₋₄ o arilalquilo; R²⁰ y R²¹ son independientemente H, alquilo -C₁₋₃, -C(O)R¹⁷ o -S(O)₂R¹⁷; o R²⁰ y R²¹, en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros, sustituido o no sustituido, que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que incluye N y O; R²² es H, alquilo -C₁₋₃, -OR¹⁹ o -NR²⁰R²¹; y R²³ es un anillo heterociclilo de 5-6 miembros, sustituido o no sustituido, que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que incluye N y O.

[0073] En aún otras representaciones de los compuestos con Fórmula IIB, R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)-NR²⁰R²¹, o -(CH₂)₁₋₃-R²³ donde R²⁰ y R²¹ forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que incluye N y O, o R²³ es un anillo heterociclilo de 5-6 miembros, sustituido o no sustituido, que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que incluye N y O, y el anillo heterociclilo de 5-6 miembros es opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₂.

[0074] En otras ejecuciones, los compuestos con Fórmula IIB, o sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, tienen la siguiente estructura IIC:



Fórmula IIC

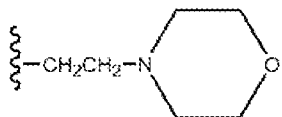
donde: R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃-CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O) NR²⁰R²¹, -(CH₂)₁₋₃C(O)R²² o -(CH₂)₁₋₃-R²³; R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₃; R¹⁹ es H, alquilo -C₁₋₄ o arilalquilo; R²⁰ y R²¹ son cada uno independientemente H, alquilo -C₁₋₃, -C(O)R¹⁷ o -S(O)₂R¹⁷; o R²⁰ y R²¹, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que incluye N y O; R²² es H, alquilo -C₁₋₃, -OR¹⁹ o -NR²⁰R²¹; y R²³ es un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que incluye N y O.

[0075] En aún otra representación de los compuestos con Fórmula IIC, R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)-NR²⁰R²¹, o -(CH₂)₁₋₃-R²³ donde R²⁰ y R²¹, forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que incluye N y O; o R²³ es un anillo heterociclilo, sustituido o no sustituido, de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que incluye N y O, y el anillo heterociclilo de 5-6 miembros es opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₂.

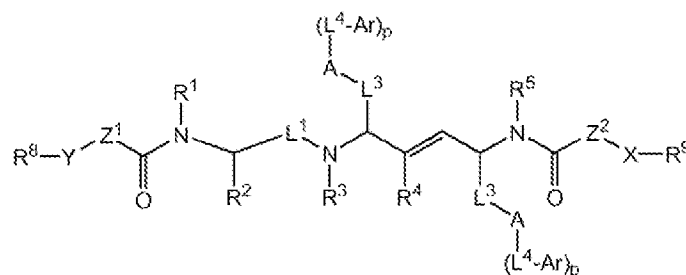
[0076] En aún otra ejecución de los compuestos con Fórmula IIC, R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹. En una ejecución particular, R¹³ es un grupo C₁₋₄alquilen-NH₂, o un grupo C₁₋₄alquilen-N(alquilo)₂.

[0077] En aún otra ejecución de los compuestos con Fórmula IIC, R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁸R¹⁷NR¹⁷C(O)-NR²⁰R²¹. En una ejecución particular, R¹³ es un grupo C₁₋₄alquilen-C(O)NH₂ o un grupo C₁₋₄alquilen-C(O)N(alquilo)₂.

[0078] En aún otra ejecución de los compuestos con Fórmula IIC, R¹³ es -CH₂CH₂NHC(O)CH₃ o



[0079] También se exponen los compuestos o sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables que tienen la siguiente estructura IID:

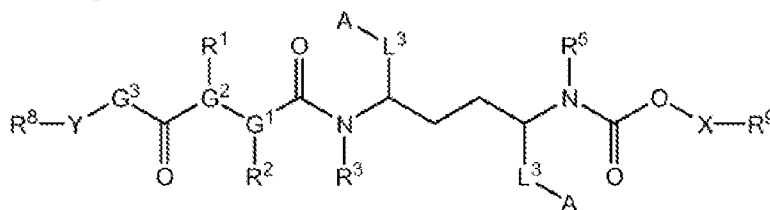


Fórmula IID

donde,

L¹ se selecciona de un grupo que incluye -C(R⁶)₂-, -C(O)-, -S(O₂)-, -N(R⁷)-C(O)-, y -O-C(O)-;
 cada L³ es independientemente un enlace covalente, un alquileo, o un alquileo sustituido;
 cada L⁴ se selecciona independientemente de un grupo que un enlace covalente, alquileo, alquileo sustituido, -O-, -CH₂-O-, y -NH-;
 cada A se selecciona independientemente de un grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido,
 con la condición de que cuando A es H, p es 0;
 Z¹ y Z² son cada uno independientemente -O- o -N(R⁷)-;
 Y y X son independientemente seleccionados de un grupo que incluye heterociclilo y heterociclilalquilo;
 cada Ar es independientemente seleccionado del grupo que incluye arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;
 R¹, R³, y R⁵ son cada uno independientemente seleccionados de un grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo y arilalquilo sustituido;
 R² es independientemente seleccionado de un grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxialquilo, hidroxialquilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, -alquileo-C(O)-OH, -alquileo-C(O)-Oalquilo, -alquileo-C(O)amino, -alquileo-C(O)-alquilo;
 R⁴ y R⁶ son seleccionados independientemente de un grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, y heteroalquilo;
 cada R⁷ es seleccionado independientemente de un grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;
 R⁸ y R⁹ son cada uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -CN; y
 cada p es independientemente 0 o 1.

[0080] También se mencionan los compuestos, o sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tienen la siguiente estructura IV:



donde,

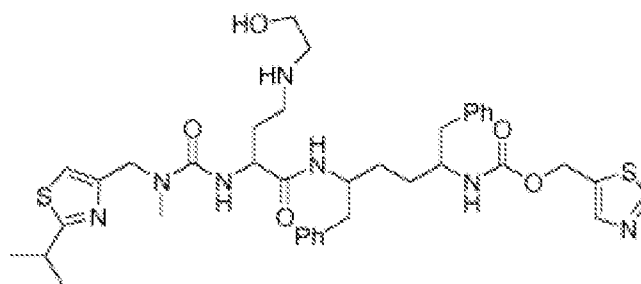
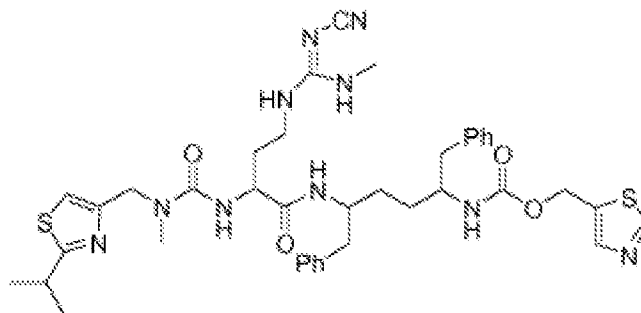
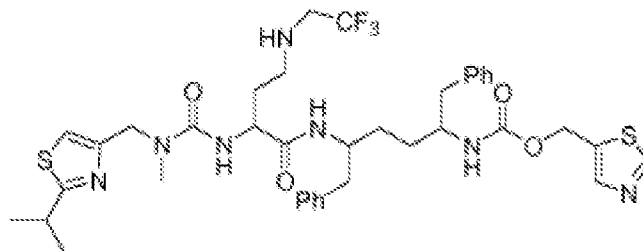
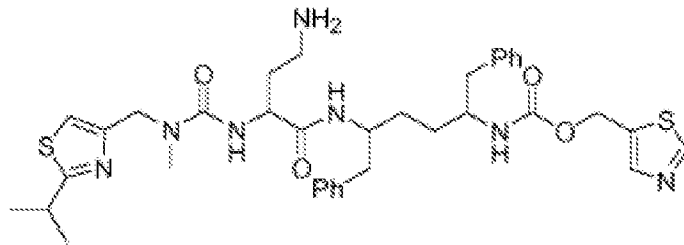
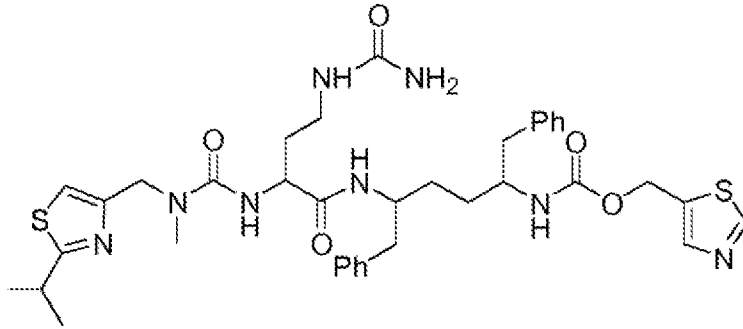
cada L³ es independientemente un alquileo o alquileo sustituido;
 cada A es independientemente un arilo o arilo sustituido;
 X es heterociclilalquilo;
 Y es heterociclilalquilo o alquilo;
 G¹ y G² son independientemente CH o N, con la condición de G¹ y G² sean diferentes;
 G³ es -NR⁷- o -O-;
 R¹, R³, R⁵, y R⁷ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, y arilalquilo sustituido;
 R² es independientemente seleccionados del grupo que incluye alquilo sustituido, alcoxialquilo, hidroxialquilo, trialquilosiloxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, -alquileo-N(R^a)-C(O)-alquilo, -alquileo-NR^a-C(O)-N(R^a)₂, -alquileo-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)₂, -alquileo-C(=N-R^b)-N(R^a)₂, -alquileo-C(O)-OH, -alquileo-C(O)-Oalquilo, y -alquileo-C(O)-N(R^c)₂;

R⁸ y R⁹ son cada uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, y -CN;

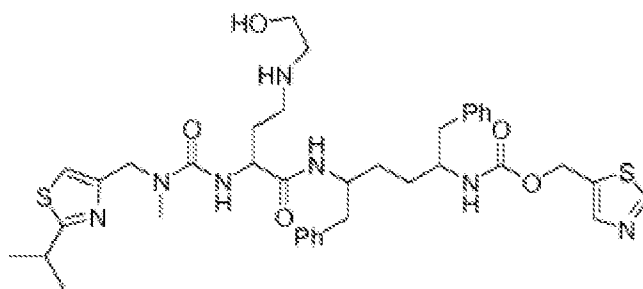
Cada R^a es independientemente seleccionado de un grupo que incluye H, alquilo, y alquilo sustituido;

R^b es seleccionado de un grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, CN, y -S(O₂)-alquilo; y cada R^c es independientemente seleccionados de un grupo que incluye H, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, y -S(O₂)-alquilo.

[0081] Los compuestos de Fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

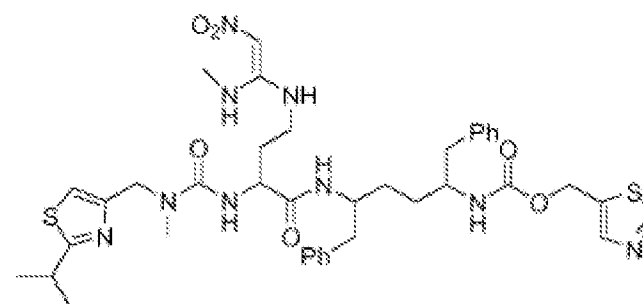


5



10

15

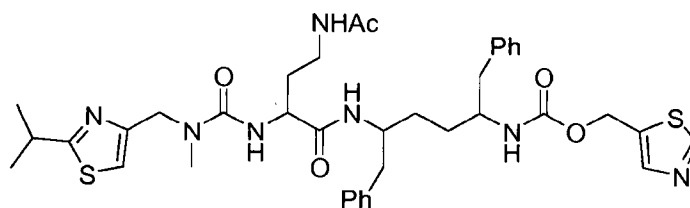


20

25

y,

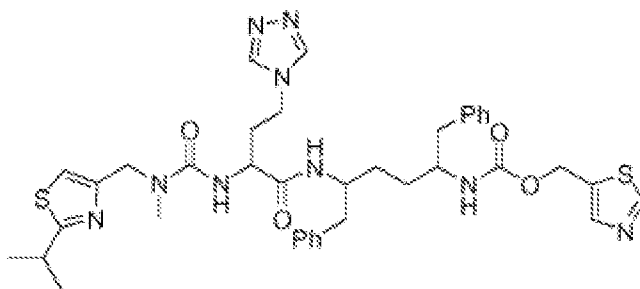
30



35

[0082] Los compuestos con Fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

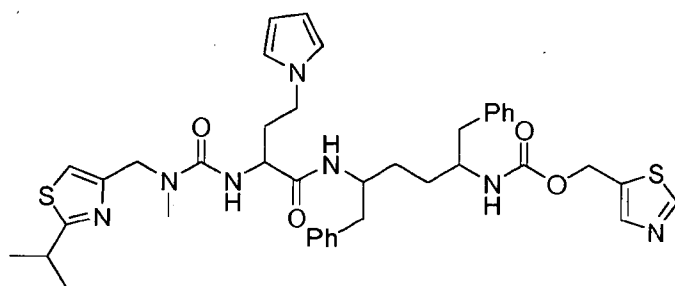
40



45

50

55

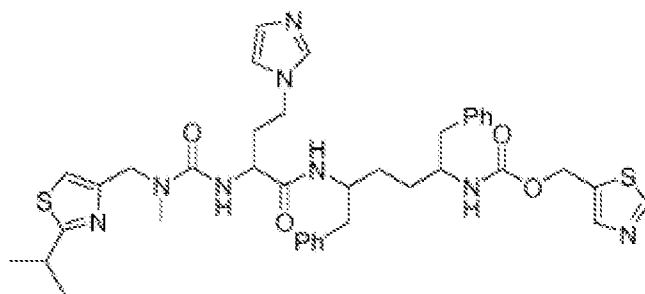


60

65

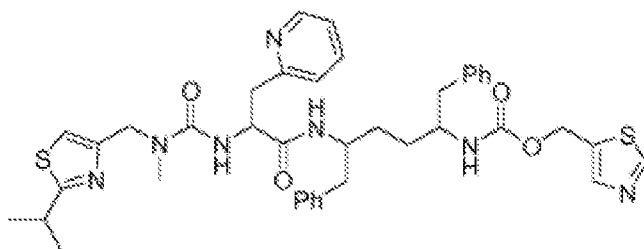
5

10



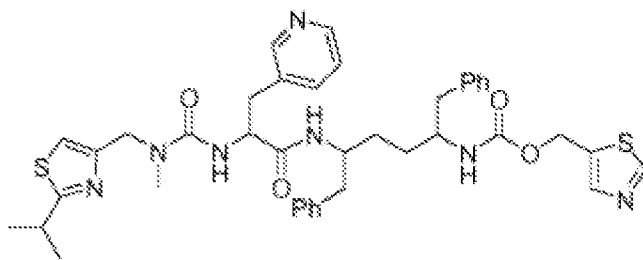
15

20



25

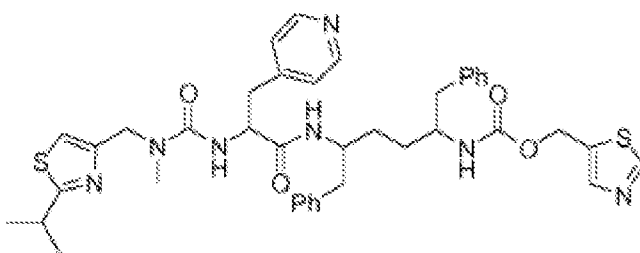
30



35

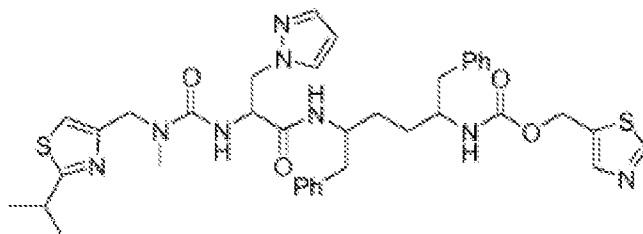
40

45



50

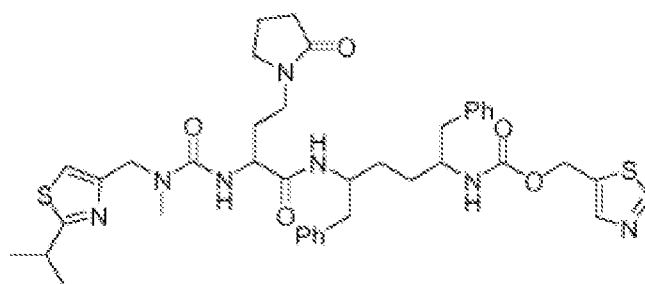
55



60

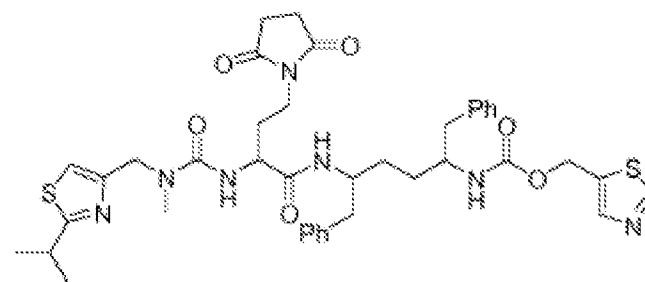
65

5



10

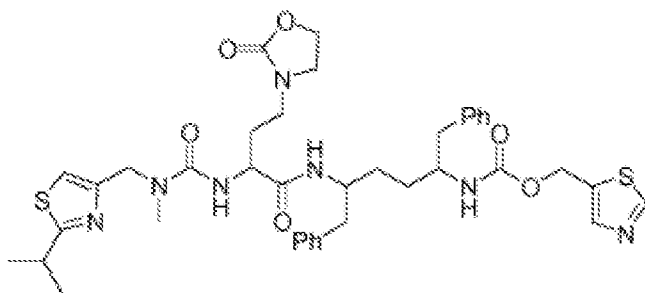
15



20

25

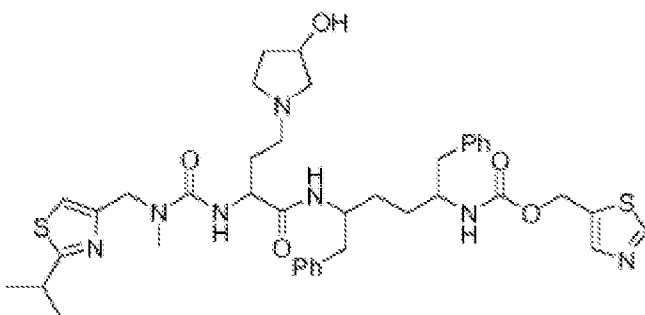
30



35

40

45



50

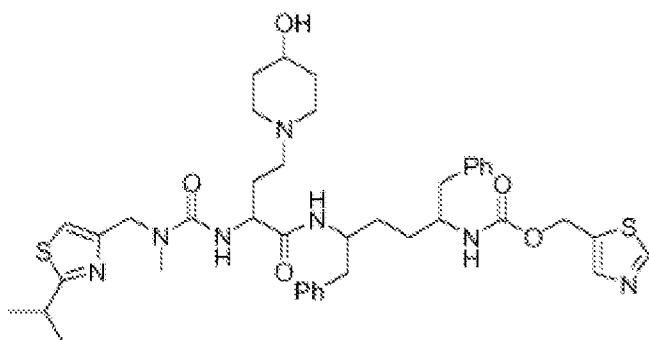
55

60

65

5

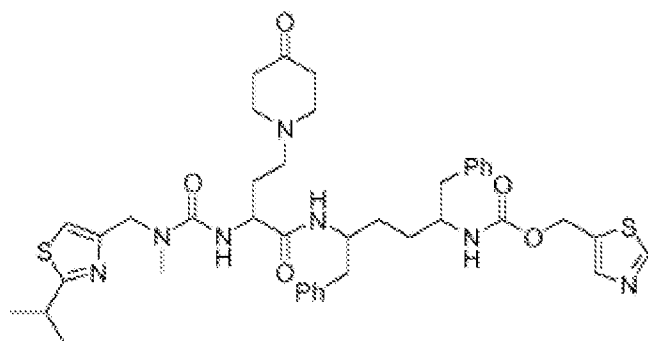
10



15

20

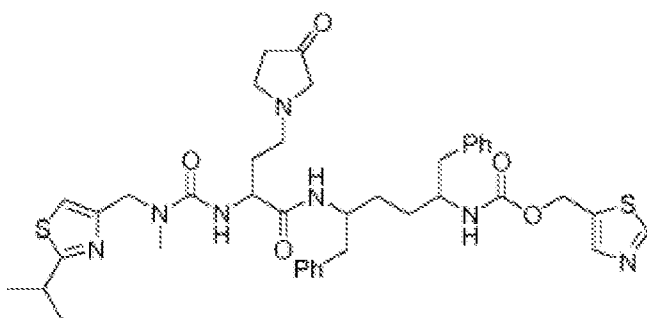
25



30

35

40



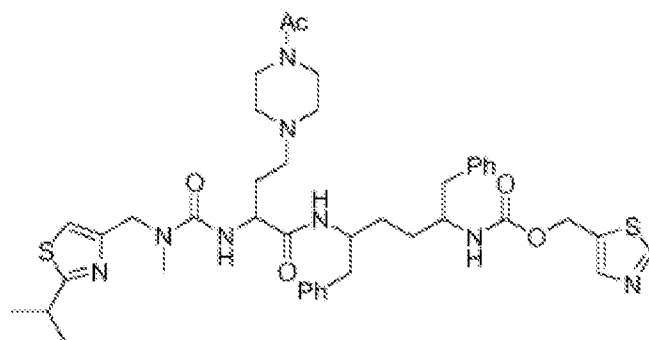
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

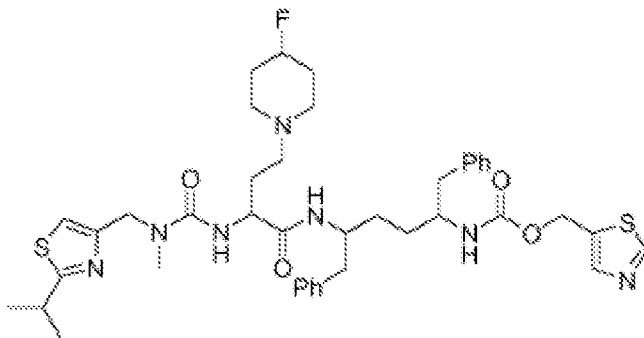
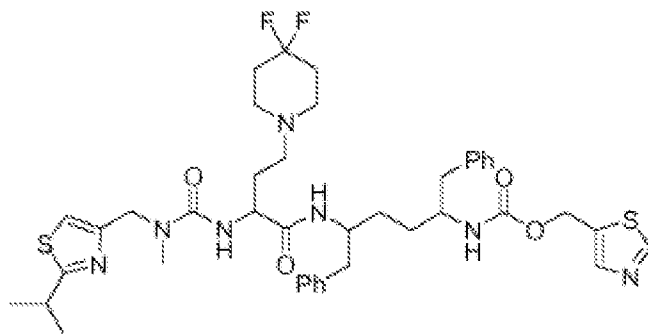
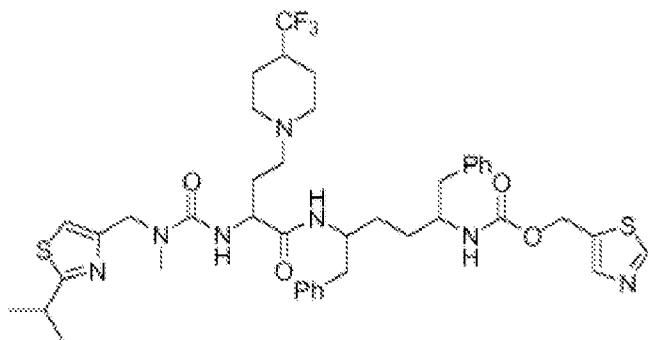
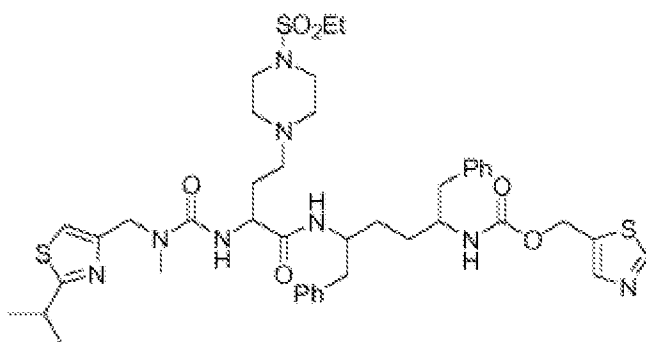
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

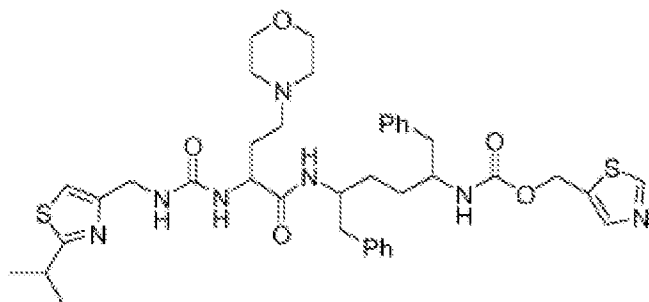
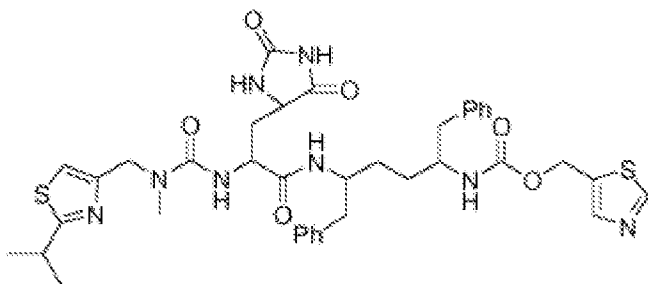
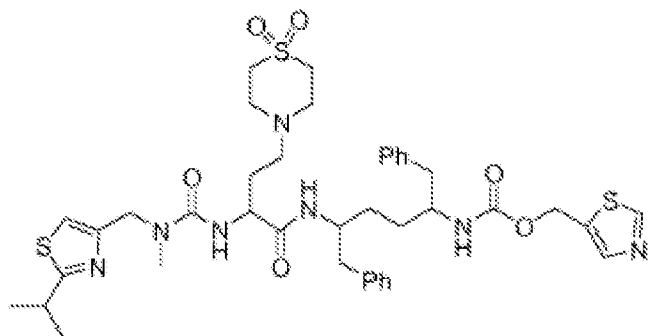
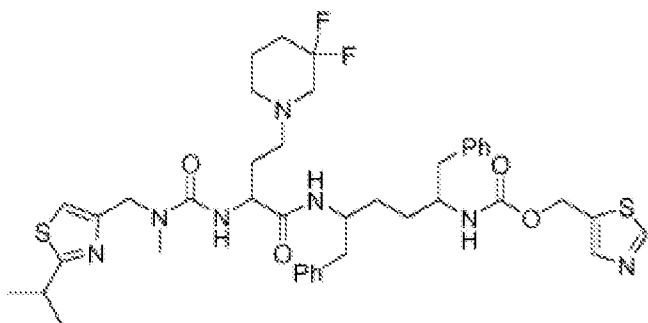
45

50

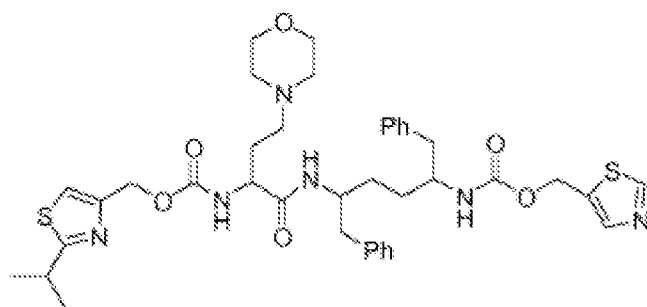
55

60

65

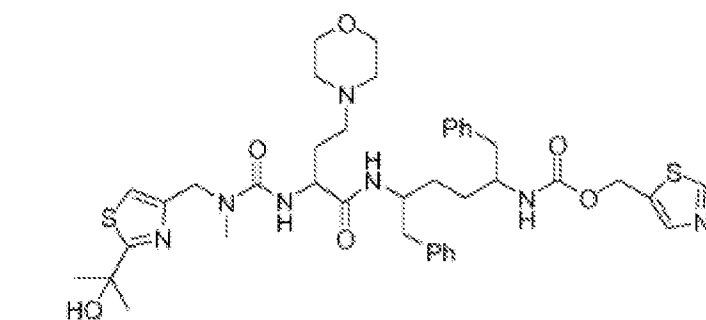


5



10

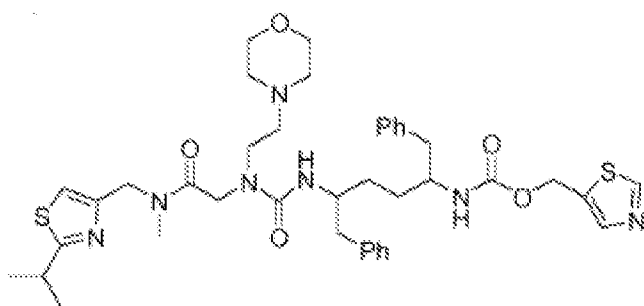
15



20

25

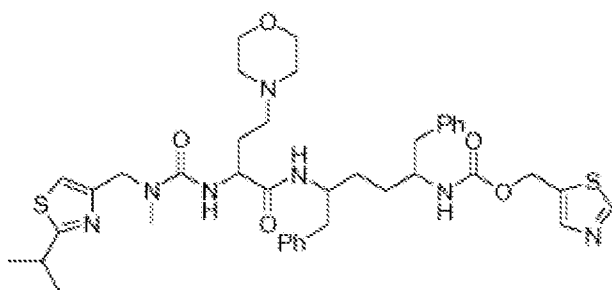
30



35

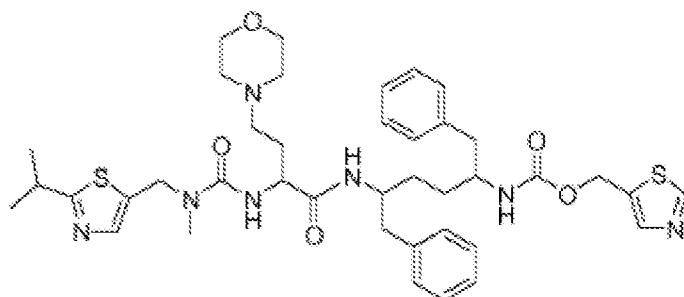
40

45



50

55



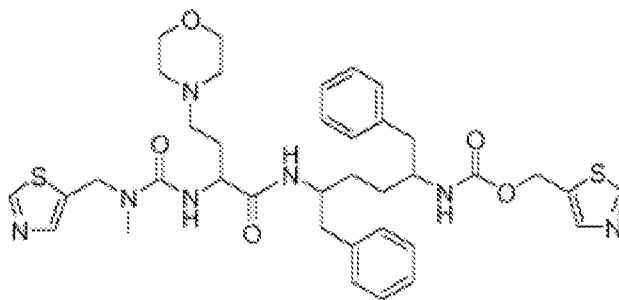
60

65

y

5

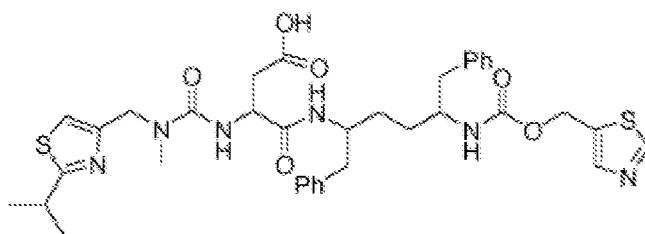
10



15

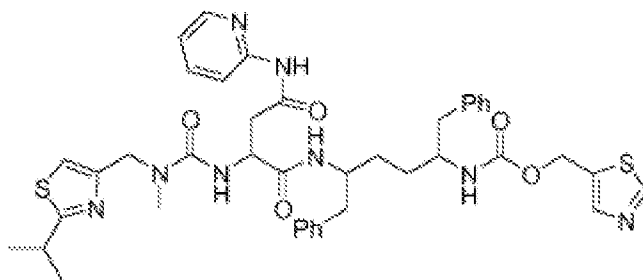
[0083] Los compuestos con Fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

20



25

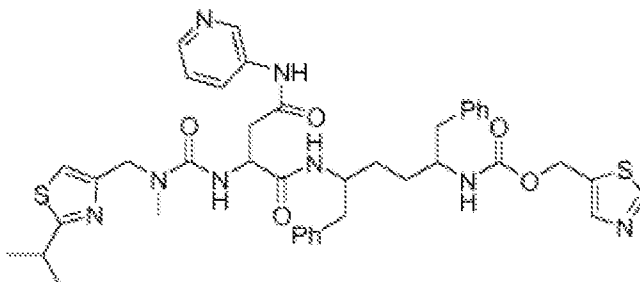
30



35

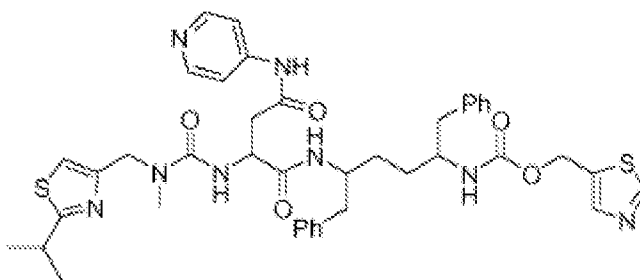
40

45



50

55



60

65

5

10

15

y

20

25

30

[0084] Los compuestos con Fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

35

40

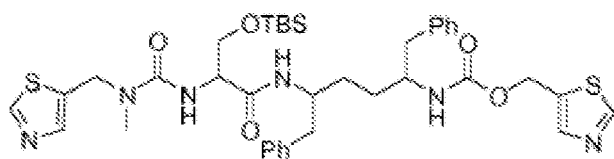
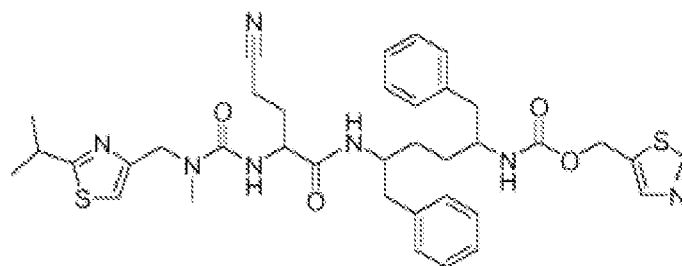
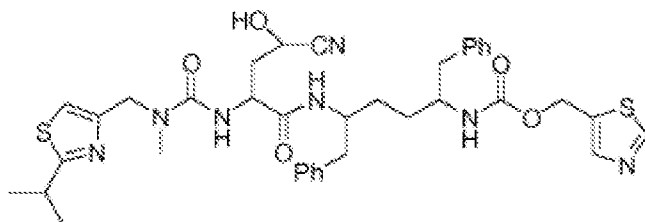
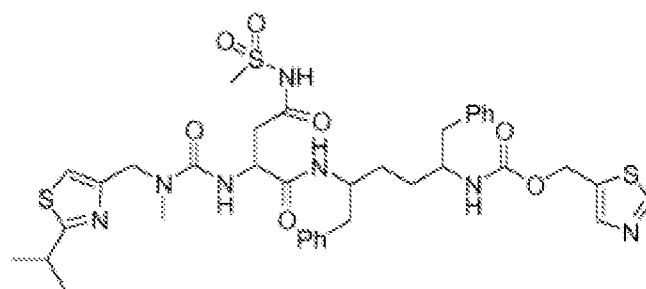
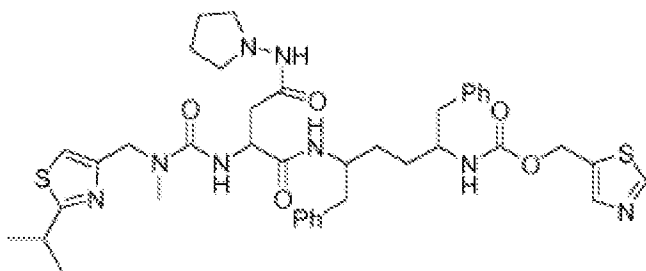
45

50

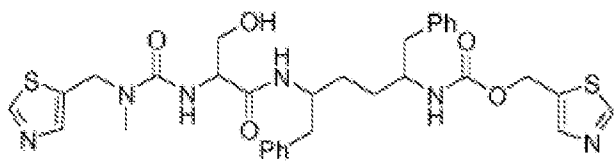
55

60

65



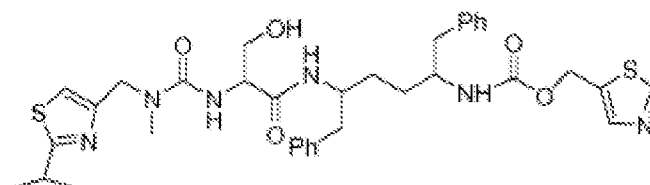
5



y

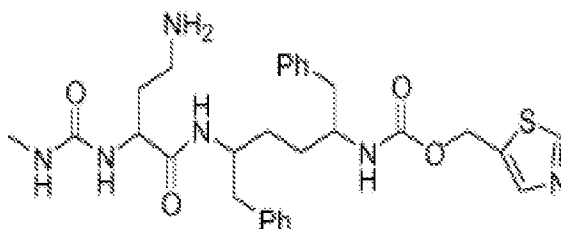
10

15



[0085] Los compuestos con Fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

25

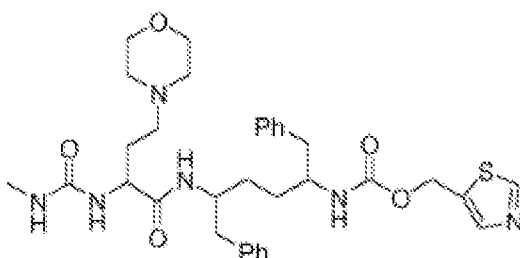


30

y

35

40



[0086] En aún otra ejecución, el compuesto de este invento tiene una actividad de inhibición contra P450 a un nivel equivalente o mejor a la actividad de inhibición de un compuesto como se representa por un IC_{50} de menos de aproximadamente 2000 nM, menos de aproximadamente 1500 nM, menos de aproximadamente 1000 nM, menos aproximadamente 900 nM, menos aproximadamente 800 nM, menos aproximadamente 700 nM, menos aproximadamente 650 nM, menos aproximadamente 600 nM, menos aproximadamente 550 nM, menos aproximadamente 500 nM, menos aproximadamente 400 nM, menos aproximadamente 350 nM, menos aproximadamente 300 nM, menos aproximadamente 250 nM, menos aproximadamente 200 nM, menos aproximadamente 100 nM, o menos aproximadamente 50 nM.

[0087] En aún otra ejecución, el compuesto de este invento tiene una actividad de inhibición contra una isoenzima de P450, por ejemplo, 3A en un rango representado por IC_{50} de menos de aproximadamente 2000 nM hasta aproximadamente 100 nM, desde aproximadamente 1000 nM hasta aproximadamente 100 nM, desde aproximadamente 900 hasta aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 300 nM, desde aproximadamente 700 nM hasta aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 500 nM hasta aproximadamente 200 nM, desde aproximadamente 700 nM hasta aproximadamente 300 nM, desde aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 300 nM, desde aproximadamente 700 nM hasta aproximadamente 400 nM, desde aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 400 nM, desde aproximadamente 400 nM hasta aproximadamente 100 nM, desde aproximadamente 300 nM hasta aproximadamente 100 nM, o desde aproximadamente 600 nM hasta aproximadamente 150 nM.

65

[0088] En aún otra ejecución, el compuesto de este invento tiene una actividad de inhibición contra P450 a un nivel igual o mejor que la actividad inhibición de un compuesto representado por un IC₅₀ menor que aproximadamente 2000 nM, menor que aproximadamente 1500 nM, menor que aproximadamente 1000 nM, menor que aproximadamente 900 nM, menor que aproximadamente 800 nM, menor que aproximadamente 700 nM, menor que aproximadamente 650 nM, menor que aproximadamente 600 nM, menor que aproximadamente 550 nM, menor que aproximadamente 500 nM, menor que aproximadamente 400 nM, menor que aproximadamente 350 nM, menor que aproximadamente 300 nM, menor que aproximadamente 250 nM, menor que aproximadamente 200 nM, menor que aproximadamente 100 nM, menor que aproximadamente 50 nM, provisto que dicho compuesto tampoco exhiba, sustancialmente, actividad biológica diferente a su actividad inhibitoria contra P450. Por ejemplo, el compuesto de este invento puede tener una actividad reducida o insignificante de inhibición de proteasa, incluyendo sin limitaciones, un nivel de inhibición de proteasa representado por HIV EC₅₀ mayor que aproximadamente 1000 nM, mayor que aproximadamente 900 nM, mayor que aproximadamente 800 nM, mayor que aproximadamente 700 nM, mayor que aproximadamente 600 nM, mayor que aproximadamente 500 nM, mayor que aproximadamente 400 nM, mayor que aproximadamente 300 nM, mayor que aproximadamente 200 nM, mayor que aproximadamente 100 nM, mayor que aproximadamente 50 nM, mayor que aproximadamente 40 nM, mayor que aproximadamente 30 nM, mayor que aproximadamente 20 nM, mayor que aproximadamente 10 nM, mayor que aproximadamente 5 nM, o mayor que aproximadamente 1 nM.

[0089] En aún otra ejecución, el compuesto de este invento tiene una actividad de inhibición específica contra uno o más isómeros de P450, incluyendo sin limitación a1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, y 3A4, 5, 7, etc.

[0090] En otra ejecución, el compuesto de este invento tiene una actividad de inhibición específica contra una isoenzima de P450, involucrada en el metabolismo de drogas antivirales, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir etc.

[0091] En aún otra ejecución, el compuesto de este invento tiene una actividad de inhibición específica contra una o más isoenzimas de P450, pero no contra otra(s). Por ejemplo, el compuesto de este invento puede tener una actividad inhibitoria específica contra P450 3A, pero una actividad inhibitoria reducida, insustancial, o mínima contra otra isoenzima de P450, por ejemplo, P450 2C9.

Formulaciones Farmacéuticas

[0092] Los compuestos de este invento son formulados con los portadores y excipientes convencionales, los cuales serán seleccionados de acuerdo con prácticas comunes. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan de forma estéril, y cuando se pretende administrarlas de otra forma diferente a administración oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente clientes similares a aquellos mencionados en Handbook of Pharmaceutical Excipients (Manual de Excipiente Farmacéuticos) (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmeltilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones se encuentra en un rango de 3 a 11, pero comúnmente cerca de 7 a 10.

[0093] Aun cuando es posible administrar los ingredientes activos independientemente, es preferible administrarlos como una formulación farmacéutica. Las formulaciones del invento, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos un ingrediente activo, por ejemplo, el compuesto de este invento, junto con uno o más portadores estables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El(los) portador(es) deben ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la formulación y ser fisiológicamente inocuos para el receptor.

[0094] Las formulaciones incluyen aquellas apropiadas para las vías de administración precedentes. Las formulaciones, convenientemente, puede ser presentadas en forma de dosis unitarias y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos conocidos en el arte farmacéutico. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington) (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Dichos métodos incluyendo el paso de asociación del ingrediente activo con el portador, el cual es uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos y luego, de ser necesario, dando forma al producto.

[0095] Las formulaciones de este invento apropiadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tal como cápsulas, píldoras, o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o granular; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua aceite. El ingrediente activo también puede ser administrado con un bolo, electuario o pasta.

[0096] Una tableta se hace al comprimir o moldear, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas al prensar en una máquina apropiada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o granular, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservante, un agente de activación de superficie o de dispersión. Las tabletas moldeadas pueden ser hechas, en una máquina apropiada, al moldear una mezcla del ingrediente activo en forma de polvo humedecido con un diluyente

líquido inerte. Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas y formuladas para lograr una administración lenta y controlada del ingrediente activo.

5 **[0097]** Para la administración al ojo o a otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se deberán aplicar preferiblemente como una pomada o crema tópica, conteniendo el (los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% w/w (incluyendo el(los) ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0.1% y 20% con incrementos de 0.1% w/w tal como 0.6% w/w, 0.7% w/w, etc.), preferiblemente de 0.2 a 15% w/w y más preferiblemente de 0.5 a 10% w/w. Cuando los ingredientes activos están formulados en una pomada, estos pueden utilizarse en una base de pomada de parafina o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con base de aceite en agua.

15 **[0098]** Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% w/w de un alcohol polihídrico, por ejemplo, un alcohol que contiene dos o más grupos hidroxilo tal como propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietileno glicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de estos. Las formulaciones tópicas deseablemente podrán incluir un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo en la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de potenciadores de penetración dérmica incluyen a dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

20 **[0099]** La fase aceitosa de la emulsión de este invento puede contener ingredientes conocidos de forma conocida. Aun cuando esta fase pueda contener únicamente un emulsificador (también conocido como un emulgente), es deseable que contenga una mezcla de al menos un emulsificador con una grasa o un aceite o ambos. Preferiblemente, un emulsificador hidrofílico se incluye junto con un emulsificador lipofílico que actúa como estabilizador. También es deseable incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsificador(es) con o sin estabilizador(es) componen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la base de la denominada pomada emulsionante, la cual forma la fase aceitosa dispersa de formulaciones en crema.

25 **[0100]** Los estabilizadores de emulgentes y emulsiones que pueden ser utilizados en la formulación de este invento incluyen a Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerina y sulfato laurílico de sodio.

30 **[0101]** Las opciones de aceites y grasas apropiadas para la formulación, se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. Preferiblemente, la crema no debe ser grasosa, no debe marchar y debe ser un producto lavable, con consistencia apropiada para evitar que se riegue de tubos u otros contenedores. Se pueden utilizar ésteres alquilo monobásicos o dibásicos de cadena recta o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster propilenglicol de ácido graso de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadenas ramificadas conocida como Crodamol CAP, siendo los últimos tres los ésteres preferidos.

35 **[0102]** Las formulaciones farmacéuticas, de acuerdo este invento, incluyen uno o más de los compuestos de este invento junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden encontrarse en cualquier forma apropiada para el método previsto de administración. Por ejemplo, cuando se previene un uso oral, se pueden preparar tabletas, píldoras, pastillas, suspensiones acuosas o en aceite, polvos o gránulos de fácil dispersión, emulsiones, cápsulas duras o suaves, jarabes o elixires. Las composiciones que van a ser administradas de forma oral pueden prepararse de acuerdo a cualquier método conocido en la industria de manufactura de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son admisibles las tabletas que contiene el ingrediente activo en una mezcla junto con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son apropiados para la manufactura de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidratada, croscaramelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes granulantes o desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes en las antes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no tener cubierta o ser cubiertas por técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material de retardo tal como el monoestearato de glicerina o el diestearato de glicerina independientemente o junto con una cera.

40 **[0103]** Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio caolín, o como cápsulas de gelatina suave donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio aceitoso, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

45 **[0104]** Las suspensiones acuosas de este invento contienen materiales activos en una mezcla con excipientes apropiados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, alginato de sodio,

polivinilpirrolidona, goma de tracanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos naturales (por ejemplo, lecitina), un producto de la condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de la condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de la condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservantes tales como etilo o benzoato de n-propilo p-hidroxilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0105] Las suspensiones en aceite pueden ser formuladas al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o un aceite mineral, tal como la parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. También se pueden añadir a la preparación, para que ésta tenga un sabor más agradable, agentes endulzantes tales como aquellos mencionados en este documento y agentes saborizantes. Estas composiciones pueden preservadas al añadir un agente antioxidante tal como el ácido ascórbico.

[0106] Los polvos y gránulos dispersantes de este invento que son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa al añadir agua a la mezcla provista del ingrediente activo junto con una agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más preservantes. Ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados se mencionan previamente. También podrán estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

[0107] Las composiciones farmacéuticas de este invento también pueden encontrarse en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de arachis, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de éstas. Los agentes justificantes apropiados incluyen gomas naturales, tal como, goma de acacia y goma de tragacanto, fosfátidos naturales, tal como lecitina de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato polioxietileno de sorbitano. La emulsión también puede contener agentes endulzantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes endulzantes, tal como glicerol, sorbitol, y sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un agente demulcente, preservante, saborizante y colorante.

[0108] Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden encontrarse en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa o aceitosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo a métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión, previamente mencionados en este documento. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden utilizarse se encuentra el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, se puede usar convencionalmente aceites fijos estériles como un medio de solución o suspensión. Para este propósito cualquier aceite blando fijo puede utilizarse incluyendo mono o di acilglicéridos sintéticos. Adicionalmente, ácidos grasos tales como ácido oleico, pueden usarse de forma similar en la preparación de inyectables.

[0109] La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinado con el material de transporte para producir una forma de dosis única varía dependiendo del paciente tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de acción prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo en compuesto junto con una cantidad apropiada y conveniente de material de transporte, la cual podría ser de 5 a 95% de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede ser preparada para que las cantidades pueden ser medidas fácilmente durante la administración. Por ejemplo, una solución acuosa para administración por infusión intravenosa puede contener aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que la infusión pueda ser administrada en un volumen apropiado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/hr.

[0110] Las formulaciones apropiadas para la administración ocular incluyen gotas oculares donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador apropiado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo, en este tipo de formulaciones, deberá encontrarse preferiblemente en una concentración de 0.5 a 20%, provechosamente de 0.5 a 10% particularmente cerca de 1.5% p/p.

[0111] Las formulaciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen píldoras que contiene el ingrediente activo en una base de saborizantes, usualmente con sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que contiene el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que contiene el ingrediente activo en un portador líquido apropiado.

[0112] Las formulaciones para administración rectal puede presentarse como un supositorio con una base apropiada que contiene, por ejemplo, manteca de cacao o salicilato.

- 5 [0113] Las formulaciones para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 0.1 a 500 μm (incluyendo tamaño de partículas en el rango entre 0.1 y 500 μm en incrementos tales como 0.5 μm , 1 μm , 30 μm , 35 μm , etcétera.), Las cuales se administra por inhalación rápida a través del canal nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Las formulaciones apropiadas para la administración por medio de aerosoles o polvo seco pueden prepararse de acuerdo a métodos convencionales y pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos utilizados en el tratamiento o profilaxis de infecciones, tal como se describe en este documento.
- 10 [0114] Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen además del ingrediente activo, portadores conocidos como apropiados para este fin.
- 15 [0115] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, agentes bacteriostáticos y solutos a la formulación isotónica con la sangre del receptor; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes.
- 20 [0116] Las formulaciones se presentan en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollitas y viales sellados, y pueden almacenarse en condición de congelado seco (liofilizado), requiriendo únicamente la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de utilizarse. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles, del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosis única preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una unidad de sub-dosis diaria, como se menciona previamente, o una fracción apropiada del ingrediente activo.
- 25 [0117] Debe entenderse que, adicionalmente a los ingredientes provistos en este invento, las formulaciones este invento pueden incluir otros agentes convencionales que se relacionen con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos apropiados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.
- 30 [0118] Este invento también presenta composiciones veterinarias que contienen al menos un ingrediente activo, por ejemplo, un compuesto de este invento junto con un portador veterinario.
- 35 [0119] Los portadores veterinarios o materiales útiles para propósitos de administración del compuesto y éstos podrán ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, los cuales serán inertes o aceptables en el campo veterinario y deberán ser compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas de forma oral, parenteral o por cualquier otra ruta deseada.
- 40 [0120] Los compuestos este invento también puede ser formulados para proveer una liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar la farmacocinética o el perfil de toxicidad del ingrediente activo. Asimismo, este invento también presenta composiciones que contienen uno o más compuestos del invento formulados para una administración continua y controlada.
- 45 [0121] La dosis efectiva del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición a ser tratada, de su toxicidad, si el compuesto se está utilizando con fines profilácticos (dosis bajas) o contra una condición de enfermedad activa, el método de administración y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico utilizando estudios convencionales de escalas de dosificación. Se espera que una dosis efectiva encuentre entre 0.0001 hasta 100 mg/kg de peso corporal al día. Comúnmente, entre 0.01 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Más comúnmente, entre 0.01 hasta 5 mg/kg de peso corporal al día. Más comúnmente, entre 0.05 hasta 0.5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis diaria probable para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal se encontrará en el rango de 1 mg hasta 1000 mg, o entre 5 mg y 500 mg, y puede administrarse en la forma de una dosis única o de varias dosis.
- 50 [0122] En otra aplicación, este invento presenta composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto del invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 55 [0123] En aún otra aplicación, este invento presenta composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 60 [0124] De acuerdo con este invento, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se lo utiliza en combinación con el compuesto del invento. Por ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto este invento puede ser cualquier agente que tenga acceso el metabolismo oxidativo por enzimas citocromo P450, especialmente monooxigenasa P450 de citocromo, por ejemplo, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.
- 65

[0125] En otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento puede ser un agente antiviral, por ejemplo, anti-VIH, anti-VCH, etc., un agente anti bacterial, anti-fungicida, inmuno-modulador, por ejemplo, inmunosupresor, agente antineoplásico, agente quimioterapéutico, agentes útiles para el tratamiento de condiciones cardiovasculares, condiciones neurológicas, etc.

[0126] En aún otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento puede ser cualquier inhibidor de bomba de protones, antiepilépticos, NSAID, agentes orales hipoglucémicos, angiotensina II, sulfonilureas, bloqueadores beta, antidepresivos, antipsicóticos, o anestésicos, o una combinación de éstos.

[0127] En aún otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento puede ser cualquier 1) antibióticos macrólidos, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) anti arrítmicos, por ejemplo, quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) inmunomoduladores, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirales VIH, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, por ejemplo, cisaprida, 7) antihistamínicos, por ejemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueadores de canales de calcio, por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inhibidores de reductasa HMG CoA, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroide δ beta-OH, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

[0128] En aún otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento puede ser cualquier alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafegot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, codeínaN-demetilación, dapsona, dextrometorfan, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaina, metadona, nateglinida, ondansetrona, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafilo, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, o zolpidem, o una combinación de estos.

[0129] En una ejecución, esta aplicación da a conocer el compuesto del invento, o una sal, solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de un grupo que incluye compuestos inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de no-nucleósidos VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de nucleósidos VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de nucleótidos VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de integrasa VIH, inhibidores no-nucleósidos de VCH, inhibidores CCR5, y combinaciones de estos, y portadores y excipiente farmacéuticamente aceptables.

[0130] En otra ejecución, esta aplicación presenta composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de este invento, o una sal, solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de un grupo que incluye 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, PPL-100, DG35, AG1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (6-FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitabina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxil (previamente conocido como HDP 99.0003), fumarato de tenofovir disoproxilo, adefovir dipivoxilo, GS-9131, curcumina, derivados de curcumina, ácido cicórico, derivados de ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido, éster ácido caféico fenetilo, derivados de éster ácido caféico fenetilo, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, inmunítina, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplavíroc, vicrivíroc, y maravíroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, taxol, docetaxel, 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,Ndimetilglicil-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 portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0131] En aún otra ejecución, este invento presenta composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de este invento, o una sal, solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto de este invento, o una sal, solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptable se combina con dos o tres agentes terapéuticos seleccionados entre tipos de inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de no-nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de nucleótidos VIH de transcriptasa reversa, e inhibidores de integrasa de VIH. Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o también pueden ser seleccionados de diferentes clases de agentes terapéuticos. Los compuestos de este invento, en estas combinaciones ternarias y cuaternarias, pueden incluir cualquiera de los compuestos de Fórmula I mencionados en este documento, por ejemplo, compuestos de Fórmula IIA-D o Fórmula IV.

En una ejecución particular, las composiciones farmacéuticas de este invento incluyen un compuesto de Fórmula IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con dos o tres agentes terapéuticos adicionales, seleccionados entre las clases de inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de no-nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de nucleótidos de VIH de transcriptasa reversa e inhibidores de integrasa de VIH. En otra aplicación aún más específica, la composición farmacéutica de esta divulgación incluye Ejemplos P, S o X, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con dos o tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre los tipos de inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de no-nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de nucleótidos de VIH de transcriptasa reversa, e inhibidores de integrasa de VIH. Por ejemplo, estas combinaciones pueden incluir Ejemplos P, S o X, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con dos o tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un grupo que incluye fumarato de tenofovir disoproxilo, GS-9131, emtricitabina, elvitegravir, efavrenz, atazanavir, darunavir, raltegravir, y rilpivirina (o sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables).

[0132] Las aplicaciones específicas de combinaciones ternarias incluyen, por ejemplo, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/emtricitabina, Ejemplo **P/**fumarato de tenofovir disoproxilo/elvitegravir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/efavrenz, Ejemplo **P/**fumarato de tenofovir disoproxilo/atazanavir, Ejemplo **P/**fumarato de tenofovir disoproxilo/darunavir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/raltegravir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/rilpivirina, Ejemplo **P/GS-9131/emtricitabina**, Ejemplo **P/GS-9131/elvitegravir**, Ejemplo **P/GS-9131/efavrenz**, Ejemplo **P/GS-9131/atazanavir**, Ejemplo **P/GS-9131/darunavir**, Ejemplo **P/GS-9131/raltegravir**, Ejemplo **P/GS-9131/rilpivirina**, Ejemplo **P/emtricitabina/elvitegravir**, Ejemplo **P/emtricitabina/efavrenz**, Ejemplo **P/emtricitabina/atazanavir**, Ejemplo **P/emtricitabina/darunavir**, Ejemplo **P/emtricitabina/raltegravir**, Ejemplo **P/emtricitabina/rilpivirina**, Ejemplo **P/elvitegravir/efavrenz**, Ejemplo **P/elvitegravir/atazanavir**, Ejemplo **P/elvitegravir/darunavir**, Ejemplo **P/elvitegravir/raltegravir**, Ejemplo **P/elvitegravir/rilpivirina**, Ejemplo **P/efavrenz/atazanavir**, Ejemplo **P/efavrenz/darunavir**, Ejemplo **P/efavrenz/raltegravir**, Ejemplo **P/efavrenz/rilpivirina**, Ejemplo **P/atazanavir/darunavir**, Ejemplo **P/atazanavir/raltegravir**, Ejemplo **P/atazanavir/rilpivirina**, Ejemplo **P/darunavir/raltegravir**, Ejemplo **P/darunavir/rilpivirina**, Ejemplo **S/** fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131, Ejemplo **S/** fumarato de tenofovir disoproxilo/emtricitabina, Ejemplo **S/** fumarato de tenofovir disoproxilo/elvitegravir, Ejemplo **S/** fumarato de tenofovir disoproxilo/efavrenz, Ejemplo **S/** fumarato de tenofovir disoproxilo/atazanavir, Ejemplo **S/** fumarato de tenofovir disoproxilo/darunavir, Ejemplo **S/** fumarato de tenofovir disoproxilo/raltegravir, Ejemplo **S/** fumarato de tenofovir disoproxilo/rilpivirina, Ejemplo **S/GS-9131/emtricitabina**, Ejemplo **S/GS-9131/elvitegravir**, Ejemplo **S/GS-9131/efavrenz**, Ejemplo **S/GS-9131/atazanavir**, Ejemplo **S/GS-9131/darunavir**, Ejemplo **S/GS-9131/raltegravir**, Ejemplo **S/GS-9131/rilpivirina**, Ejemplo **S/emtricitabina/elvitegravir**, Ejemplo **S/emtricitabina/efavrenz**, Ejemplo **S/emtricitabina/atazanavir**, Ejemplo **S/emtricitabina/darunavir**, Ejemplo **S/emtricitabina/raltegravir**, Ejemplo **S/emtricitabina/rilpivirina**, Ejemplo **S/elvitegravir/atazanavir**, Ejemplo **S/elvitegravir/efavrenz**, Ejemplo **S/elvitegravir/darunavir**, Ejemplo **S/elvitegravir/raltegravir**, Ejemplo **S/elvitegravir/rilpivirina**, Ejemplo **S/efavrenz/atazanavir**, Ejemplo **S/efavrenz/darunavir**, Ejemplo **S/efavrenz/raltegravir**, Ejemplo **S/efavrenz/rilpivirina**, Ejemplo **S/atazanavir/darunavir**, Ejemplo **S/atazanavir/raltegravir**, Ejemplo **S/atazanavir/rilpivirina**, Ejemplo **S/darunavir/raltegravir**, Ejemplo **S/darunavir/rilpivirina**, Ejemplo **S/raltegravir/rilpivirina**, Ejemplo **X/** fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131, Ejemplo **X/** fumarato de tenofovir disoproxilo/emtricitabina, Ejemplo **X/** fumarato de tenofovir disoproxilo/elvitegravir, Ejemplo **X/** fumarato de tenofovir disoproxilo/efavrenz, Ejemplo **X/** fumarato de tenofovir disoproxilo/darunavir, Ejemplo **X/** fumarato de tenofovir disoproxilo/raltegravir, Ejemplo **X/** fumarato de tenofovir disoproxilo/rilpivirina, Ejemplo **X/GS-9131/emtricitabina**, Ejemplo **X/GS-9131/elvitegravir**, Ejemplo **X/GS-9131/efavrenz**, Ejemplo **X/GS-9131/atazanavir**, Ejemplo **X/GS-9131/darunavir**, Ejemplo **X/GS-9131/raltegravir**, Ejemplo **X/GS-9131/rilpivirina**, Ejemplo **X/emtricitabina/elvitegravir**, Ejemplo **X/emtricitabina/efavrenz**, Ejemplo **X/emtricitabina/atazanavir**, Ejemplo **X/emtricitabina/darunavir**, Ejemplo **X/emtricitabina/raltegravir**, Ejemplo **X/emtricitabina/rilpivirina**, Ejemplo **X/elvitegravir/efavrenz**, Ejemplo **X/elvitegravir/atazanavir**, Ejemplo **X/elvitegravir/darunavir**, Ejemplo **X/elvitegravir/raltegravir**, Ejemplo **X/elvitegravir/rilpivirina**, Ejemplo **X/efavrenz/atazanavir**, Ejemplo **X/efavrenz/darunavir**, Ejemplo **X/efavrenz/raltegravir**, Ejemplo **X/efavrenz/rilpivirina**, Ejemplo **X/atazanavir/darunavir**, Ejemplo **X/atazanavir/raltegravir**, Ejemplo **X/atazanavir/rilpivirina**, Ejemplo **X/darunavir/raltegravir**, Ejemplo **X/darunavir/rilpivirina**, y Ejemplo **X/raltegravir/rilpivirina** (incluyendo sales, solvatos, y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mencionados previamente).

[0133] Las aplicaciones específicas de combinaciones cuaternarias incluyen, por ejemplo, Ejemplo **P/**fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131/emtricitabina, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131/elvitegravir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131/efavrenz, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131/atazanavir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131/darunavir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131/raltegravir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/GS-9131/rilpivirina, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/emtricitabina/elvitegravir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/emtricitabina/efavrenz, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/emtricitabina/darunavir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/emtricitabina **S/**raltegravir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/elvitegravir/efavrenz, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/elvitegravir/darunavir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir disoproxilo/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo **P/** fumarato de tenofovir

Ejemplo S/GS-9131/efavrenz/rilpivirina, Ejemplo S/GS-9131/atazanavir/darunavir, Ejemplo S/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Ejemplo S/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo S/GS-9131/darunavir/raltegravir, Ejemplo S/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Ejemplo S/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo S/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz, Ejemplo S/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo S/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, Ejemplo S/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo S/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo S/emtricitabina/efavrenz/atazanavir, Ejemplo S/emtricitabina/efavrenz/darunavir, Ejemplo S/emtricitabina/efavrenz/raltegravir, Ejemplo S/emtricitabina/efavrenz/rilpivirina, Ejemplo S/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Ejemplo S/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Ejemplo S/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo S/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Ejemplo S/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Ejemplo S/emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo S/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Ejemplo S/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Ejemplo S/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Ejemplo S/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Ejemplo S/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Ejemplo S/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Ejemplo S/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo S/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Ejemplo S/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Ejemplo S/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo S/efavrenz/atazanavir/darunavir, Ejemplo S/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Ejemplo S/efavrenz/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo S/efavrenz/darunavir/raltegravir, Ejemplo S/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Ejemplo S/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo S/atazanavir/darunavir/raltegravir, Ejemplo S/atazanavir/darunavir/rilpivirina, Ejemplo S/darunavir/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/GS-9131/emtricitabina, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/GS-9131/elvitegravir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/GS-9131/efavrenz, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/GS-9131/atazanavir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/GS-9131/darunavir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/GS-9131/raltegravir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/GS-9131/rilpivirina, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/emtricitabina/elvitegravir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/emtricitabina/darunavir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/elvitegravir/efavrenz, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/elvitegravir/darunavir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/efavrenz/atazanavir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/efavrenz/darunavir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/efavrenz/raltegravir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/efavrenz/rilpivirina, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/atazanavir/darunavir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/atazanavir/raltegravir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/darunavir/raltegravir, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/darunavir/rilpivirina, Ejemplo X/fumarato de tenovir disoproxilo/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/efavrenz, Ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo X/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Ejemplo X/GS-9131/efavrenz/darunavir, Ejemplo X/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Ejemplo X/GS-9131/efavrenz/rilpivirina, Ejemplo X/GS-9131/atazanavir/darunavir, Ejemplo X/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Ejemplo X/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo X/GS-9131/darunavir/raltegravir, Ejemplo X/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Ejemplo X/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz, Ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, Ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo X/emtricitabina/efavrenz/atazanavir, Ejemplo X/emtricitabina/efavrenz/darunavir, Ejemplo X/emtricitabina/efavrenz/raltegravir, Ejemplo

X/emtricitabina/efavrenz/rilpivirina, Ejemplo
 X/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Ejemplo
 X/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Ejemplo
 X/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo
 X/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Ejemplo
 X/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Ejemplo
 X/emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo
 X/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Ejemplo X/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Ejemplo
 X/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Ejemplo
 X/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Ejemplo X/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Ejemplo
 X/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Ejemplo
 X/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo
 X/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Ejemplo
 X/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Ejemplo
 X/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo X/efavrenz/atazanavir/darunavir, Ejemplo
 X/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Ejemplo
 X/efavrenz/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo X/efavrenz/darunavir/raltegravir, Ejemplo
 X/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Ejemplo
 X/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo X/atazanavir/darunavir/raltegravir, Ejemplo X/atazan
 avir/darunavir/rilpivirina, y Ejemplo
 X/darunavir/raltegravir/rilpivirina (incluyendo sales, solvatos, y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de
 cualquiera de los anteriores compuestos).

[0134] En aún otra aplicación, este invento involucra una combinación de agentes farmacéuticos que incluyen:

a) una composición farmacéutica inicial que contenga el compuesto este invento, o una sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable; y

b) una segunda composición farmacéutica que contenga al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que contiene compuestos inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de nucleótidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, protectores hepáticos, inhibidores no-nucleósidos de VCH, y otros fármacos para el tratamiento de VCH, y combinaciones de estos.

Rutas de Administración

[0135] Uno o más compuestos de este invento (referidos en este documento como los ingredientes activos) se administran por medio de cualquier ruta apropiada dependiendo de la condición a ser tratada. Las rutas posibles incluyen: oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Debe apreciarse que la vía preferida varíe de acuerdo con, por ejemplo, el estado del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son oralmente biodisponibles y se pueden dosificar por vía oral.

Terapia de Combinación

[0136] En una aplicación, los compuestos de este invento pueden ser utilizados de forma independiente, por ejemplo, para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450. En otra ejecución, los compuestos este invento pueden utilizarse en combinación con otros agentes o ingredientes terapéuticos activos. Preferiblemente, los agentes o ingredientes terapéuticos activos adicionales, se metabolizan o son accesibles al metabolismo oxidativo por medio de enzimas citocromo P450, por ejemplo, enzimas de monooxigenasa tales como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

[0137] Las combinaciones de compuestos de este invento son típicamente seleccionadas basándose en la condición a ser tratada, la reactividad cruzada de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, VIH o VCH), la composición de este invento se combina con agentes antiinfecciosos (como aquellos descritos en este documento).

[0138] En una aplicación, los ejemplos no limitantes de combinaciones apropiadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de invento con uno o más agentes antivirales, por ejemplo, anti-VIH, anti-VCH, etc., agentes anti bacteriales, agentes anti-fungicidas, inmuno-moduladores, por ejemplo, inmunosupresores, agentes anti-neoplásicos, agentes quimioterapéuticos, agentes útiles para tratamiento de condiciones cardiovasculares, condiciones neurológicas, etcétera.

[0139] En otra aplicación, los ejemplos no limitantes de combinaciones apropiadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de invento con uno o más inhibidores de bomba de protones, antiepilépticos, NSAIDs, agentes orales hipoglicémicos, angiotensina II, sulfonilureas, bloqueadores beta, antidepresivos, antipsicóticos, o anestésicos, una combinación de éstos.

[0140] En aún otra aplicación, los ejemplos no limitantes de combinaciones apropiadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de invento con uno o más de 1) antibióticos macrólidos, por ejemplo, claritomicina, eritromicina, telitromicina, 2) anti arrítmicos, por ejemplo, quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) moduladores inmunológicos, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirales VIH, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, por ejemplo, cisaprida, 7) antihistamínicos, por ejemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueadores de canales de calcio, por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inhibidores de reductasa HMG CoA, por ejemplo, atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin, o 10) esteroides 6beta-OH, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

[0141] En aún otra aplicación, los ejemplos no limitantes de combinaciones apropiadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de invento con uno o más compuestos seleccionados del grupo que incluye a alfentanilo, apreptant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína=>TMU, cilostazol, cocaína, codeína- N-desmetilación, dapsona, dextrometorfan, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaina, metadona, nateglinida, odanestron, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, y zolpidem o una combinación de estos.

[0142] En aún otra aplicación, los ejemplos no limitantes de combinaciones apropiadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de invento con uno o más compuestos inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no-nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores nucleótidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores CCR5, y otros fármacos para el tratamiento de VIH, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3 de VCH, inhibidores alfa-glucosidasa 1, protectores hepáticos, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de VCH, inhibidores no-nucleósidos de VCH, y otros medicamentos para el tratamiento de VCH.

[0143] Más específicamente, uno más compuestos de invento pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que contiene a 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 VIH de transcriptasa reversa, por ejemplo, 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, y RDEA806, 3) un inhibidor nucleósido de VIH de transcriptasa reversa, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (6-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxil de fozivudina, apricitabina (AVX754), GS-7340, KP-1461, y tidoxil de fosalvudina (conocido previamente como HDP 99.0003), 4) un inhibidor de nucleótido de VIH de transcriptasa reversa, por ejemplo, fumarato de tenofovir disoproxilo y adefovir dipivoxilo, 5) un inhibidor de integrasa de VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido cicórico, derivados de ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, ácido caféico fenetilo éster, derivados de ácido caféico fenetilo éster, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, 6) un inhibidor gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, 7) un inhibidor 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 oxidasa G6PD y NADH, por ejemplo, inmutina, 11) un inhibidor CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15005, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004, 12) otros medicamentos para el tratamiento de 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, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040), 13) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso (infergen), feron, reafeon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actinmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, interferon alfa Oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, y IFNbeta pegilado, 14) un análogo de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, viramidina (taribavirin), 15) un inhibidor de polimerasa NS5b, 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 proteasa NS3 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) protectores hepáticos, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, y MitoQ, 19) un inhibidor no-nucleósido de VCH, por ejemplo, derivados de benzamizadol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, GS-9190, y A-689; y 20) otros medicamentos para el tratamiento de VCH, 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, Bavituximab, Oglufanide, y VX-497 (merimepodib).

5 [0144] También se contempla que los compuestos de este invento pueden ser utilizados en conjunto con otro agente o ingrediente terapéuticamente activo que pueda ser metabolizarlo considerablemente por enzimas monooxigenasa de citocromo P450, por ejemplo, monooxigenasa de citocromo P450 3A, de esta forma reduciendo la cantidad o la velocidad a la cual los otros agentes o ingredientes terapéuticamente activos se metaboliza, donde la farmacocinética, de los otros agentes o ingredientes terapéuticamente activos, mejora. Éstas mejoras pueden incluir el incremento de niveles de plasma sanguíneo de los otros agentes o ingredientes terapéuticos, o mantener un nivel de plasma sanguíneo terapéuticamente más efectivo de los otros agentes o ingredientes terapéuticamente activos – en comparación con los niveles de plasma sanguíneo de otros agentes o ingredientes terapéuticos administrados sin el compuesto de este invento.

10 [0145] También es posible combinar cualquier compuesto de este invento con uno o más agentes terapéuticamente activos en forma de dosis unitarias para la administración simultánea o secuencial al paciente. La terapia combinada puede ser administrada en un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede ser dispensada en una o más administraciones.

15 [0146] La a-administración de un compuesto de este invento en conjunto con uno o más agentes terapéuticamente activos, generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial del compuesto de este invento y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, de tal manera que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de este invento y uno o más agentes terapéuticamente activos están presentes en el cuerpo del paciente.

20 [0147] La co-administración incluye la administración de dosis unitarias del compuesto este invento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto este invento a segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. Por ejemplo, una dosis unitaria del compuesto este invento puede ser administrada primero, seguida después de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticamente activos. De forma alternativa, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticamente activos puede ser administrada primero, seguido de la administración de una dosis unitaria del compuesto este invento después de algunos segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable la administración de una dosis unitaria del compuesto este invento primero, seguida de, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. En otros casos, puede ser deseable la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales primero, seguido de, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), la administración de una dosis unitaria del compuesto de este invento.

25 [0148] La terapia de combinación puede ofrecer "sinergia" y "efecto sinérgico", por ejemplo, el efecto logrado cuando los ingredientes activos se utilizan en conjunto es mayor que la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede ser logrado cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o liberados de forma simultánea en una formulación combinada; (2) administrados alternadamente o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por medio de otro régimen. Cuando se administran en una terapia alternada, el efecto sinérgico puede ser logrado cuando los compuestos administran o se liberan secuencialmente, por ejemplo, en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o por medio de inyecciones diferentes en jeringuillas separadas. En general, durante la terapia alternada, una dosis efectiva de cada ingrediente activo se administra secuencialmente, por ejemplo, en serie, mientras que, en la terapia de combinación, dosis efectivas de dos o más ingredientes activos se administran de forma conjunta.

30 [0149] Se describe un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por monooxigenasa de citocromo P450, que comprende la administración al paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable.

35 [0150] Se describe un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por monooxigenasa de citocromo P450, que comprende la administración al paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que contiene dicha droga y un compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable.

40 [0151] Se describe un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por monooxigenasa de citocromo P450 3A, que comprende la administración al paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable.

45 [0152] Se describe un método para aumentar los niveles de plasma sanguíneo de un fármaco que es metabolizar por monooxigenasa de citocromo P450, que comprende la administración al paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable.

[0153] Se describe un método para aumentar los niveles de plasma sanguíneo de un fármaco que es metabolizar por monooxigenasa de citocromo P450, que comprende la administración al paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que contiene dicho fármaco y compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable.

[0154] Se describe un método para aumentar los niveles de plasma sanguíneo de un fármaco que es metabolizar por monooxigenasa de citocromo P450 3A, que comprende la administración al paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable.

[0155] Se describe un método para aumentar los niveles de plasma sanguíneo de un fármaco que es metabolizar por monooxigenasa de citocromo P450, que comprende la administración al paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, y donde la cantidad administrada del compuesto de este invento es efectiva para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450.

[0156] Se describe un método para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450 en un paciente, que comprende la administración al paciente que necesita una cantidad efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450.

[0157] Se describe un método para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450 3A en un paciente, que comprende la administración al paciente que necesita una cantidad efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450 3A.

[0158] Se describe un método para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450, que comprende el contacto de la monooxigenasa de citocromo P450 con una cantidad efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450.

[0159] Se describe un método para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450 3A, que comprende el contacto de la monooxigenasa de citocromo P450 3A con una cantidad efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450 3A.

[0160] Se describe un método para tratar una infección del VIH, que comprende la administración al paciente que necesita una cantidad efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un grupo que consiste de compuestos inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no/nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores nucleósidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores nucleótidos de VIH de transcriptasa reversa, inhibidores de integrasa de VIH e inhibidores CCR5.

[0161] Se describe un método para tratar una infección del VIH, que comprende la administración al paciente que necesita una cantidad efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un grupo que consiste de 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, y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirena), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, racivir (6-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, tidoxilo de fosalvudina (previamente conocido como HDP 99.0003), fumarato de tenofovir disoproxil, adefovir dipivoxil, curcumina, derivados de curcumina, ácido cicórico, derivados de ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster ácido caféico fenetilo, derivados de éster ácido caféico fenetilo, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, and 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-oxidasa, inmunitina, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, 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, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

[0162] Se describe un método para tratar una infección del VCH, que comprende la administración al paciente que necesita una cantidad efectiva del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un grupo que consiste de rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, consenso IFN alfa (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actinmuno, IFN-omega con DUROS, locteron,

albuferon, rebif, interferon alfa Oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, IFNbeta pegilada, 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, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, 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, Bavituximab, Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

[0163] Se describe el uso del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para inhibir la monooxigenasa de citocromo P450 en un paciente.

[0164] Se describe el uso del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección de VIH.

[0165] Se describe el uso del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento que incremente los niveles de plasma sanguíneo del fármaco que es metabolizado por la monooxigenasa de citocromo P450.

[0166] Se describe el uso del compuesto de este invento, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento que mejore la farmacocinética de un medicamento que es metabolizado por la monooxigenasa de citocromo P450.

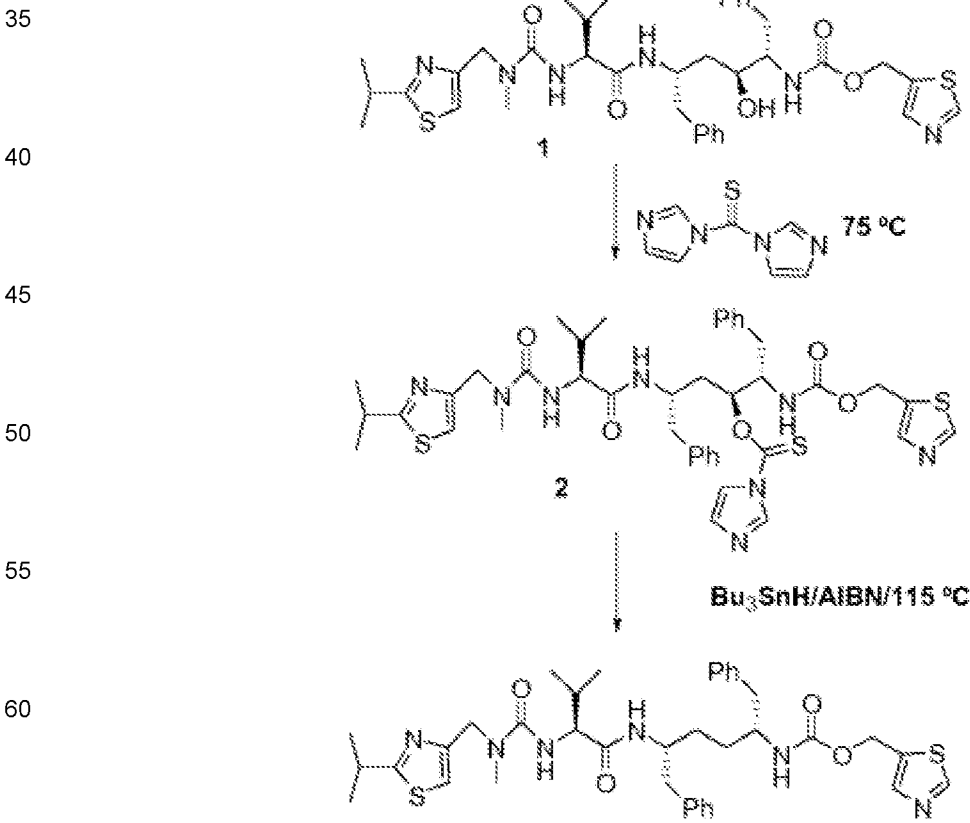
Ejemplos

[0167] Se describen únicamente como referencia, ejemplos de compuestos que no entran dentro de alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Preparación del Ejemplo A

[0168]

Esquema 1



Ejemplo A

Compuesto 2

5 **[0169]** 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 fue calentada a 75 °C durante seis horas y enfriada a 25 °C. La evaporación a presión reducida produjo un sólido blanco. La purificación por medio de una columna de cromatografía de destellos (fase estacionaria: gélida sílica; eluyente: EtOAc) produjo el Compuesto 2 (1.6 g). m/z : 831.1 (M+H)⁺.

Ejemplo A

10 **[0170]** A la solución al reflujo de hidruro de tributilino (0.78 mL, 2.9 mmol) en tolueno (130 mL), se añade 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 calienta a 115 °C durante seis horas y se enfría a 25 °C. Se remueve el tolueno a baja presión. La purificación utilizando una columna de cromatografía de destellos (fase estacionaria: gélida sílica; eluyente: hexano/EtOAc = 1/10) produjo el Ejemplo A (560 mg). m/z : 705.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (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).

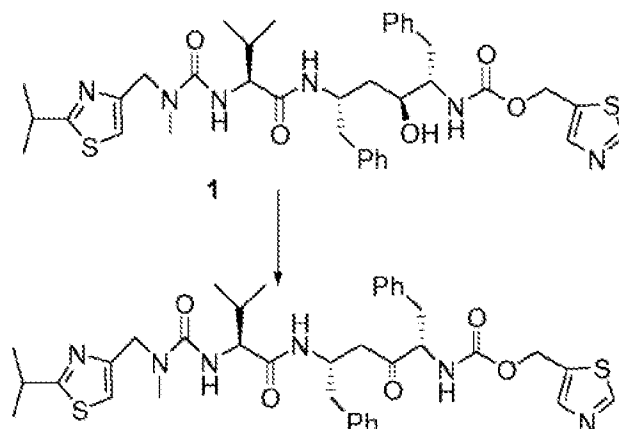
Preparación del Ejemplo B**[0171]****Esquema 2**

25

30

35

40

**Ejemplo B**Ejemplo B

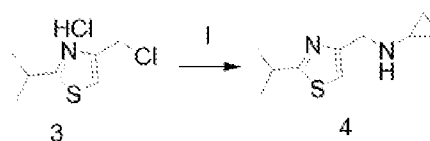
45 **[0172]** A una solución del Compuesto 1 (ritonavir) (98 mg, 0.136 mmol) en diclorometano (4 mL), se añadió periodinano de DessMartin (61 mg, 0.143 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla fue entonces dividida entre diclorometano y salmuera, la capa de diclorometano fue separada, secada y evaporada hasta estar completamente seca. La purificación utilizando Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 40-80% EtOAc/gradiente de hexano) produjo el Ejemplo B como un sólido blanco. El Ejemplo B fue purificado adicionalmente por medio de trituración con MeOH/hexano para producir 83 mg de un sólido blanco. m/z : 719 (M+H)⁺.

Preparación del Ejemplo C

55

[0173]**Esquema 3**

60



65

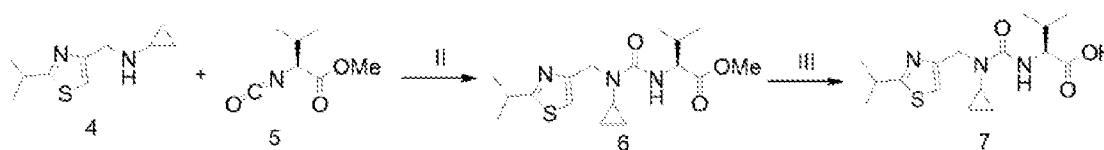
Ciclopropilamina, MeCN, rt

Compuesto 3

[0174] El Compuesto 3 se preparó de acuerdo con los procedimientos encontrados en J. Med. Chem. 1998, 41, 602, incorporado íntegramente en este documento como referencia para todos los propósitos.

Compuesto 4

[0175] Un matraz se llenó con ciclopropilamina (8.2 ml, 117.8 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió por goteo una solución del Compuesto 3 (1 g, 4.71 mmol) en MeCN (8.5 ml) durante 5 minutos para producir una solución ligeramente amarillenta que se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Los elementos volátiles fueron removidos *in vacuo*, y el residuo resultante fue purificado por medio de cromatografía de gel de sílica (gradiente de elución, 0 a 50% EtOAc/hexano) para producir 0.65 g (70%) del Compuesto 4 como un líquido amarillo (LC/MS m/z 197 (M+H)⁺; 218 (M+Na)⁺).

Esquema 4

II. Rt, DCM; III. 1M LiOH, THF/H₂O

Compuesto 5

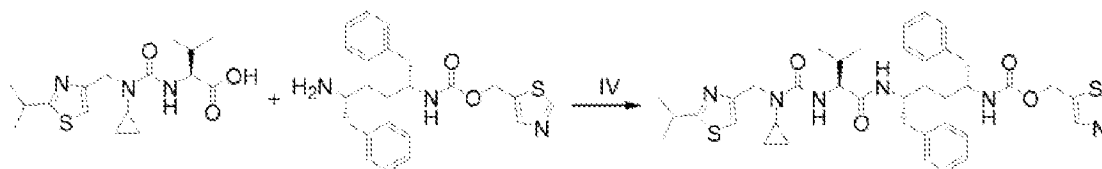
[0176] El Compuesto 5 fue comprado a Aldrich o, de forma alternativa, preparado de acuerdo los procedimientos que se encuentran en J. Org. Chem. 1994, 59, 1937, incorporado íntegramente en este documento como referencia para todos los propósitos.

Compuesto 6

[0177] A una solución del Compuesto 4 en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió el Compuesto 5 (0.1 ml, 0.695 mmol). La solución transparente resultante permaneció en reposo a temperatura ambiente durante dos horas. Se removió el solvente *in vacuo*, y el residuo fue tratado por cromatografía directa utilizando cromatografía de gel de sílica (gradiente de elución, 0 to 50% EtOAc/hexano) para producir 0.218 g (89%) de 6 (LC/MS m/z 354 (M+H)⁺; 729 (2M + Na)⁺) como un vidrio incoloro.

Compuesto 7

[0178] El Compuesto 6 fue recibido en THF (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió LiOH (1 M en H₂O). La mezcla resultante de la reacción fue agitada vigorosamente durante 1.5 horas. La mezcla de la reacción fue acidificada con 1 M HCl hasta alcanzar un pH de 3 (monitoreado por medio de tiras de prueba de pH). La mezcla de la reacción acidificada fue entonces extraída varias veces utilizando EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentradas *in vacuo* para producir 0.20 g (rendimiento cuantitativo) del Compuesto 7 (LC/MS m/z 340 (M+H)⁺) como una capa incolora. Este material fue utilizado sin purificaciones adicionales.

Esquema 5

Ejemplo C

IV. EDC, HOBt, DIPEA, THF

Ejemplo C

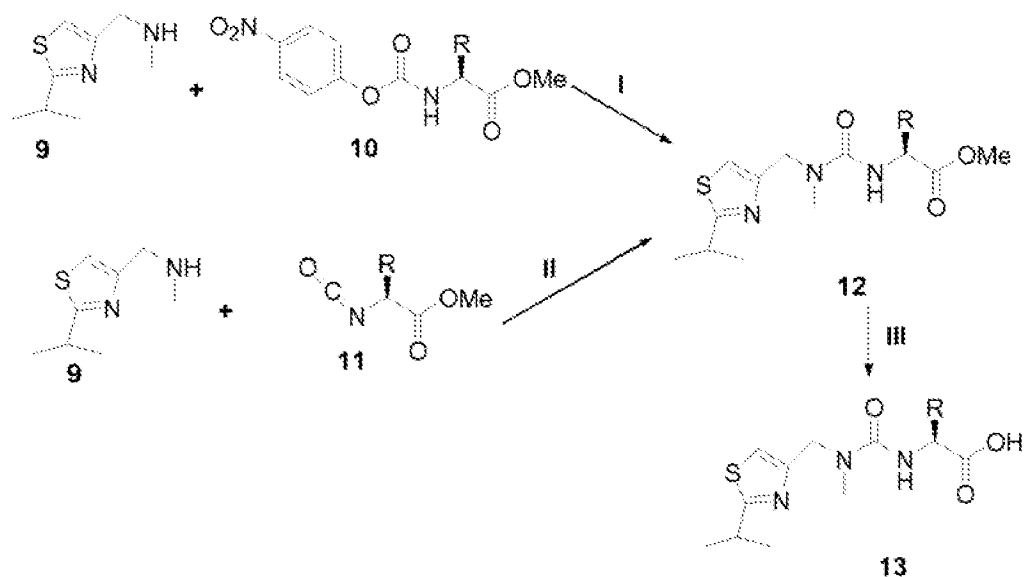
[0179] Los Compuestos 7 (0.034 g, 0.100 mmol) y 8 (0.034 g, 0.083 mmol) fueron diluidos en THF (2 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante fue añadida a N,N-diisopropiletilamina (0.022 ml, 0.125 mmol), EDC (0.018 ml, 0.099 mmol) y HOBt (0.013 g, 0.099 mmol). Entonces, se dejó la solución en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Se removió el solvente *in vacuo* y el residuo se recibió en MeCN (0.5 ml) y pasó por un filtro

Acrodisc LC13 PVDF (0.45 mM) antes de su purificación por medio de HPLC preliminar para producir 0.043 g (71%) del Ejemplo C como un sólido blanco esponjoso. ($^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.02 (m, 10 H); 6.81 (s, 1H); 5.97 (br d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 5.76 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 5.21 (dt, $J = 7.5, 12.6$ Hz, 2H); 5.02, br d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 4.58 (s, 2H); 4.16 (m, 1H); 3.99 (br t, $J = 6.6$ Hz, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.27 (pent, $J = 6.6$ Hz, 1H); 2.85-2.50 (m, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.82 (br s, 2H); 1.60-1.22 (m, 4H); 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); 0.90-0.7 (m, 4H); 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); LC/MS m/z 731 (M^+)).

Preparación de Ejemplos D-I

[0180]

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: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OBn}$
 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

[0181] El Compuesto 9 se preparó de acuerdo con los procedimientos en J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Compuesto 10

[0182] Las estructuras del Compuesto 10 se preparó de acuerdo con los procedimientos en J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Compuesto 11

[0183] Las estructuras del Compuesto 11 se compraron a Aldrich o se prepararon de acuerdo los procedimientos en J.Org.Chem. 1994, 59, 1937.

Compuesto 12

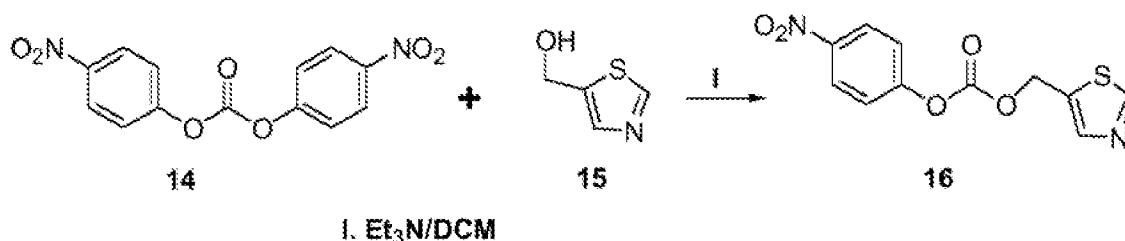
[0184] Método 1: A una solución del Compuesto 9 (0.8 mmol) en THF (2 ml) se añadió un carbamato del Compuesto 10 (0.6 mmol), seguido de DMAP (16 mg) y trietilamina (0.25 ml). La mezcla resultante fue calentada a 70°C por dos horas y diluida con EtOAc. La fase orgánica se separó, y lavó secuencialmente con una solución saturada de Na_2CO_3 , agua, y salmuera, luego fue concentrada bajo presión reducida. La purificación del residuo por medio de una columna de cromatografía de destellos (gente sílica, 1/1 – 1/3 hexanos / gradiente EtOAc) produjo los compuestos de Estructura 12.

[0185] Método 2: A una solución del Compuesto **9** (2.4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió un isocianato del Compuesto **11** (2 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante 4 horas y luego concentrada. La purificación del residuo por medio de una columna de cromatografía de destellos (gel de sílica, hexano/EtOAc 1/1 - 1/3) produjo las estructuras del Compuesto **12**.

Compuesto 13

[0186] 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 la reacción resultante fue agitada durante una hora y acidificada con HCl en dioxano (3.6 mmol). La mezcla de la reacción fue extraída utilizando EtOAc y la fase orgánica fuese cada con anhidro de MgSO₄. La concentración de la fase orgánica seca produjo las estructuras del Compuesto **13**.

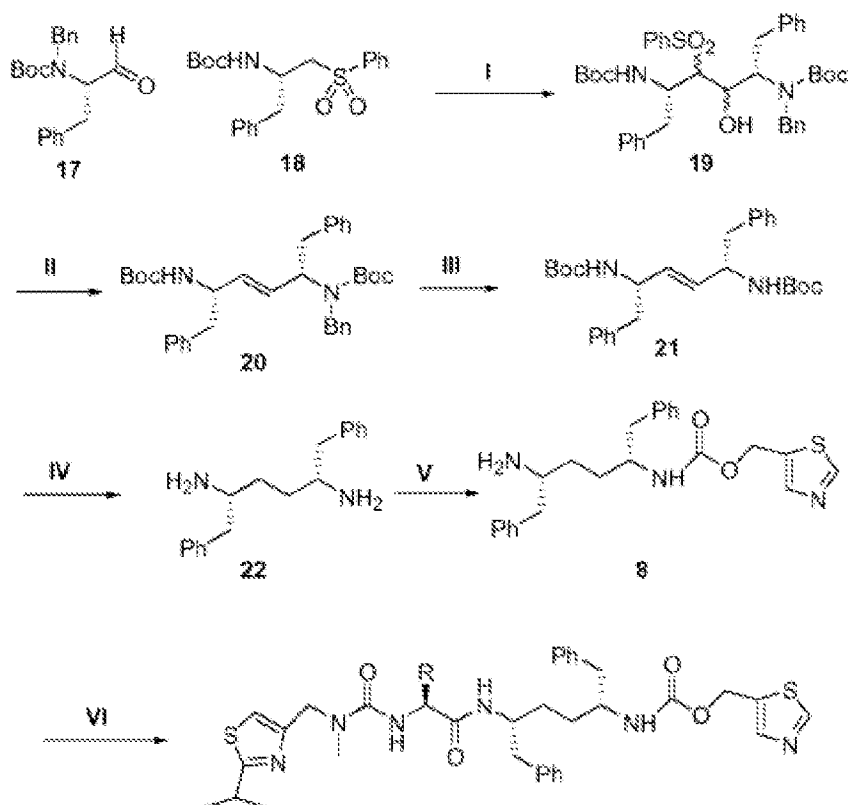
Esquema 7



Compuesto 16

[0187] A una solución del Compuesto **15** (obtenido comercialmente de Molekula) (17 mmol) en DCM (40 ml) se añadió el Compuesto **14** (19 mmol), seguido de trietilamina (26 mmol). La mezcla de la reacción resultante fue agitada por 12 horas y concentrada bajo una presión reducida. La mezcla de la reacción fue diluida con EtOAc y lavada secuencialmente una solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. Es solvente fue removido bajo una presión reducida. La purificación del residuo por medio de una columna de cromatografía de destellos (gel de sílica, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) produjo el Compuesto **16** (4.7 g).

Esquema 8



Ejemplos:**D:** R = H**E:** R = CH₃**F:** R = CH₂CH₃**G:** R = CH₂OBn**H:** R = CH(O-t-Bu)CH₃**I:** 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/-33°C; IV. a. H₂/10%Pd/C; b.TFA/DCM; V. 16/Et₃N; VI. ácido de estructura 13/EDC/HOBt

Compuesto 17

[0188] El compuesto 17 se preparó según los procedimientos de Tetrahedron 1997, 53, 4769, incorporado íntegramente en este documento como referencia para todos los propósitos.

Compuesto 18

[0189] El Compuesto 18 se preparó de acuerdo a los procedimientos descritos en J. Org. Chem. 1987, 52, 3759, incorporado íntegramente en este documento como referencia para todos los propósitos.

Compuesto 19

[0190] Una suspensión del Compuesto 18 (7.4 mmol) en THF (200 ml) fue calentada bajo reflujo hasta que una solución transparente se obtuvo. La solución fue enfriada a -78 °C y se añadió n-butil-litio (14.8 mmol) por goteo para obtener una solución del dianión de sulfona 18.

[0191] A una solución DIBAL-H (7.8 mmol) acero de los centígrados se añadió una solución de MeOH (7.8 mmol) en THF (5 ml). La mezcla fue agitada durante cinco minutos y enfriada a -78 °C. Una solución del Compuesto 17 (6.6 mmol) en THF (5 ml) se añadió a la solución previa de DIBAL-H/MeOH, y la mezcla de la reacción resultante fue agitada durante otros cinco minutos. La solución resultante de complejos de aldehído fue transferida a la solución de dianión de sulfona 18. La mezcla resultante fue agitada a -78 °C durante 30 minutos, apretada con una solución acuosa de NH₄Cl, y calentada a 25 °C. La mezcla fue entonces extraída con EtOAc, y concentrada para producir el Compuesto 19 como una mezcla de diastereómeros. (m/z 737.3 (M+Na)⁺).

Ejemplo 20

[0192] A una solución del Compuesto 19 in DCM (20 ml) se añadió Ac₂O (1.5 ml), seguido de piridina (3 ml). La mezcla resultante fue agitada por 12 horas y concentrada. El concentrado fue disuelto en MeOH (30 ml) y enfriado a 0 °C. Se añadió a la solución NaH₂PO₄ (4.9 g), seguido por Na-Hg (6%, 6 g) recién preparado. La mezcla resultante fue calentada a 25 °C y agitada por 12 horas. Entonces se añadió agua (50 mL), y la mezcla fue filtrada y concentrada. El concentrado fue diluido en EtOAc y lavado con salmuera. La fase orgánica fue concentrada. La purificación por medio de una columna de cromatografía de destellos (gel de sílica, eluyente: hexanos/EtOAc = 10/1) produjo el Compuesto 20 (1.4 g).

Compuesto 21

[0193] 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 sodio lentamente hasta que el color azul de la solución se mantuvo. La mezcla resultante fue agitada durante una hora. Se añadió entonces, lentamente, NH₄Cl sólido (6 g), la mezcla se calentada a 25 °C, y el amoníaco se evaporó. La mezcla fue diluida con EtOAc, y lavada secuencialmente con agua y salmuera. El solvente fue removido bajo una presión reducida. La purificación del residuo resultante por medio de una columna de cromatografía de destellos (gel de sílica, eluyente: hexanos/EtOAc = 5/1) produjo el Compuesto 21 (1.15 g).

Compuesto 22

[0194] Una mezcla del Compuesto 21 (1.15 g) y 0% Pd/C (160 mg) en MeOH (20 ml) fue hidrogenada durante 12 horas. Se añadió CELITE y la mezcla resultante fue agitada durante cinco minutos. La mezcla fue entonces filtrada y concentrada para producir un intermediario (1 g). El intermediario (700 mg) fue disuelto en DCM (20 ml) y TFA (4 ml), y la mezcla resultante fue agitada durante cuatro horas, luego concentrada bajo presión reducida. La mezcla concentrada fue diluida con EtOAc, y lavada secuencialmente con una solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La concentración de la mezcla lavada EtOAc produjo el Compuesto 22 (420 mg).

Compuesto 8

5 [0195] A una solución del Compuesto **22** (1.57 mmol) un CH₃CN (16 mL) se añadió el Compuesto **16** (1.57 mmol), seguido de diisopropiletilamina (3.14 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante 12 horas. La mezcla fue entonces diluida con EtOAc, y lavada secuencialmente con una solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La purificación por HPLC de fase reversa (Phenomenex Synergi® columna Comb-HTS, eluyente: 25% - 100% CH₃CN en agua) produjo el Compuesto **8** (460 mg).

Ejemplo D

10 [0196] A la solución del compuesto **13a** (R= H; 0.08 mmol) y el Compuesto **8** (0.06 mmol) en THF (1 mL) se añadió HOBt (15 mg), EDC (26 mg), y diisopropiletilamina (0.25 mL). La mezcla facilitada durante 12 horas y concentrada. La purificación por HPLC fase reversa columna (Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25% - 100% CH₃CN en agua) produjo el Ejemplo **D** (27 mg). m/z 663.1 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) b 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

20 [0197] El Ejemplo **E** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (30 mg), con la excepción de que se utilizó el Compuesto **13b** en lugar del Compuesto **13a**. m/z 677.1 (M+H)⁺.

Ejemplo F

25 [0198] El Compuesto **F** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (40 mg), con la excepción de que se utilizó el Compuesto **13c** en lugar del Compuesto **13a**. m/z 691.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) b 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

30 [0199] El Ejemplo **G** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (84 mg), con la excepción de que se utilizó el Compuesto **13d** en lugar del Compuesto **13a**. m/z 783.2 (M+H)⁺.

Ejemplo H

35 [0200] El Ejemplo **H** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (90 mg), con la excepción de que se utilizó el Compuesto **13e** en lugar del Compuesto **13a**. m/z 763.2 (M+H)⁺.

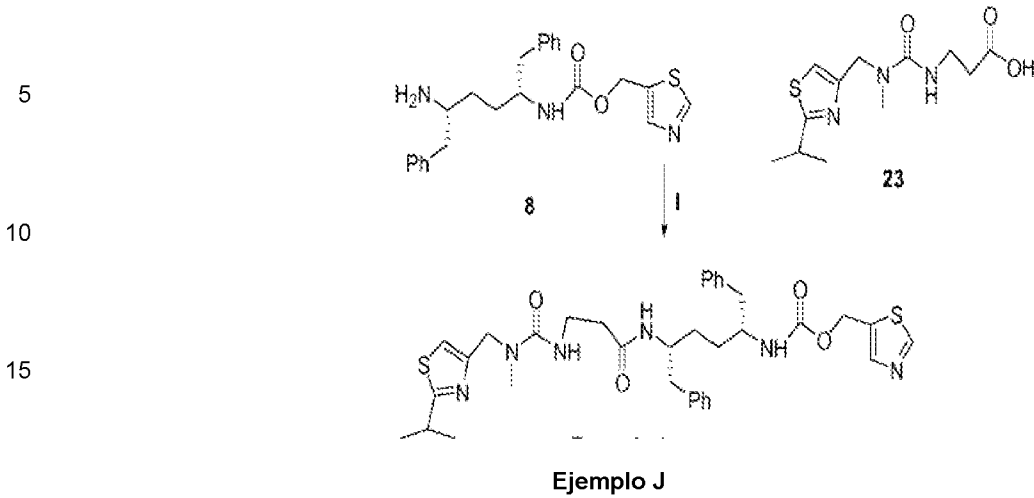
Ejemplo I

40 [0201] El Ejemplo **H** (24 mg) se disolvió en TFA (2 ml) y la mezcla fue agitada durante 12 horas, luego concentrada. La purificación por HPLC de fase reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25% - 100% CH₃CN en agua) produjo el Ejemplo **I** (14 mg). m/z 707.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.82 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.26-7.04 (10 H, m), 7.0 (1H, 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[0202]

50

Esquema 9



I. EDC/HOBt

Ejemplo J

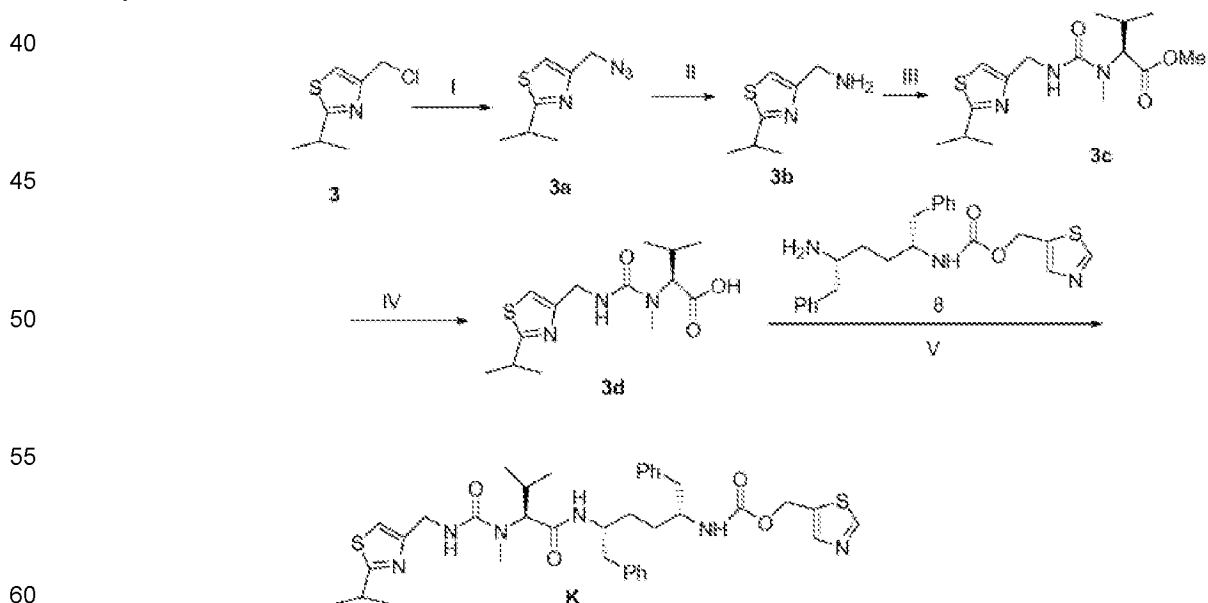
[0203] El Compuesto **23** fue preparado siguiendo los procedimientos para el Compuesto **13**, con la excepción de que se utilizó 3-Isocianatopropionato de metilo en lugar del Compuesto **11**.

[0204] El Ejemplo **J** fue preparado siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (37 mg), con la excepción de que se utilizó el Compuesto **23** en lugar del Compuesto **13a**. m/z 677.2 (M+H)⁺.

Preparación del Ejemplo K

[0205]

Esquema 10



1. NaN₃/DMF; II. PPh₃/H₂O; III. a. Cl₃COCOOCCl₃; b. HCl-NH₂CHiPrCO₂Et; IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/compuesto **8**

Ejemplo KCompuesto 3a

5 **[0206]** El Compuesto **5a** fue preparado siguiendo el procedimiento literal de Synthesis 823, 1976, incorporado íntegramente en este documento como referencia para todos los propósitos.

Compuesto 3b

10 **[0207]** A la solución del Compuesto **3a** (700 mg, 3.9 mmol) en THF (10 ml) se le añadió agua (69 ml, 3.9 mmol), seguido por trifetilfosfina (1.06 g, 4.0 mmol). La mezcla fue agitada durante 12 horas. Los solventes se removieron y la mezcla se secó para producir el Compuesto **13b**, el cual fue utilizado en el siguiente paso sin purificaciones adicionales.

Compuesto 3c

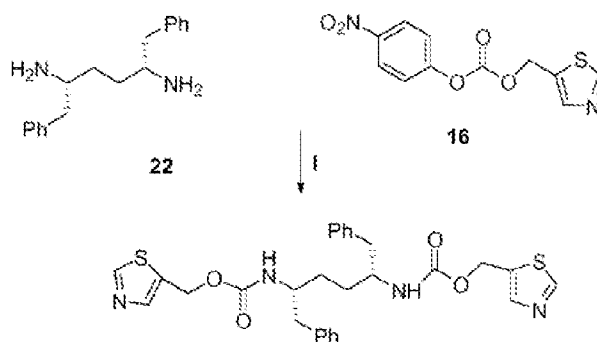
15 **[0208]** A una solución de trifosgeno (110 mg, 0.37 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C se le añadió una solución del Compuesto **3b** (1 mmol) y iPrNEt₂ (0.38 mL, 2.2 mmol) en CH₂Cl₂ (3.5 ml) durante un período de 30 minutos. La mezcla se mezcló durante 30 minutos, y se añadió una solución de amino N-metilo leucina metil éster HCl sal (182 mg, 1 mmol) y iPrNEt₂ (0.34 mL, 2.2 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL). La mezcla fue agitada durante 12 horas y diluida con EtOAc. La solución se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ (2x), agua (2x) y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación con una columna de destellos de gel sílica produjo el Compuesto **5c** (300 mg).

Compuesto 3d

25 **[0209]** El Compuesto **3d** se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto **13**, con la excepción de que el Compuesto **3c** se utilizó en lugar del Compuesto **12**.

Ejemplo K

30 **[0210]** El Ejemplo **K** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (7 mg), con la excepción de que se utilizó el Compuesto **3d** en lugar del Compuesto **13a**. m/z 705.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) 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**[0211]****Esquema 11****Ejemplo L**I. Et₃NEjemplo L

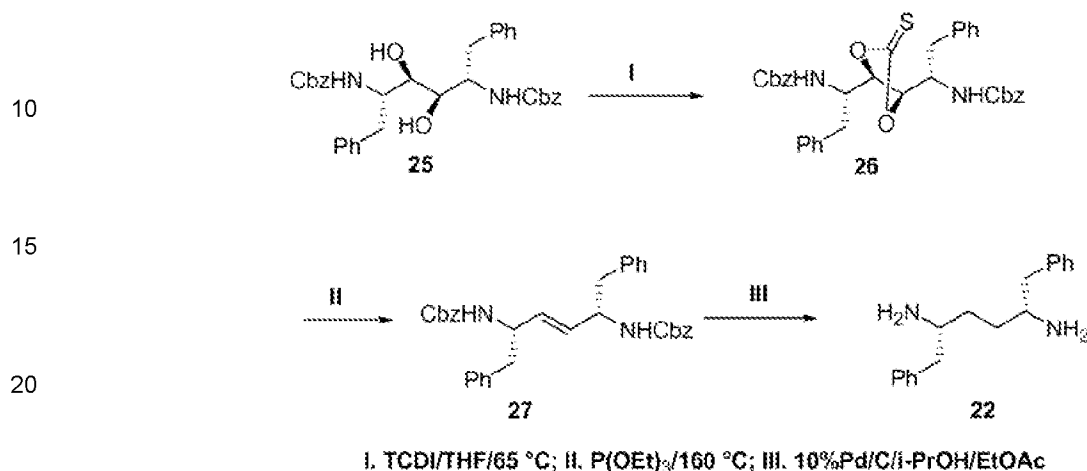
60 **[0212]** A una solución del Compuesto **22** (1.57 mmol) en CH₃CN (16 ml) se añadió el Compuesto **16** (3.14 mmol), seguido por trietilamina (4.71 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. El solvente se removió bajo una presión reducida. La purificación del residuo por medio de una columna de cromatografía de destellos (gel de sílica, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) produjo el Ejemplo **L** (460 mg). m/z 551.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (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).

65

Preparación Alternativa Del Compuesto 22

[0213]

5 Esquema 12

25 Compuesto 25

[0214] El Compuesto **25** se preparó siguiendo el procedimiento literal descrito en J. Org. Chem. 1996, 61, 444 (incorporado íntegramente en este documento como referencia), con la excepción de que se preparó el isómero L en lugar del isómero D.

30 Compuesto 26

[0215] Una mezcla del Compuesto **25** (7.4 g) y 1,1'-tiocarbonyldiimidazol (4.5 g) en THF (260 ml) se calentó a 65 °C durante 54 horas. El solvente se removió de la mezcla bajo presión reducida. La purificación por medio de una columna de cromatografía de destellos (gel de sílica, hexanos/EtOAc = 1/1) produjo el Compuesto **26** (7.33 g).

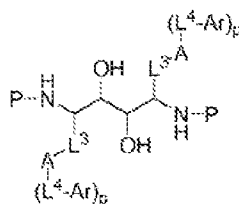
40 Compuesto 27

[0216] La mezcla del Compuesto **26** (7.3 g) y trietilfosfito (100 ml) se calentó a 160 °C durante cuatro horas. Los reactivos en exceso se removieron bajo presión reducida. La purificación por medio de una columna de cromatografía de destellos (gel de sílica, hexanos/EtOAc = 3/1) produjo el Compuesto **27** (5 g).

45 Compuesto 22

[0217] Una mezcla del Compuesto **27** (250 mg) en i-PrOH/EtOAc (5ml/5ml) fue hidrogenada durante 14 horas en presencia de 10%Pd/C (75 mg). Se añadió CELITE a la mezcla, y la mezcla se agitó durante cinco minutos. La filtración y evaporación de los solventes produjo el Compuesto **22** (116 mg).

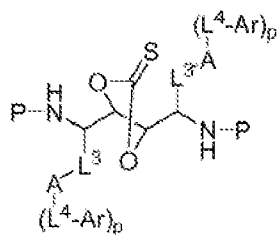
[0218] Un experto en la materia reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema 12 puede ser utilizado para preparar una variedad de 1,4-sustituidos 1,4-diaminas análogas al Compuesto **22**. Por ejemplo, una amina-protegida 2,3-dihidroxi-1,4-diamina análoga al Compuesto **25** puede ser preparada:



Análogos del Compuesto **25** donde L³, A, Ar y P se describen este documento, y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector de amina descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores En Síntesis Orgánicas), Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9), el cual se encuentra incorporado íntegramente en este documento como referencia para todos los propósitos. Los

análogos del Compuesto **25** puede ser entonces transformados, de acuerdo a los métodos delineados en el Esquema **12**, para formar análogos del Compuesto **26**:

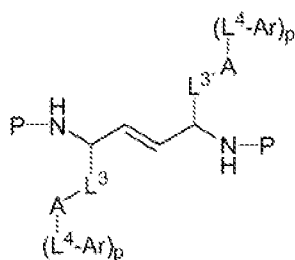
5



10

15 Análogos del Compuesto **26**;
análogos del Compuesto **27**:

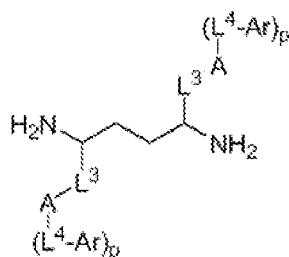
20



25

30 Análogos del Compuesto **27**;
y análogos del Compuesto **22**:

35



40

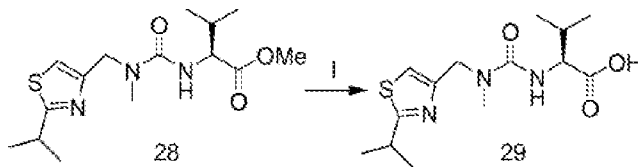
Análogos del Compuesto **22**.

45 Preparación de Ejemplos M y N

[0219]

Esquema 13

50



55

I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

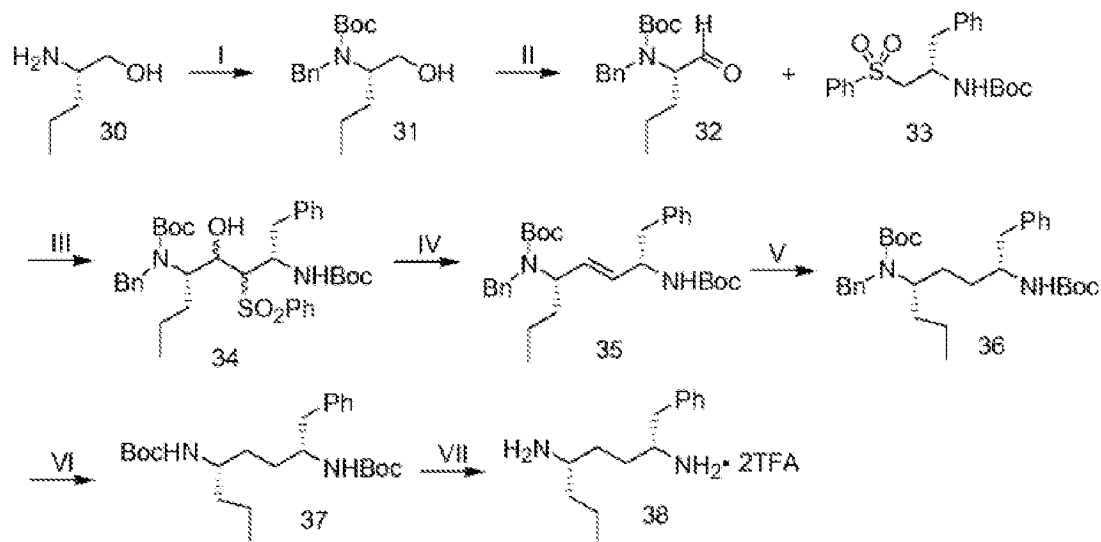
60 Compuesto 29

[0220] El Compuesto **28** se preparó por medio de un procedimiento similar al utilizado para preparar el Compuesto **6** (descrito en el Esquema 4) con la excepción de que se utilizó el Compuesto **9** en lugar del Compuesto **4**.

65 [0221] A una solución del Compuesto **28** (0.757 g, 2.31 mmol) en THF (9 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de 1M LiOH (4.6 ml, 4.6 mmol) recién preparada. Después de 1.5 horas se añadió 1 M HCl (7 ml, 7 mmol) y

la mezcla de la reacción se extrajo minuciosamente con EtOAc (5 X 15ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y las sustancias volátiles se removieron *in vacuo* para producir 0.677 g (93%) del Compuesto **29** como un sólido vítreo incoloro (LC/MS *m/z* 314.0 (M+H)⁺) que se utilizó en los siguientes procedimientos sin purificaciones adicionales.

Esquema 14



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

Compuesto 30

[0222] El Compuesto **30** se compró directamente a Aldrich Chemical Co., y se usó sin purificaciones adicionales.

Compuesto 31

[0223] 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 fue agitada a temperatura ambiente. Después de dos horas, la mezcla de la reacción fue enfriada a 0 °C y se añadió, por porciones, NaBH₄ (3.33 g, 88 mmol). Después de permitir que la mezcla de la reacción se caliente a temperatura ambiente durante dos horas, se añadió ácido acético glacial (2 ml). La solución viscosa resultante se concentró *in vacuo*. Se añadió EtOAc y H₂O (50 ml de cada uno) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución de NaHCO₃ saturada, salmuera, y se concentró *in vacuo*. El material resultante fue recogido 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 fue agitada vigorosamente durante dos horas a temperatura ambiente. Se removió el THF *in vacuo*, y la capa acuosa se extrajo utilizando EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre MgSO₄ y concentradas *in vacuo*. Por medio de cromatografía sobre SiO₂ (3/1 Hex/EtOAc) se produjo 18.5 g (79%) del Compuesto **31** como un aceite incoloro (LC/MS *m/z* 293.9 (M+H)⁺).

Compuesto 32

[0224] El Compuesto **31** (5.95 g, 20.3 mmol) y Et₃N (9.9 ml, 71 mmol) se diluyeron en DMSO (65 ml) y se dejó madurar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriar a 0 °C. Se añadió una porción de Piridina•SO₃ y la mezcla la reacción se mantuvo a 5 °C para prevenir su congelamiento. Después de 45 minutos, la mezcla de la reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de NaHCO₃, H₂O y se secó sobre MgSO₄ anhidro antes de ser concentrado *in vacuo* (temperatura del baño 25 °C) para producir 4.39 g (74%) del Compuesto **32** como un aceite transparente, de color amarillo, que fue utilizado sin purificaciones adicionales. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (rotámetro principal) 9.36 (br s, 1H); 5.01 (d, J = 15 Hz, 1H); 4.12 (d, J = 15 Hz, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H). (rotámetro secundario) 9.46 (br s, 1H); 4.71 (d, J = 15 Hz, 1H); 4.20 (d, J = 15 Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Compuesto 34

[0225] Una suspensión del Compuesto **33** (6.23 g, 16.6 mmol) en THF (500 ml) se calentó bajo reflujo hasta que se obtuvo una solución homogénea. La solución sea inferior a -78°C y se introdujo 1.6M n-BuLi (19.7 ml, 31.5 mmol) para producir una solución clara amarilla. Mientras tanto, DIBAL-OMe se prepara por dilución de DIBAL-H (1M en hexanos, 18.1 ml, 18.1 mmol) en THF (8 ml) y se enfría a 02°C antes de añadir MeOH (0.73 ml, 18.1 mmol). Se permite que la solución madure mientras se diluye el Compuesto **32** (4.39 g, 15.1 mmol) en THF (15 ml) y enfría a -78°C . La solución DIBALOMe se canuló a la solución del Compuesto **32** y se permitió que repose por cinco minutos antes de canular hacia la solución de dianión de azufre. La solución clara amarilla resultante maduró al menos 78°C centígrados por una hora. La reacción fue aplacada mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl (100 mL) a -78°C y se permitió que se caliente a temperatura ambiente. Se añadió agua hasta que todos los sólidos precipitados se disolvieran y las capas se separaran. La capa THF se concentró *in vacuo* mientras que la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas de combinadas fueron lavadas con salmuera, y la emulsión resultante fue tratada con NaOH hasta obtener bicapas homogéneas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración *in vacuo* produjo 9.57 g (95%) del Compuesto **34** en forma de un sólido blanco amorfo (LC/MS *m/z*: 689.3 (M+Na)⁺) que fue utilizado en los siguientes procedimientos sin purificación adicional.

Compuesto 35

[0226] El Compuesto **34** crudo fue suspendido en CH_2Cl_2 (65 mL) seguido por la adición de piridina (6.7 ml, 83 mmol) y anhídrido acético (3.5 ml, 36.5 mmol). La solución resultante reposó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH (6 ml) y después de 10 minutos, la reacción fue vertida sobre salmuera. La adición de agua produjo una bicapa que se separó y la fase acuosa fue repetidamente extraída con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y concentraron *in vacuo* para producir 8.95 g (88%) de un sólido blanco que fue recogido inmediatamente en MeOH (100 mL). Se añadió Na_2HPO_4 (11.4 g, 80.3 mmol) y el compuesto pozo fue enfriado a 0°C antes de la adición, por porciones, de Na-Hg (6%, 14.5 g, 37.8 mmol). Después de que reposara a temperatura ambiente durante la noche, se añadió H_2O (30 ml) y la reacción se filtró a través de una capa de diatomita. Se retiró el MeOH *in vacuo* y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 anhidro y concentradas *in vacuo* para producir un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía sobre SiO_2 (0-15% EtOAc/hexanos) para obtener 2.14 g (34%) del Compuesto **35** como un aceite incoloro (LC/MS *m/z*: 531.2 (M+Na)⁺).

Compuesto 36

[0227] El Compuesto **35** (1.73 g, 3.4 mmol) se diluyó en MeOH (7.5 ml) y se añadió 10% Pd/C (0.36 g, 0.34 mmol). La atmósfera fue reemplazada con un globo de H_2 y la mezcla de la reacción reposó a temperatura ambiente. Después de dos horas, la mezcla de la reacción se filtró a través de una capa de diatomita, y el filtrado se lavó varias veces utilizando MeOH, y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para producir 1.45 g (83%) del Compuesto **36** con un aceite incoloro (LC/MS *m/z*: 533.2 (M+Na)⁺) que se utilizó en los procedimientos siguientes sin purificación adicional.

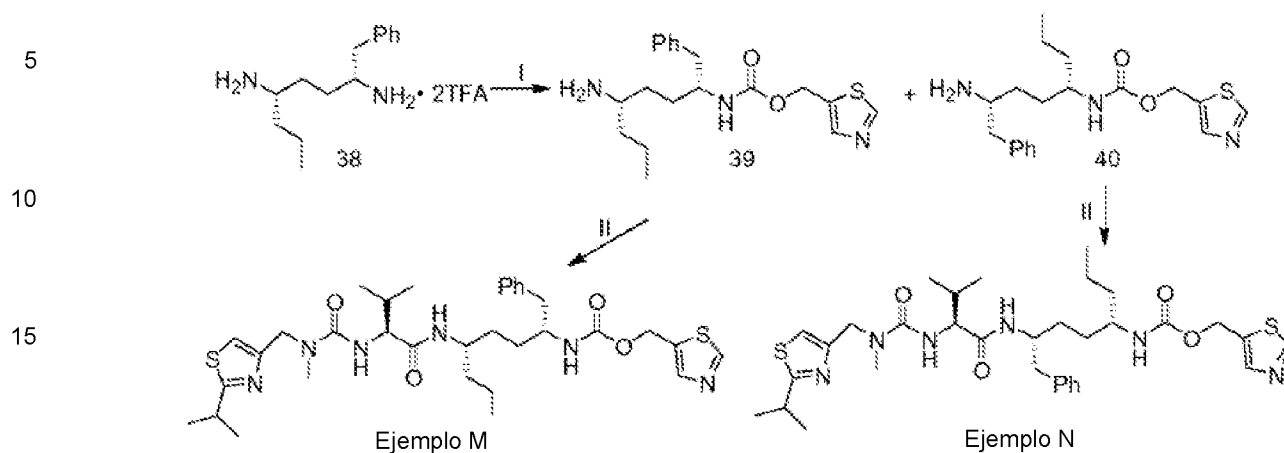
Compuesto 37

[0228] El Compuesto **36** (0.528 g, 1.03 mmol) se diluyó en THF (3 ml) y se añadió a amoníaco líquido (aproximadamente 20 ml) a -35°C . Se añadieron pedazos pequeños de Na hasta que se mantuvo el color azul. Después de 1.5 horas, se añadió, en porciones, NH_4Cl sólido, hasta que el Na restante se destruyó y el amoníaco pudo escapar a temperatura ambiente. Se añadió agua y EtOAc (20 mL de cada uno), y la capa acuosa fue extraída utilizando EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *in vacuo* para producir 0.395 g (91%) del Compuesto **37** como un sólido blanco amorfo que se utilizó, sin purificación adicional, en los siguientes procedimientos (LC/MS *m/z*: 421.1 (M+H)⁺; 443.2 (M+Na)⁺).

Compuesto 38

[0229] El Compuesto **37** (0.362 g, 0.861 mmol) se diluyó en CH_2Cl_2 (3.2 mL). Se añadió ácido trifluoroacético (0.8 mL) y la solución transparente reposó durante la noche. Después de la concentración *in vacuo*, el residuo fue azeotropado con tolueno varias veces para remover el TFA residual. Se obtuvieron 0.382 g (99%) de la sal bis-trifluoroacetato del Compuesto **38** como un aceite incoloro que fue utilizado sin purificación adicional (LC/MS *m/z*: 221.1(M+H)⁺).

Esquema 15



I. carbonato 16, DIPEA, MeCN; II. ácido 29, EDC, HOBT, DIPEA, THF

Compuestos 39 y 40

25

30

35

[0230] 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). Se permitió que la solución clara amarillenta reposara a temperatura ambiente durante cuatro horas y las sustancias volátiles se removieron *in vacuo*. El residuo se recolectó en un 3/1 CHCl₃/IPA (v/v, 13 ml) y se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ (3 ml). La suspensión resultante se diluyó con H₂O (3 ml), y la fase acuosa fue extraída minuciosamente con 3/1 CHCl₃/IPA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre una mezcla 3/2 (w/w) de anhidro Na₂SO₄/anhidro Na₂CO₃ y se concentraron *in vacuo*. Por medio de cromatografía sobre SiO₂ (0-20% MeOH/CH₂Cl₂) se obtuvieron 0.043 g (14%) del Compuesto **39** como una capa incolora (LC/MS *m/z*: 362.1 (M+H)⁺) y 0.105 g (34%) del Compuesto **40** como una capa incolora (LC/MS *m/z*: 362.1 (M+H)⁺).

Ejemplo M

40

45

[0231] Un matraz se cargó con el Compuesto **39** (0.048 g, 0.133 mmol) y se añadió el Compuesto **29** como una solución 0.2M 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 finalmente EDC (0.028 mL, 0.160 mmol). La solución clara incolora reposó durante la noche. Las sustancias volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo pasó por un proceso de cromatografía sobre SiO₂ (0-20% MeOH/CH₂Cl₂). Las acciones que contienen el compuesto deseado se concentraron *in vacuo* y se enviaron a una purificación preparatoria LC/MS para producir 0.018 g (20%) del Ejemplo M como una capa incolora LC/MS *m/z*: 657.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H); 7.88 (br s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.60-6.20 (m, 2H); 5.22 (m, 2H); 5.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.01 (br s, 1H); 3.83 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.10-2.94 (m, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.64-1.15 (m, 8H); 1.40 (d, J = 6.9Hz, 6H); 0.96 (m, 6H); 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo N

50

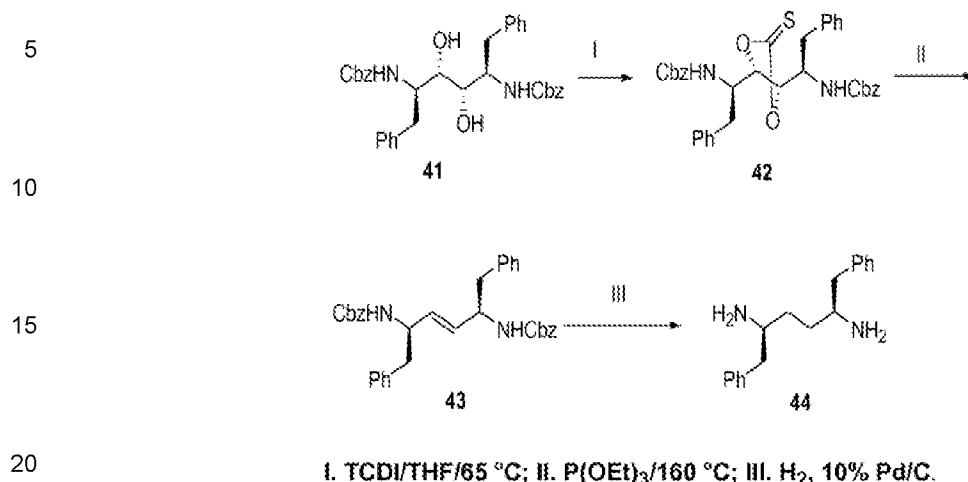
55

[0232] El Ejemplo N se preparó utilizando procedimientos similares a aquellos utilizados para preparar el Ejemplo M, utilizando los siguientes reactivos: Compuesto **40** (0.055 g, 0.152 mmol); Compuesto **29** (0.92 ml de solución 0.2 M THF, 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). Se obtuvieron 0.087 g (87%) del Ejemplo N como una capa incolora (LC/MS *m/z*: 657.2 (M+H)⁺); ¹H-NMR CCl₃, 300 MHz) δ 8.84 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.28 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.25 (m, 2H); 5.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.62-4.32 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.01 (br s, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 3H); 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 2.29 (m, 1H); 1.65-1.18 (m, 8H); 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 1.00-0.78 (m, 9H).

Preparación de Ejemplos O y P

60 **[0233]**

Esquema 16

Compuesto 41

25 [0234] El Compuesto **41** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1996, 61, 444-450.

Compuesto 42

30 [0235] Una mezcla del Compuesto **41** (1.73 g, 3 mmol) y 1,1'-tiocarbonyldiimidazol (1.14 g, 6.1 mmol) en THF (60 mL) se calentó a 65 °C por 72 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla fue diluida con EtOAc y se lavó sucesivamente con 1N HCl, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La purificación por columna de cromatografía de destellos (gel sílica, hexanos/EtOAc = 1/1) produjo el Compuesto **42** (980 mg). m/z: 611.1 (M+H)⁺.

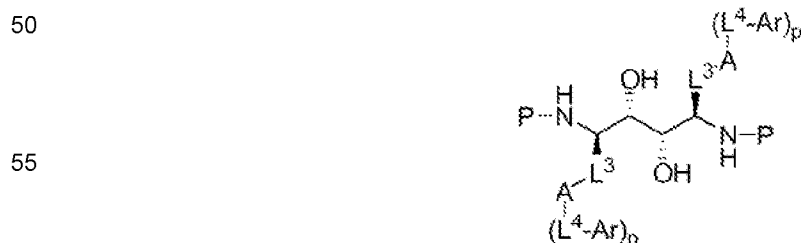
Compuesto 43

35 [0236] Una mezcla del Compuesto **42** (980 mg) y fosfito de trietilo (10 ml) se calentó a 160 °C durante 14 horas. Los reactivos en exceso fueron removidos bajo presión reducida. La recristalización desde una mezcla de hexanos (11 ml) y EtOAc (3.6 ml) produjo el Compuesto **57** (580 mg). m/z: 557.3 (M+Na)⁺.

Compuesto 43

40 [0237] Una mezcla del Compuesto **43** (580 mg) en i-PrOH/EtOAc (12 ml/12 ml) se hidrógeno en altas temperaturas (100 psi) durante 24 horas en la presencia de 10%Pd/C (200 mg). Se añadió diatomita y la mezcla fue agitada durante cinco minutos. Los procesos de filtración y evaporación produjeron el Compuesto **44** (285 mg). m/z: 269.1 (M+H)⁺.

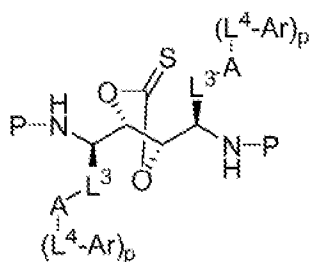
45 [0238] Un experto en la materia reconocerá que procedimiento descrito en el Esquema **16** puede ser utilizado para preparar una variedad de análogos 1,4-diaminas 1,4-sustituidas del Compuesto **44**. Por ejemplo, un compuesto análogo, 2,3-dihidroxi-1,4-diamina, protector de aminas del Compuesto **41** puede prepararse:

Análogos Del Compuesto **41**

60 donde L³, A, Ar y P son como se definen en este documento, y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores En Síntesis Orgánicas), 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 entonces transformarse, de acuerdo a los métodos descritos en el Esquema **16**, para formar análogos del Compuesto **42**.

65

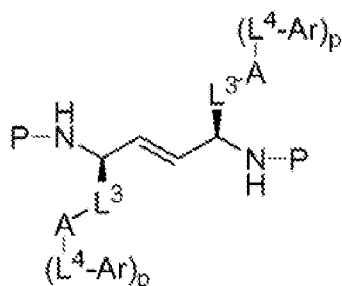
5



10

Análogos Del Compuesto **42**;
análogos del Compuesto **43**:

15

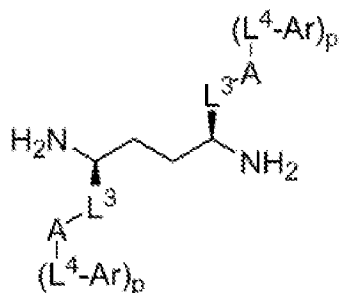


20

25

Análogos Del Compuesto **43**; y
análogos del Compuesto **44**:

30



35

40

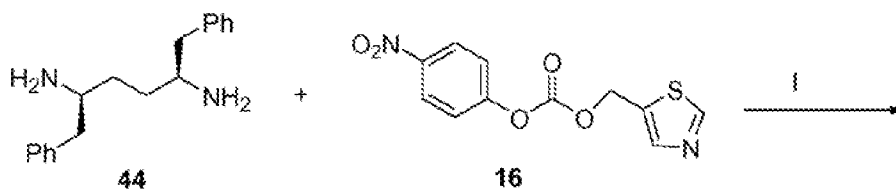
Análogos Del Compuesto **44**.

45

[0239] También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas, diferentes a aquellas mostradas (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), puede prepararse por medio de la selección de análogos del Compuesto **41** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

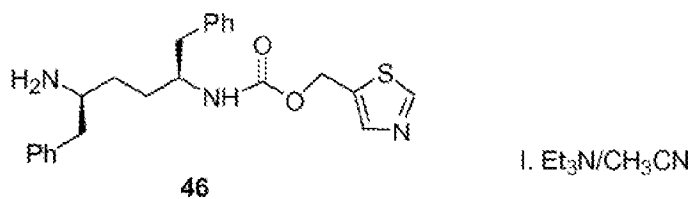
Esquema 17

50



55

60

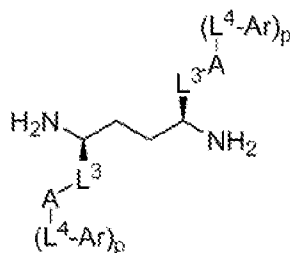


65

Compuesto 46

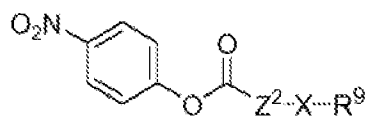
[0240] A la solución del Compuesto **45** (950 mg, 3.5 mmol) en CH₃CN (36 ml) a 0 °C, se añadió el Compuesto **16** (892mg, 3.2 mmol), seguido de diisopropiletilamina (1.2 ml, 7 mmol). La mezcla fue agitada durante 12 horas a 25 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó sucesivamente con una solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La purificación por una columna de cromatografía de destellos (gel sílica, 100% EtOAc a CH₂Cl₂/MeOH = 4/1) produjo el Compuesto **46** (770 mg). m/z: 410.1 (M+H)⁺.

[0241] Un experto en la materia reconocerá que procedimiento descrito en el Esquema **17** puede ser utilizado para preparar una variedad de análogos del Compuesto **46**. Por ejemplo, 1,4-diaminas análogas del Compuesto **44** pueden prepararse como se describió previamente:

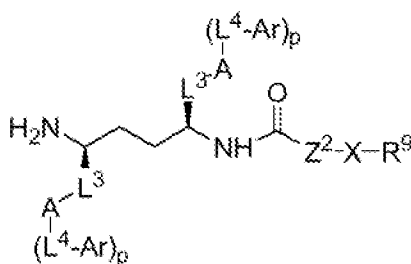


Análogos Del Compuesto **44**.

[0242] Los análogos del Compuesto **44** pueden entonces reaccionar con análogos del Compuesto **16**:

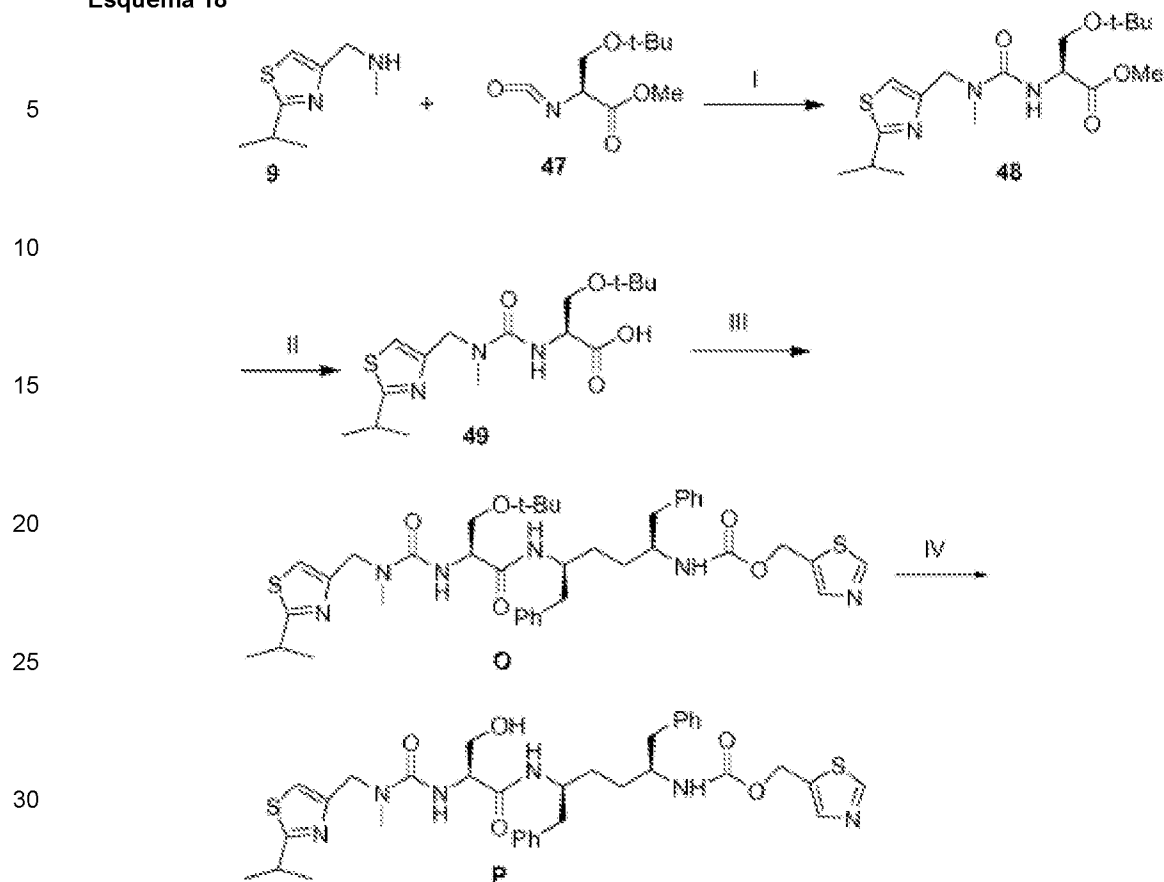


Análogos Del Compuesto **16**,
(donde Z², X y R⁹ se define este documento) para formar análogos del Compuesto **46**:



[0243] También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas, diferentes a aquellas mostradas (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), puede prepararse por medio de la selección de análogos del Compuesto **44** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

Esquema 18



I. CH₂Cl₂/25°C; II. a. NaOH/dioxano/H₂O; b. HCl; III. amina 46/EDC/HOBt;
IV. a. TFA; b. NaOH

Compuesto 47

40 [0244] El Compuesto 47 se encuentra comercialmente disponible en TCI.

Compuesto 48

45 [0245] A una solución del Compuesto 9 (500 mg, 3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió el Compuesto 47 (500 mg, 2.5 mmol). La mezcla fue agitada durante 14 horas. La purificación por medio de una columna de cromatografía de destellos (hexanos/EtOAc = 1/1.5) produjo el Compuesto 48 (242 mg). m/z: 372.1 (M+H)⁺.

Compuesto 49

50 [0246] 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 una hora y se acidificó con 4 N HCl en dioxano (0.25 ml, 1 mmol). La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con MgSO₄. La concentración produjo el Compuesto 49 (200 mg). m/z: 356.2 (M-H)⁺.

Ejemplo O

60 [0247] A una solución del Compuesto 49 (30 mg, 0.08 mmol) y el Compuesto 46 (22 mg, 0.05 mmol) en THF (1 ml) se añadió HOBt (15 mg, 0.11 mmol), EDC (20 mg, 0.11 mmol), y diisopropilamina (0.2 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. La purificación por columna de cromatografía de destellos (hexanos/EtOAc = 1/5 a 0/100) produjo el Ejemplo O (17 mg). m/z: 749.3 (M+H)⁺.

Ejemplo P

65 [0248] Al Ejemplo O (17 mg) se añadió TFA (2 ml). La mezcla fue agitada por tres horas y concentrada. La mezcla se agitó por 10 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La purificación por columna de cromatografía de destellos (EtOAc) produjo el Ejemplo P (12 mg). ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.76 (1 H, s), 7.79

(1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, amplio), 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)⁺.

5 Preparación de Ejemplos Q, R y S

[0249]

Esquema 19

10

15

20

25

30

35

40

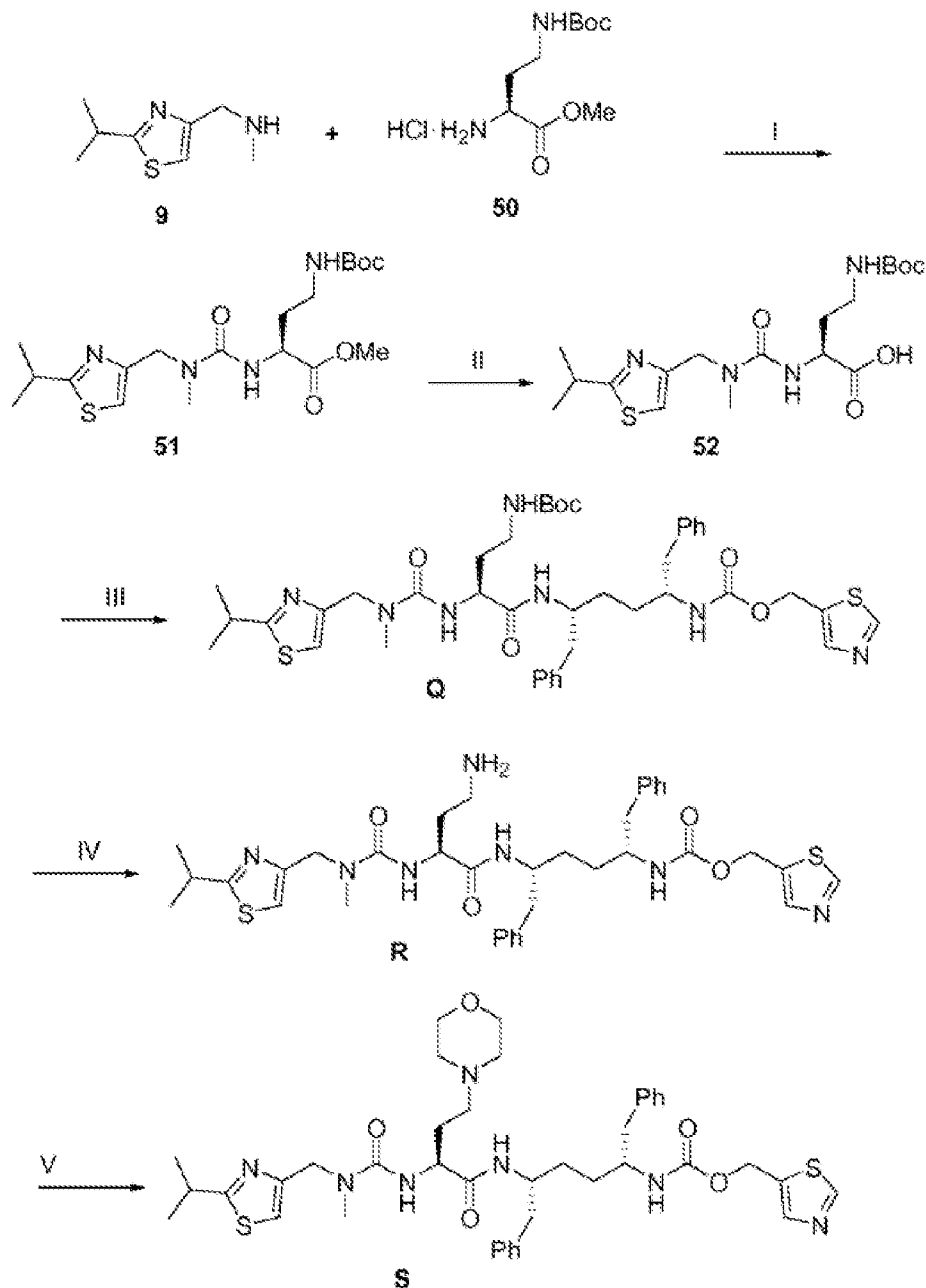
45

50

55

60

65



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 Compuesto 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
 IV.a. HCl/dioxano; b. Na₂CO₃; V.
 (BrCH₂CH₂)₂O, NaHCO₃, DMF

Compuesto 50

[0250] El Compuesto 50 se encuentra comercialmente disponible en Chem Impex International, y se utiliza sin purificación adicional.

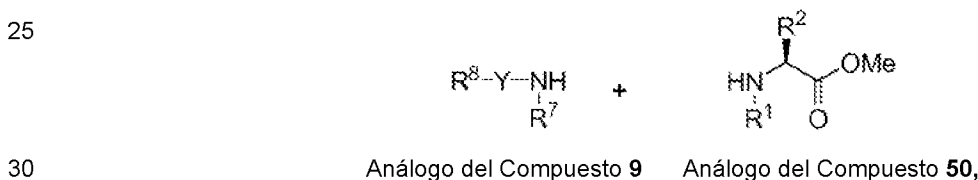
Compuesto 51

5 [0251] 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 fue agitada a 25 °C durante 12 horas. El Compuesto **9** (4.44 g, 26.0 mmol) se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂ y fue añadido a la mezcla de la reacción. La solución fue agitada a 25 °C durante 7 horas. Es solamente se removió *in vacuo* y el residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel sílica; eluyente: 66-100% gradiente EtOAc/hexano) produjo el Compuesto **51** (7.34 g). m/z: 429.0 (M+H)⁺.

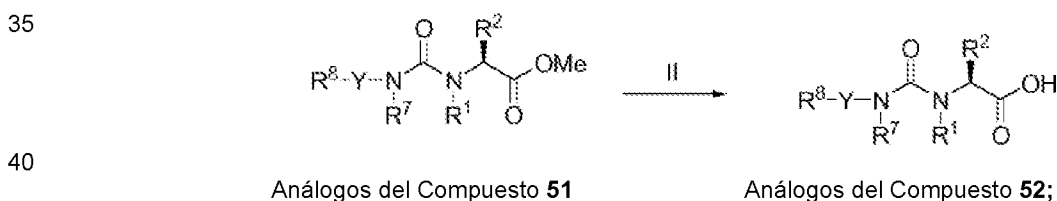
Compuesto 52

15 [0252] El Compuesto **51** (7.34 g, 17.13 mmol) se disolvió en THF (90 ml) y se añadió una solución acuosa 1M LiOH (35 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Se aplacó la reacción con 1M HCl (51 ml) y la mezcla se ajustó a un pH 2. Se extrajo la mezcla con acetato etílico. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y evaporaron para producir el Compuesto **52** (7.00 g). El Compuesto **52** recuperado se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z: 415.0 (M+H)⁺.

20 [0253] Un experto en la materia reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema **19** puede utilizarse para preparar una variedad de compuestos análogos al Compuesto **51** y **52**. Por ejemplo, aminas análogas al Compuesto **9** pueden reaccionar con los amino ésteres apropiados análogos al Compuesto **50**:



para formar compuestos análogos al Compuesto **51**, los cuales siguen reaccionando para formar compuestos análogos al Compuesto **52**:



donde R¹, R², R⁷, R⁸ e Y se definen en este documento.

45 [0254] También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas, diferentes a aquellas mostradas (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), pueden prepararse por medio de la selección de análogos del Compuesto **50** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

Ejemplo Q

50 [0255] 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 por 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 fue agitada a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió en condiciones de presión reducida. El residuo fue disuelto con acetato etílico y lavado secuencialmente con una solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por medio de columna de cromatografía de destellos (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 5% iPrOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo **Q** (3.02 g). m/z: 806.2 (M+H)⁺.

Ejemplo R

60 [0256] El Ejemplo **Q** (3.02 g, 3.74 mmol) se suspendió en una solución de 4.0 N HCl/dioxano (30 mL) y se agitó a 25 °C durante tres horas. El solvente se removió a presión reducida y Et₂O se vertió sobre la mezcla la reacción. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1.5 horas. Se permitió que el sólido se siente y se decantó la capa de éter. Se repitió dos veces más el lavado del precipitado con Et₂O. El producto se secó *in vacuo* para producir un sólido blanco (3.18 g, rendimiento cuantitativo). Se añadió una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ al sólido previamente obtenido (3.18 g), agitando hasta que el sólido desaparece. La solución acuosa se extrajo con acetato

etílico. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron para producir el Ejemplo **R** como una espuma amarilla (2.44g, 81%). El Ejemplo **R** recuperado se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. m/z: 706.1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo S

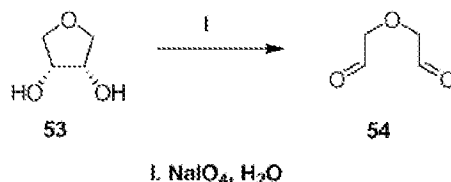
Método I:

10 **[0257]** El Ejemplo **R** (1.00g, 1.42 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) y se añadió por goteo éter bromoetilico (196 mL, 1.56 mmol), seguido por NaHCO_3 (0.239 g, 2.84 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 25 °C durante dos horas. La solución fue calentada a 65 °C y agitada por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La faz orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó. La purificación por HPLC de fase reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 5-95% CH_3CN /agua) produjo el Compuesto **70** (580 mg, 53%). ¹H NMR (CDCl_3) b 8.98 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H), 6.55 (br s, 1H); 5.58 (m, 1H); 5.28, 5.19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4.70-4.37 (m, 3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s, 1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.28 (br s, 1H); 1.91 (br s, 1H); 1.60-1.30 (m, 10H). m/z: 776.2 (M+H)⁺

Método II:

20 **[0258]**

Esquema 20

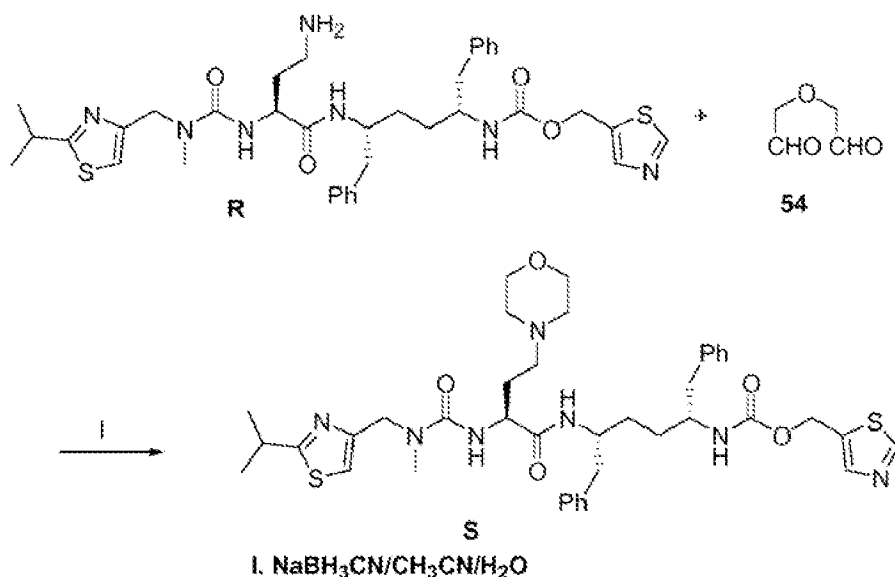


Compuesto 54

35 **[0259]** El Compuesto **54** se preparó siguiente procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1993, 36, 1384 (el cual se encuentra incorporado íntegramente en este documento como referencia para todos los propósitos).

40 **[0260]** A la solución del Compuesto **53** (0.550 g, 5.28 mmol) (Sigma-Aldrich) en H_2O (8.8 mL) a 0°C se añadió NaIO_4 (1.016 g, 4.75 mmol). Se permitió que la mezcla se caliente lentamente a 25 °C y se agitó durante 12 horas. Se añadió NaHCO_3 sólido a la mezcla de la reacción hasta alcanzar un pH 7. Se añadió CHCl_3 (16 mL) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. La mezcla fue filtrada y se lavó el sólido con CHCl_3 (6 mL). La solución combinada de $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Esquema 21



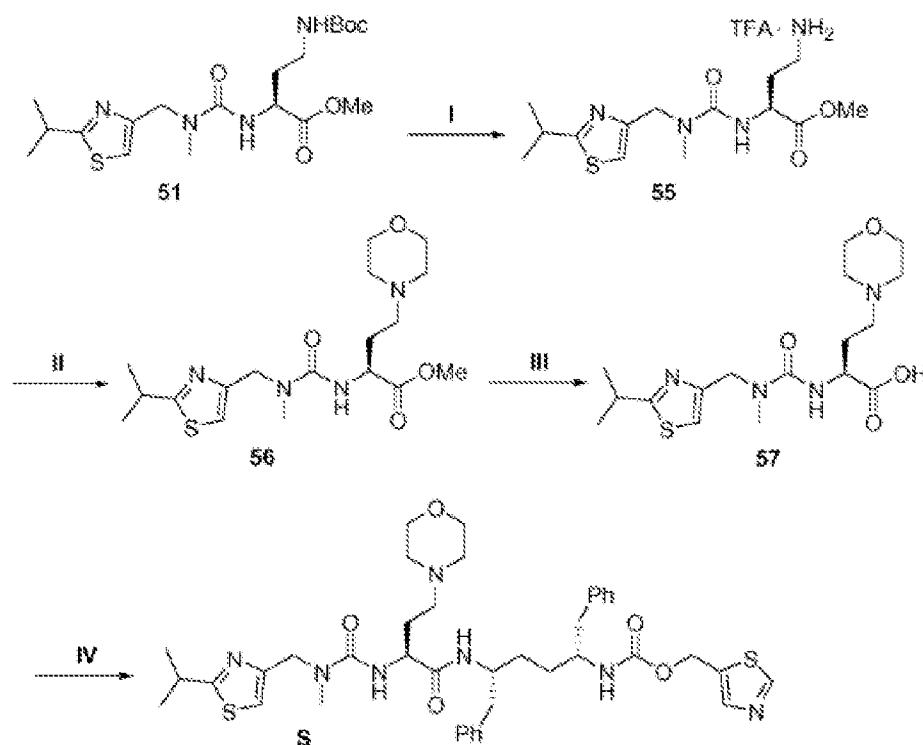
Ejemplo S

[0261] A una solución del Ejemplo R (70 mg, 0.1 mmol) en CH₃CN (5 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (50 mg) en agua (5 mL). A esta mezcla se añadió una solución de dialdehído del Compuesto 54 (0.6 mmol) en CHCl₃/H₂O (4 mL/ 1 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas y se alcalinizó con una solución saturada de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la faz orgánica fue lavada con agua y salmuera y sentada sobre Na₂SO₄. La purificación por HPLC de fase reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS) produjo el Ejemplo S (57 mg).

Método III

[0262]

Esquema 22



I. TFA, CH₂Cl₂; II. Compuesto 54, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O; IV. Amina Compuesto 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF

Compuestos 55

[0263] El Compuesto 51 (0.28 g, 0.66 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL) y se añadió TFA (1 mL) por goteo. Se agitó la reacción a 25 °C durante 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida para producir el Compuesto 55 (0.39 g). m/z: 329.0 (M+H)⁺.

Compuestos 56

[0264] A una solución del Compuesto 55 (0.39 g, 0.89 mmol) en CH₃CN (45 mL) se añadió NaBH₃CN (0.45 g, 7.12 mmol) y H₂O (45 mL). Se añadió una solución del Compuesto 54 (0.55 g, 5.34 mmol) en CHCl₃/H₂O (40 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas la mezcla de la reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo secuencialmente utilizando acetato etílico y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 0-10% gradiente MeOH/CH₂Cl₂) produjo el Compuesto 56 (0.17 g). m/z: 399.1 (M+H)⁺.

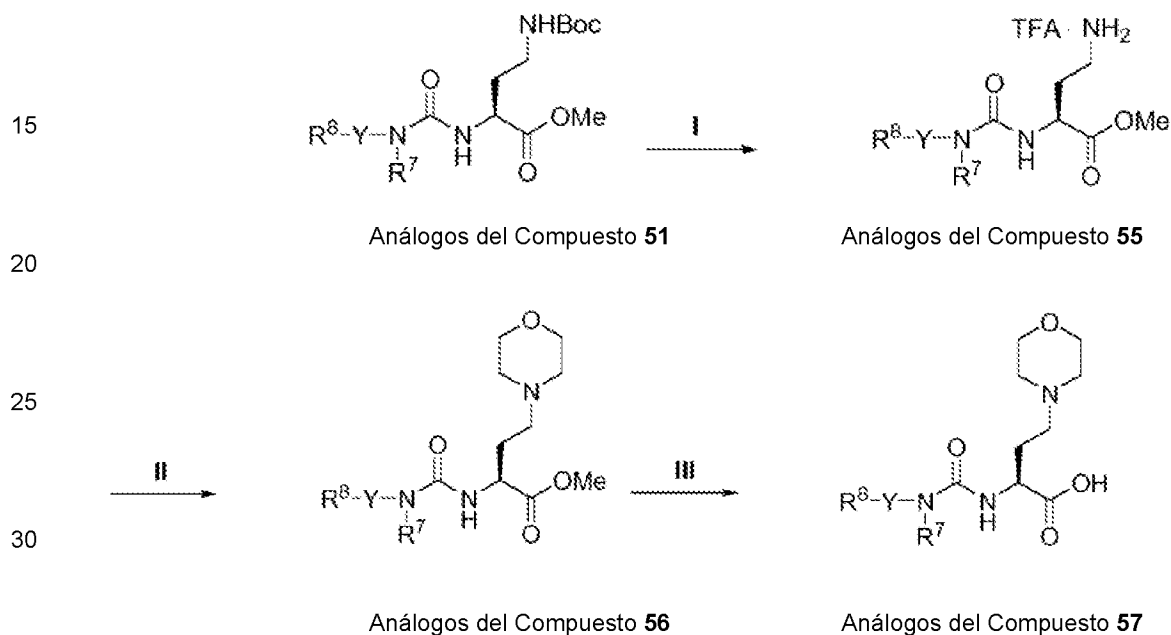
Compuesto 57

[0265] El Compuesto 56 (377 mg, 0.95 mmol) se disolvió en THF (4 mL) y se añadió una solución acuosa de 1M LiOH (1.90 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con 1M HCl. El THF se removió bajo presión reducida y la solución acuosa fue liofilizada para producir el Compuesto 57 (365 mg). Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z: 385.1 (M+H)⁺.

Ejemplo S

5 [0266] El Ejemplo S (185 mg, 57%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para el Ejemplo Q, con la excepción de que se utilizó el Compuesto 57 (160 mg, 0.42 mmol) en lugar del Compuesto 52. Masa m/z: 776.2 (M+H)⁺.

10 [0267] Un experto en materia reconocerá el procedimiento descrito en el Esquema 22 puede ser utilizado para preparar una variedad de compuestos análogos al Compuesto 55-57:



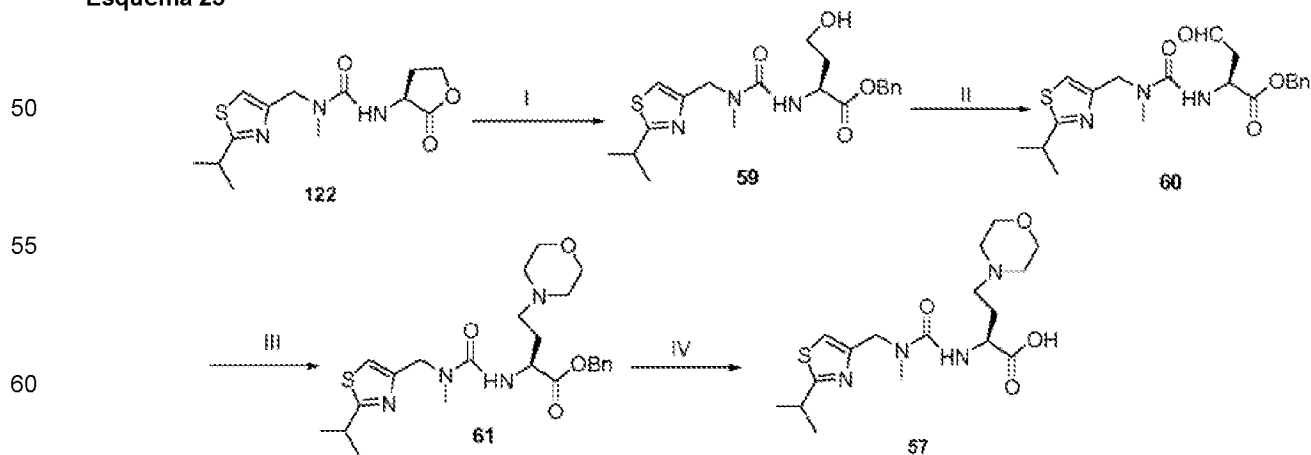
I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ex. R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O dónde R⁷, R⁸ y Y se definen este documento.

40 [0268] También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas, diferentes a aquellas mostradas (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), pueden prepararse por medio de la selección de análogos del Compuesto 51 que tengan la configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

Método IV

[0269]

Esquema 23



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

Compuesto 59

5 **[0270]** A una solución del Compuesto **122** (33 g, 112 mmol) (refiérase al 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 agitada por una hora a 25
°C y los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla fue co-evaporada con etanol (3 × 400 mL), y se
caga a 60 °C durante 2 horas en un alto vacío para producir un sólido blanco. A la solución del sólido previamente
10 obtenido en DMF (180 mL) se añadió bromuro de bencilo (16.2 mL, 136 mmol). La mezcla fue agitada durante 16
horas en la oscuridad, y se aplacó con agua (300 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (4x300 mL). La fase orgánica
combinada fue lavada con agua (5x) y salmuera, y secada sobre Na₂SO₄. La concentración produjo el Compuesto **59**
(48 g), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Compuesto 60

15 **[0271]** 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 se continuó agitando por 60 minutos. Se añadió
hielo (300 g), y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se añadió EtOAc (300 mL) y una solución saturada de Na₂CO₃
hasta alcanzar un pH de 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc
20 (2x300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de Na₂CO₃ (2x), agua (3x) y
salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el Compuesto **60** (32 g), el cual se utilizó
directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Compuesto 61

25 **[0272]** 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 alrededor del recipiente de la reacción, seguido de HOAc (8.9 mL, 148 mmol), y NaBH(OAc)₃ (47 g,
222 mmol). La mezcla fue agitada durante 12 horas. Se removió el CH₃CN bajo presión reducida, y la mezcla se diluyó
con EtOAc (300 mL). Se añadió una solución saturada de Na₂CO₃ hasta alcanzar un pH de 9-10- la fase orgánica se
30 separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se
lavaron o una solución saturada de Na₂CO₃ (2x), agua (1x) y salmuera (1x). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄. El
residuo resultante se concentró y purificó por medio de una columna de cromatografía de gel de sílica (EtOAc a
DCM/iPrOH =10/1) para producir el Compuesto **61** (30 g).

Compuesto 57

35 **[0273]** 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 por una hora a 25 °C, y los solventes se
removieron bajo una presión reducida. La mezcla se incluyó con agua (200 mL) y se lavó con CH₂Cl₂ (6x100 mL). La
40 fase de agua se acidificó con 12 N HCl (5.2 mL), y se secó bajo presión reducida para producir el Compuesto **57** (22
g).

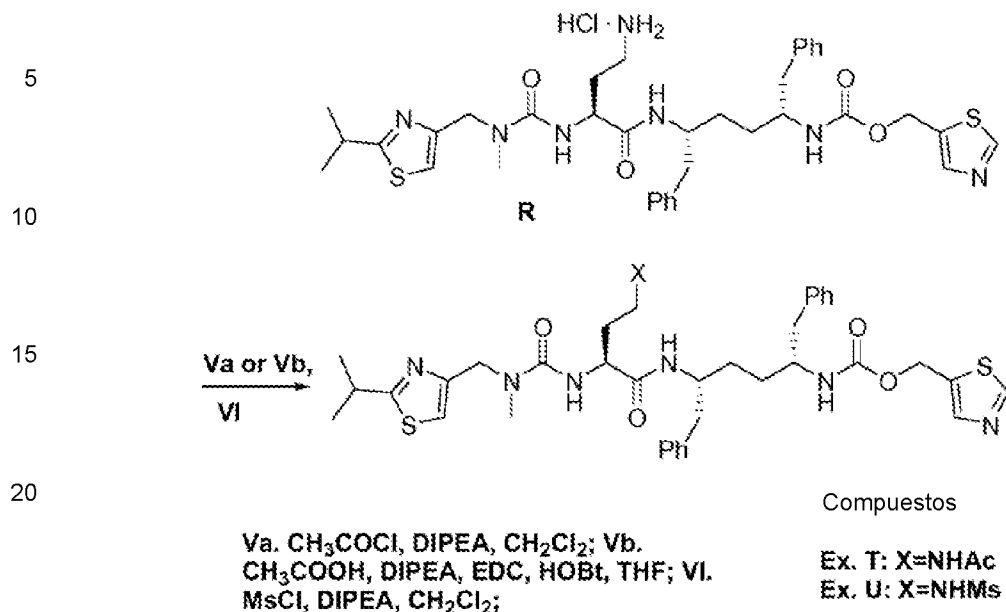
Ejemplo S

45 **[0274]** El Compuesto **57** se convirtió en el Ejemplo **S** utilizando el procedimiento descrito en el Método III,
previamente descrito.

Preparación de los Compuestos T y U**[0275]**

50

Esquema 24



Ejemplo T

Método I

30 **[0276]** La sal hidrocloreto del Ejemplo R (100 mg, 0.13 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se disolvió por adición de iPr₂NEt (69 µL). Se añadió por goteo cloruro de acetilo (11 µL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. El solvente se removió *in vacuo*. La purificación del residuo por columna de cromatografía de destello (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 8% iPrOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo T (39 mg, 40%). m/z: 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 13H); 6.45 (br s, 1H); 5.70 (m, 1H); 5.32, 5.22 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.20-3.90 (m, 4H); 3.78 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.20-2.50 (m, 8H); 1.95 (s, 4H); 1.82 (m, 2H); 1.41 (m, 6H).

35

Método II

40 **[0277]** Una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ se añadió a la sal hidrocloreto del Ejemplo R (3.18 g, 3.46 mmol) y se agita hasta que el sólido desaparece. La solución acuosa fue extraída con acetato etílico. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para producir el Ejemplo R como una espuma amarilla (2.44g, 81%). Este material se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. m/z: 706.1 (M+H)⁺.

45 **[0278]** El Ejemplo R (300 mg, 0.43 mmol) se disolvió en THF (5.5 mL). Se añadió ácido acético (37 mL, 0.64 mmol), seguido por HOBT (85 mg, 0.64 mmol), iPr₂NEt (304 mL, 1.70 mmol), y EDC (151 mL, 0.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 10% MeOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo T (249 mg, 77%). m/z: 748.2 (M+H)⁺.

50

Ejemplo U

55 **[0279]** El Ejemplo R (100 mg, 0.13 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se disolvió mediante una adición de iPr₂NEt (69 mL). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (12 mL) por goteo y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. El solvente se removió *in vacuo*. La purificación del residuo por medio de una columna de cromatografía de destellos (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 8% iPrOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo U (55 mg, 54%). m/z: 784.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 12H); 6.54 (br s, 1H); 6.19 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.53 (s, 2H); 4.38 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.90 (m, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60-1.18 (m, 10H).

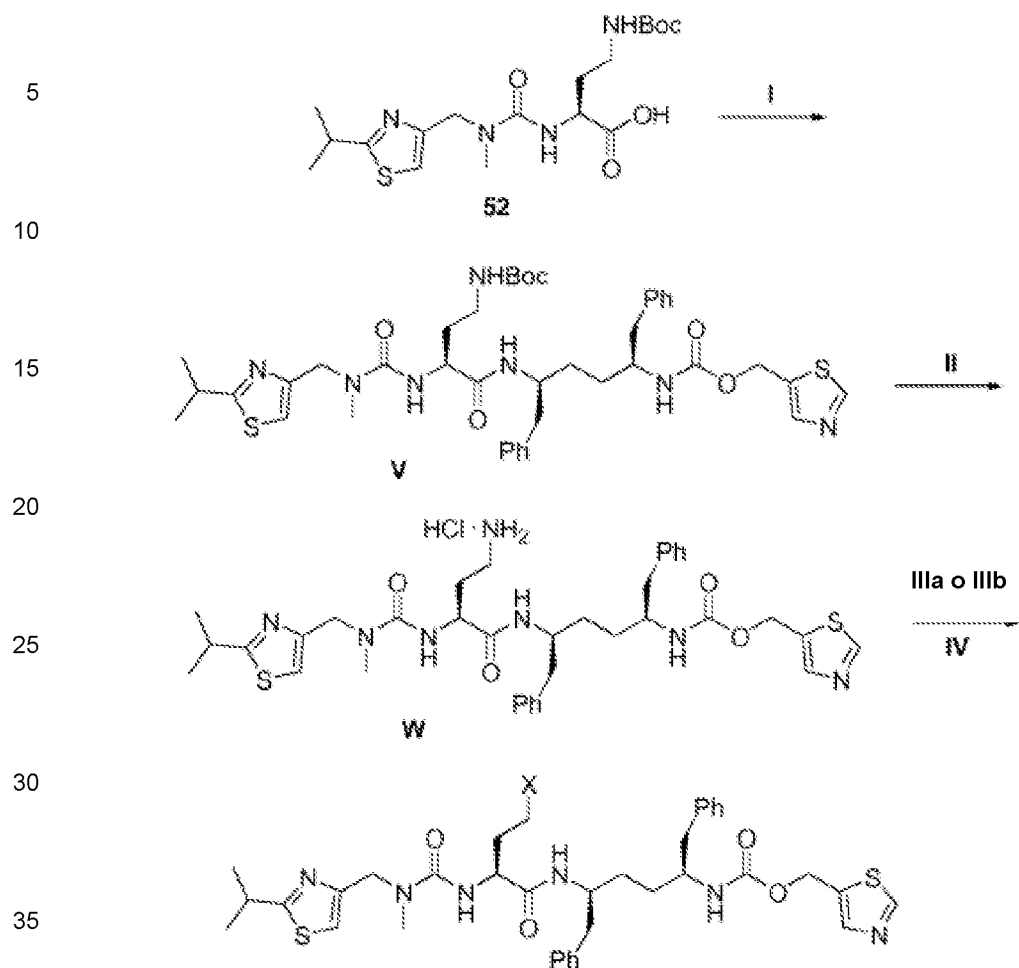
60

Preparación de Ejemplos V, W, X y Y

[0280]

65

Esquema 25



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

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

45 Ejemplo V

[0281] El Ejemplo V (692 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo Q, con la excepción de que se utilizó el Compuesto 46 en lugar del Compuesto 8. 806.2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo W

[0282] El Ejemplo W (770 mg, rendimiento cuantitativo) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para el Ejemplo R, con la excepción de que se utilizó el Ejemplo V en lugar del Ejemplo Q. m/z: 706.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.86 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 5.29, 5.17 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.80-4.60 (m, 2H); 4.18 (s, 2H); 4.26 (m, 2H); 3.67 (br s, 1H); 3.55 (m, 2H); 3.03 (m, 3H); 2.90-2.60 (m, 8H); 2.53 (s, 2H); 2.00-1.80 (m, 2H); 1.85-1.30 (m, 10H).

Ejemplo X

60 Método I

[0283] El Ejemplo X (107 mg, 55%) se preparó siguiendo el procedimiento del Método I para el Ejemplo T, con la excepción de que el Ejemplo W se utilizó en lugar del Ejemplo R. m/z: 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.38-7.00 (m, 10H); 6.94 (s, 1H); 6.30 (m, 2H); 5.75 (m, 1H); 5.30, 5.23 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.54, 4.46 (d_{AB}, J=8 Hz, 2H); 4.20-3.90 (m, 2H); 3.74 (br s, 1H); 3.46 (br s, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.83 (m, 3H); 2.72 (m, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.05-1.20 (m, 15H).

Método II

5 [0284] El Ejemplo X (205 mg, 65%) se preparó siguiendo el Método II procedimiento utilizado para el Ejemplo T, con la excepción de que se utilizó el Ejemplo W en lugar del Ejemplo R. m/z: 784.2 (M+H)⁺.

Ejemplo Y

10 [0285] El Ejemplo Y (106 mg, 50%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para el Ejemplo U, con la excepción de que se utilizó el Ejemplo W en lugar del Ejemplo R. m/z: 784.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.81 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40-7.05 (m, 10H); 6.98 (s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.78 (s, 1H); 5.25 (m, 4H); 4.29 (m, 2H); 4.33 (br s, 1H); 4.12 (br s, 1H); 3.77 (br s, 1H); 3.10 (br s, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00-1.20 (m, 12H).

Preparación de Ejemplos Z-AD

15

[0286]

Esquema 26

20

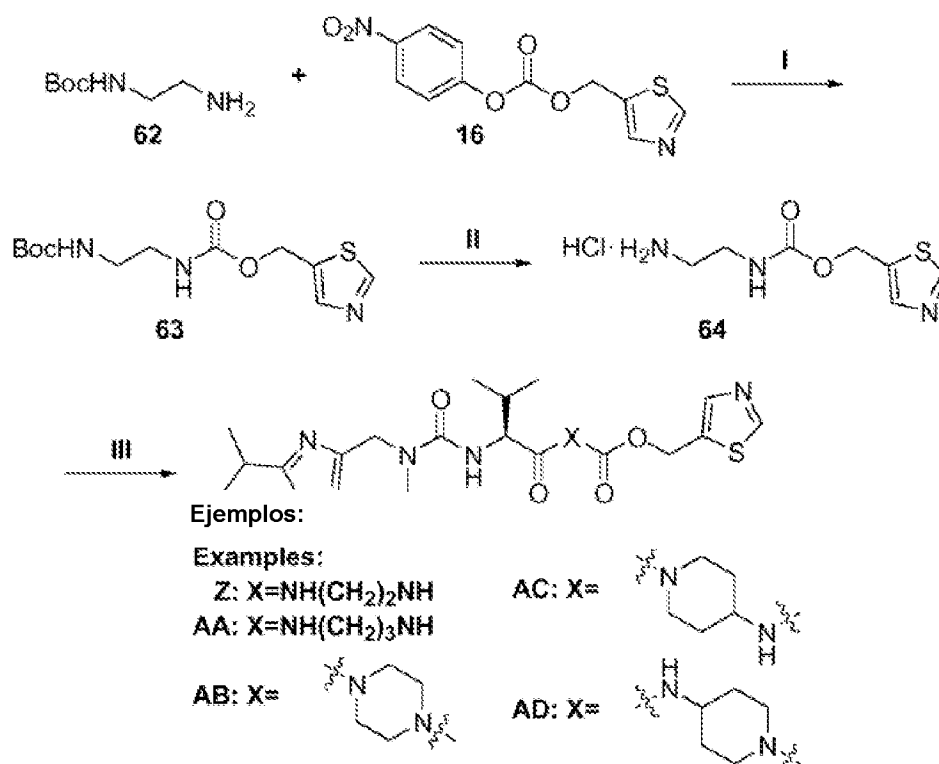
25

30

35

40

45



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

50 Compuesto 62

[0287] El compuesto ter-butil 2-aminoetilcarbamato (62) se encuentra comercialmente disponible en Aldrich, y se utilizó sin purificación adicional.

55 Compuesto 63

60 [0288] 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 fue agitada a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió *in vacuo*, y el residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. La purificación por medio de Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: gradiente 25-100% EtOAc/hexano) produjo el Compuesto 63. m/z: 301.9 (M+H)⁺.

Compuesto 64

[0289] A una solución del Compuesto **63** (1.05 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió una solución de 4N HCl/dioxano (1.1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el Compuesto **64** se obtuvo como un polvo blanco. Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z: 216.0 (M+H)⁺.

Ejemplo Z

[0290] 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 la reacción como una solución 1.0M en THF, seguido por HOBt (59 mg, 0.44 mmol), N,N-diisopropiletilamina (207 mL, 1.16 mmol), y EDC (103 mL, 0.58 mmol). La reacción se agitó 12 horas a 25 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. La purificación por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: gradiente 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo **Z** (54 mg, 38%). m/z: 497.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 6.99 (s, 1H); 6.80 (br s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.87 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.97 (m, 1H); 3.34 (m, 4H); 2.95 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 1.38 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97 (d, J=7 Hz, 6H).

Ejemplo AA

[0291] El Ejemplo **AA** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III (**Esquema 20**) para el Ejemplo **Z**, con la excepción de que se utilizó tert-butilo 3-aminopropilcarbamato en lugar de tert-butilo 2-aminoetilcarbamato (Compuesto **62**). Después de purificación Combiflash®, 38 mg (34%) del Ejemplo **AA** se obtuvieron. m/z: 511.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDI₃) δ 8.78 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 6.96 (s, 2H); 6.17 (br s, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.26 (m, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.40-3.10 (m, 5H); 2.97 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.36 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96 (d, J=7 Hz, 6H).

Ejemplo AB

[0292] El Ejemplo **AB** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III (**Esquema 20**) para el Ejemplo **Z**, con la excepción de que se utilizó tert-butilo 1-piperazinacarboxilato en lugar de tert-butilo 2-aminoetilcarbamato (Compuesto **62**). Después de purificación Combiflash®, se obtuvieron 64 mg (45%) del Ejemplo **AB**. m/z: 523.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDI₃) δ 8.82 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 6.96 (s, 1H); 5.93 (br s, 1H); 5.35 (s, 2H); 4.62 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 3.80-3.40 (m, 8H); 3.34 (m, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.97 (m, 1H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96, 0.93 (d, J=7 Hz, 6H).

Ejemplo AC

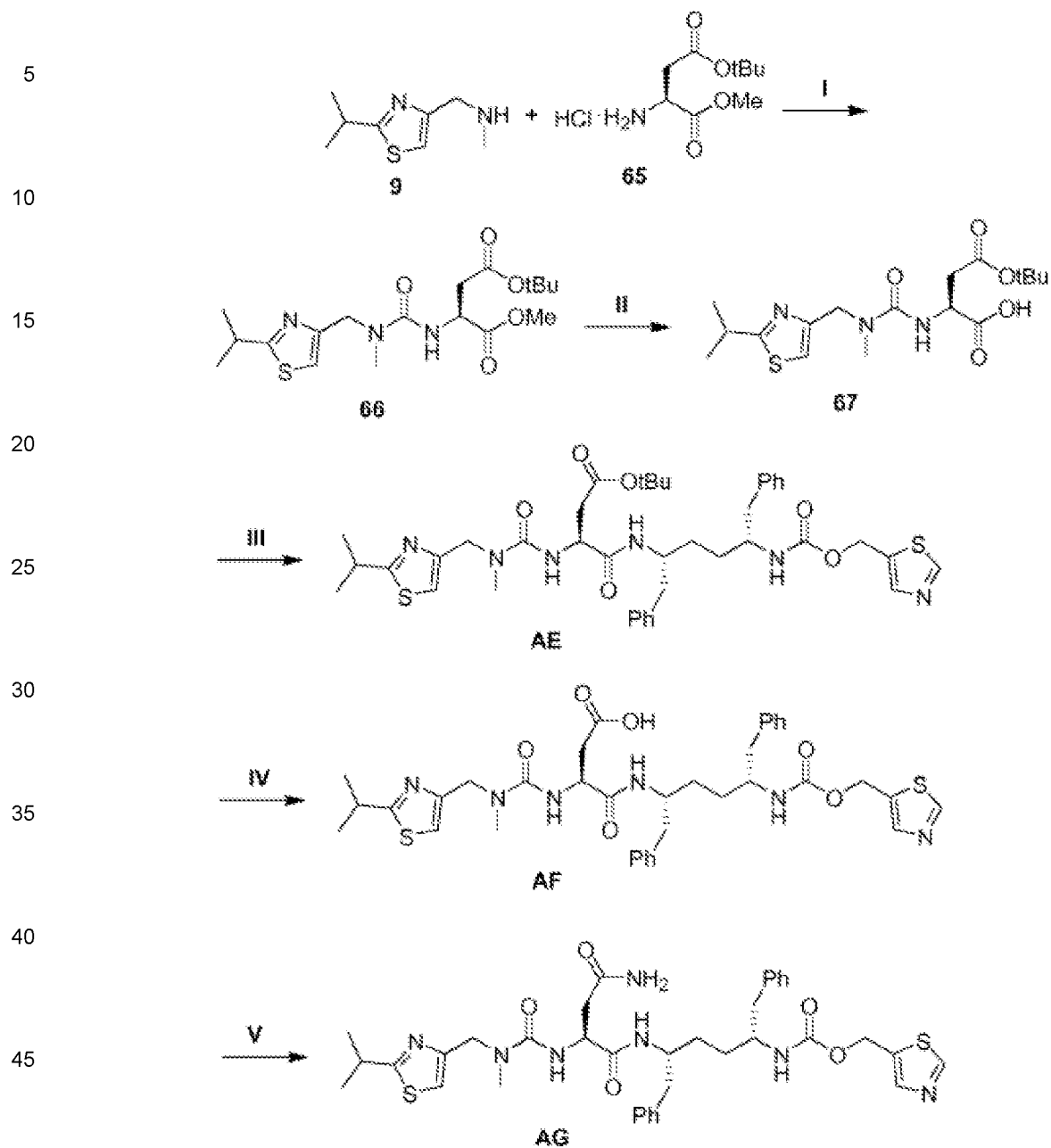
[0293] El Ejemplo **AC** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III (**Esquema 20**) para el Ejemplo **Z**, con la excepción de que se utilizó tert-butilo 4-amino-1-piperidinacarboxilato en lugar de tert-butilo 2-aminoetilcarbamato (Compuesto **62**). Después de purificación Combiflash®, se obtuvieron 60 mg (44%) del Ejemplo **AC**. m/z: 537.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDI₃) δ 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 6.97 (s, 1H); 5.82 (br s, 1H); 5.30 (m, 3H); 4.80-4.40 (m, 5H); 4.03 (m, 1H); 3.72 (br s, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.01 (s, 3H); 2.79 (m, 1H); 2.20-1.90 (m, 4H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97, 0.90 (d, J=7 Hz, 6H).

Ejemplo AD

[0294] El Ejemplo **AD** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III para el Ejemplo **Z**, con la excepción de que se utilizó tert-butilo 4-piperidinilcarbamato en lugar de tert-butilo 2-aminoetilcarbamato (Compuesto **62**). Después de purificación Combiflash®, se obtuvieron 49 mg (36%) del Ejemplo **AD**. m/z: 537.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.33 (br s, 1H); 6.11 (br s, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 4.20-3.80 (m, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.10-2.80 (m, 6H); 2.21 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97 (d, J=7 Hz, 6H).

Preparación de Ejemplos AE-AG**[0295]**

Esquema 27



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

Compuesto 65

[0296] El Compuesto 65 se encuentra comercialmente disponible en Chem Impex International, y se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto 66

[0297] 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 por *i*-Pr₂NEt (2.8 mL, 16 mmol). La solución se sitúa 25 °C durante 12 horas. El Compuesto 9 (679 mg, 4.0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió la reacción. La mezcla se agitó durante 5 horas. Entonces, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo fue derruido con acetato etílico y filtrado a través de diatomeas. El acetato etílico fue entonces removido *in vacuo*. La purificación por columna de cromatografía de destellos (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: EtOAc) produjo el Compuesto 66 (841 mg). *m/z*: 400.0 (M+H)⁺.

Compuesto 67

5 **[0298]** El Compuesto **66** (841 mg, 2.11 mmol) se disolvió en THF (9 mL) y se añadió una solución acuosa 2N de NaOH. La solución se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción fue entonces ajustada a un pH 2 utilizando 1N HCl. La mezcla se extrajo con acetato etílico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El Compuesto **67** (772 mg) se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z: 386.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AE

10 **[0299]** 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 por 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 solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente como una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por medio de una columna de cromatografía de destellos (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 8% iPrOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo **AE** (3.02 g). m/z: 777.2 (M+H)⁺.

Ejemplo AF

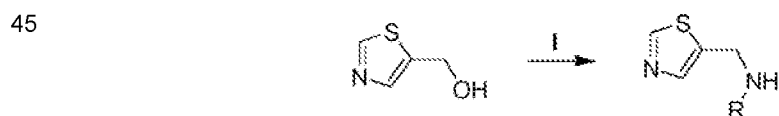
20 **[0300]** El Ejemplo **AE** (100 mg, 0.13 mmol) se disolvió en TFA puro (3 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación por HPLC de fase reversa (columna Phenomenex Synergi®Comb-HTS, eluyente: 5-95% gradiente CH₃CN/H₂O) produjo el Ejemplo **AF** (20 mg, 21%). m/z: 721.2 (M+H)⁺.
 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H); 6.41 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.40-5.00 (m, 3H); 4.70-4.50 (m, 3H); 4.05 (br s, 1H); 3.81 (br s, 1H); 3.51 (br s, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 1.41 (d, J=7 Hz, 10H).

Ejemplo AG

30 **[0301]** El Ejemplo **AF** (70 mg, 0.10 mmol) se disolvió en dioxano (0.5 mL). Se añadió DMF (83 µL), piridina (25 µL, 0.29 mmol), di-tert-butildicarbonato (27 mg, 0.13 mmol), y bicarbonato de amonio (15 mg, 0.19 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 48 horas, luego se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por HPLC de fase reversa (columna de Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 5-95% gradiente CH₃CN/H₂O) produjo el Ejemplo **AG** (35 mg, 50%).
 35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 7.08 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 5.40-5.10 (m, 4H); 4.60-4.40 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.45 (m, 1H); 1.70-1.20 (m, 10H).

Preparación de los Compuestos 68 y 69

40 **[0302]**

Esquema 28

50 **15** **68: R=metil**
69: R= ciclopropil

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

Compuesto 15

55 **[0303]** El Compuesto **15** se encuentra comercialmente disponible en Molekula y se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto 68

60 **[0304]** El Compuesto **15** (6.81 g, 59.1 mmol) se disolvió en CH₃CN (340 mL) y se añadió cloruro de metanosulfonil (7.03 mL, 65.1 mmol), seguido por trietilamina (9.03 mL, 65.1 mmol). Después de agitar la por 20 minutos, se añadió 40% peso. metilamina/agua (516 mL) a la mezcla. La solución se agitó por 12 horas a 25 °C. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo fue dividido entre una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por cromatografía de destellos (fase
 65 orgánica se separó, secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por cromatografía de destellos (fase

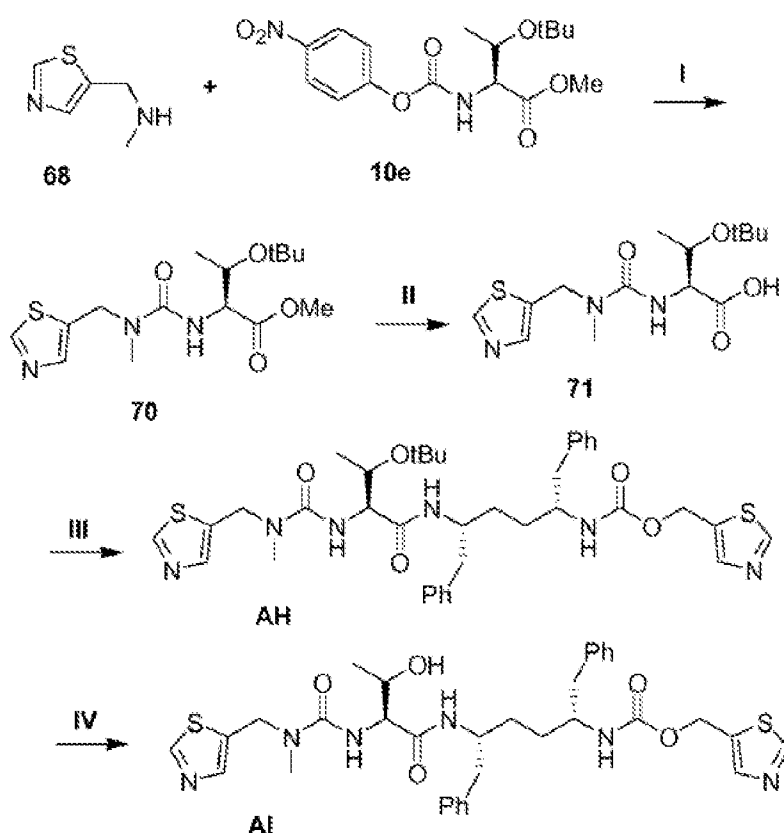
estacionaria: gel de sílica; eluyente: 0-10% gradiente MeOH/CH₂Cl₂) produjo el Compuesto **68** (5.07 g). m/z: 128.9 (M+H)⁺.

Compuesto 69

[0305] El Compuesto **15** (10.0 g, 80 mmol) se disolvió en CH₃CN (500 mL) y se añadió cloruro de metanosulfonil (7.0 mL, 88 mmol), seguido por trietilamina (12.3 mL, 88 mmol). Después de agitar la mezcla por 2 horas, se añadió ciclopropilamina (140 mL, 2000 mmol) en CH₃CN (500 mL) a la mezcla de reacción. La solución fue agitada durante 36 horas a 25 °C. El solvente se removió bajo presión reducida y la solución fue dividida entre solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y 3:1 CH₂Cl₂:i-PrOH. La fase orgánica se separó, seco sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El Compuesto **69** (12.81 g) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z: 155.0 (M+H)⁺.

[0306]

Esquema 29



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

Compuesto 70

[0307] 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 por N,N-dimetaminopiridina (200 mg, 1.63 mmol), y trietilamina (4.34 mL, 31.2 mmol). Se permitió que la mezcla se agite a 60 °C durante 6 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El residuo resultante se purificó por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 20-100% gradiente EtOAc/hexano) para producir el Compuesto **70** (2.14 g). m/z: 343.9 (M+H)⁺.

Compuesto 71

5 **[0308]** El Compuesto **70** (2.14 g, 6.23 mmol) se disolvió en THF (25 mL) y se añadió una solución acuosa de 1M LiOH (12.5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se aplacó con 1M HCl (15 mL) y la mezcla se ajustó a un pH 2. La mezcla se extrajo con acetato etílico. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para producir el Compuesto **71** (1.96 g). Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z: 330.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AH

10 **[0309]** 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 por HOBt (24 mg, 0.18 mmol), iPr₂NEt (86 µL, 0.48 mmol), y EDC (42 µL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por columna de cromatografía de destellos (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 1-10% gradiente MeOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo **AH** (66 mg). m/z: 721.2 (M+H)⁺.

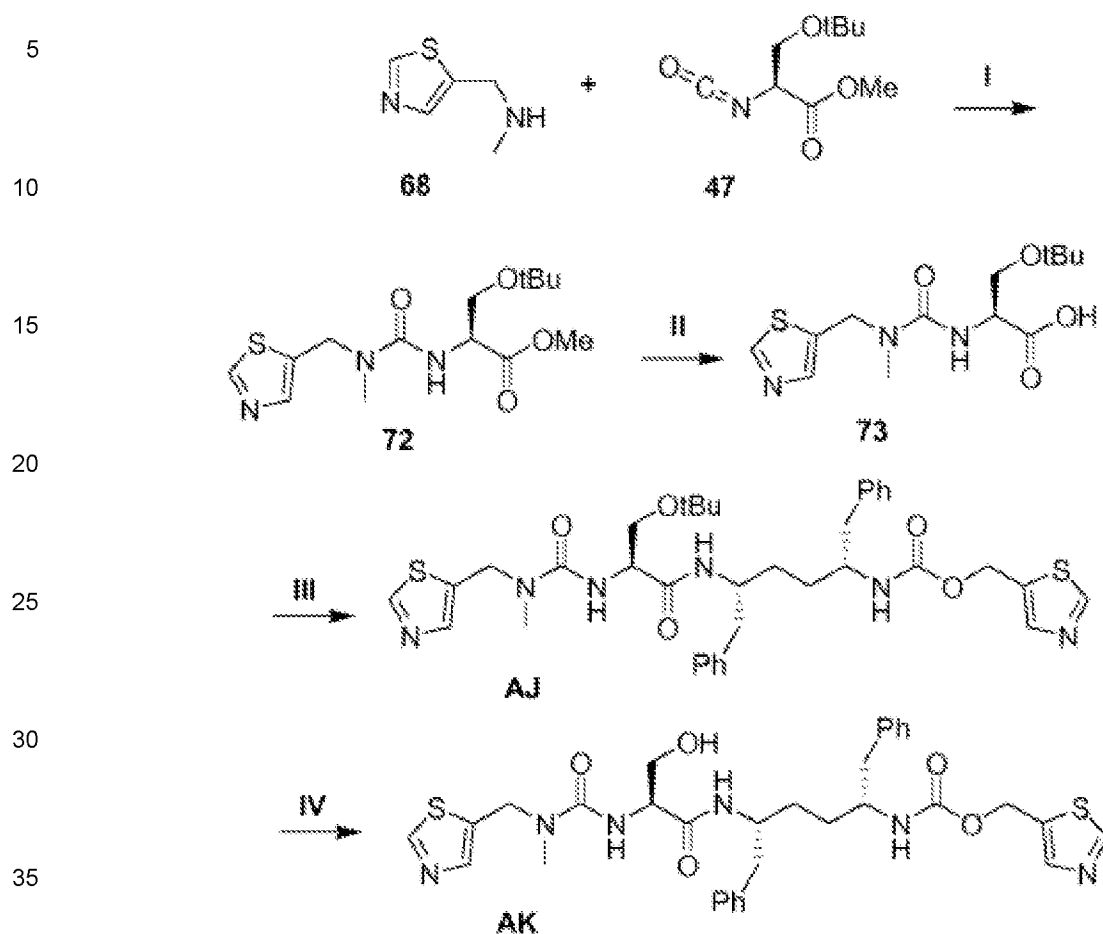
Compuesto AI

20 **[0310]** El Ejemplo **AH** (66 mg, 0.09 mmol) se disolvió en TFA y se agitó a 25 °C durante 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se diluyó con THF (3 mL) y se añadió una solución acuosa de 2N NaOH hasta llegar a un pH 12. La mezcla se agitó por 20 minutos y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por cromatografía de destellos (fase estacionaria: gel de sílica; eluyente: 0-20% gradiente i-PrOH/CH₂Cl₂) produjo el Ejemplo **AI** (71 mg, 97%). m/z: 665.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.84 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.69 (m, 1H); 5.34 (m, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.86 (m, 2H); 4.73, 4.59 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4.30 (s, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.86 (br s, 1H); 2.88 (s, 3H); 2.85-2.60 (m, 4H); 2.01 (s, 1H); 1.58 (s, 2H); 1.44 (s, 2H); 1.09 (d, J= 6 Hz, 3H).

Preparación de Ejemplos AJ y AK

30 **[0311]**

Esquema 30

Compuesto 47

[0312] El Compuesto 47 se encuentra comercialmente disponible en TCI America, y se utilizó simplificación adicional.

Compuesto 72

[0313] El Compuesto 72 se preparó siguiendo los procedimientos para el Compuesto 48 (Método II), con la excepción de que se utilizó el Compuesto 68 en lugar del Compuesto 9.

Compuesto 73

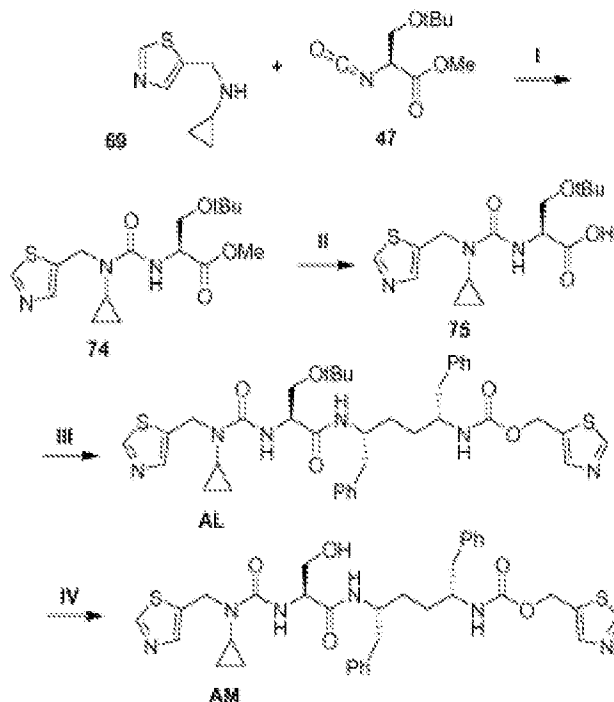
[0314] El Compuesto 73 se preparó siguiendo los procedimientos para el Compuesto 49, con la excepción de que se utilizó el Compuesto 73 (41 mg, 0.13 mmol) en lugar del Compuesto 71. 707.2 (M+H)⁺.

Ejemplo AT

[0315] El Ejemplo AJ (70 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo AH, con la excepción de que se utilizó el Compuesto 72 en lugar del Compuesto 48.

Ejemplo AK

[0316] El Ejemplo **AK** (43 mg, 67%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **AI**, con la excepción de que se utilizó el Ejemplo **AJ** (70 mg, 0.10 mmol) en lugar del Ejemplo **AH**. m/z : 651.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83 (s, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.65 (br s, 1H); 5.47 (br s, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.90 (m, 1H); 4.82-4.50 (m, 2H); 4.30-4.00 (m, 3H); 3.84 (br s, 1H); 3.49 (m, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.75 (br s, 5H); 1.60-1.20 (m, 4H).

Preparación de los ejemplos AL y AM**[0317]****Esquema 31**

I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Compd. 3, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV.a. TFA uniforme; b. NaOH, THF, H₂O

Compuestos 74

[0318] El compuesto **69** (1,56 g, 10, 1 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL). Se agregó al compuesto **47** (1,7 g, 8,5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), seguido por iPr₂NEt (3,02 mL, 16,9 mmol). Se agitó a la reacción a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó. La purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 50-100% de un gradiente de EtOAc/hexano) generó al compuesto **74** (2,92 g). m/z : 356,0 (M+H)⁺.

Compuesto 75

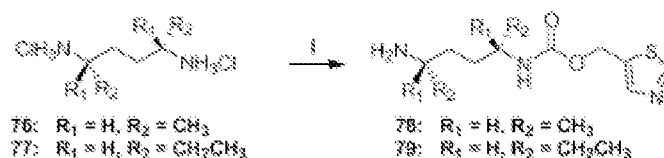
[0319] El compuesto **74** (0,97 mmol) se absorbió en THF (3 ml) y se trató con 1M de LiOH (2 mmol) recién preparado y se agitó vigorosamente durante una hora. La reacción se desactivó con 1 M de HCl (2,5 mmol) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 mL). Los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidrido y se concentraron al vacío para generar a 0,331 g (cuantitativo) del compuesto **75** en forma de una lámina incolora (m/z 342,0 (M+H)⁺).

Ejemplo AL

[0320] El ejemplo **AL** (2,20 gramos) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AH**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **75** (2,00 g, 4,88 mmol) en vez del compuesto **71**. m/z : 733,2 (M+H)⁺.

Ejemplo AM

[0321] El ejemplo **AM** (1,88 g, 92%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AI**, con la excepción de que se utilizó al ejemplo **AL** (2,20 g, 3,01 mmol) en vez de al ejemplo **AH**. m/z : 677,2 (M+H)⁺. ¹HNMR(CDCl₃) 8,79 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,59 (m, 1H); 6,31 (m, 1H); 5,23 (s, 2H); 5,00 (m, 1H); 4,72, 4,60 (d_{AB}, $J=15$ Hz, 2H); 4,18 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,84 (br s, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,85-2,60 (m, 4H); 2,37 (br s, 2H); 1,58 (s, 2H); 1,41 (s, 2H); 0,93 (m, 2H); 0,76 (m, 2H).

Esquema 32**I. Compuesto 16, DIPEA, MeCN**Compuestos 76

[0322] El compuesto **76** (m/z 117,0 (M+H)⁺ de diamina) se preparó utilizando un procedimiento similar a aquel utilizado para preparar al compuesto **22** (descrito en el esquema **12**) excepto que se utilizó a CBZ-L-alininol en vez de a CBZ-L-fenilalininol y el paso III se realizó con la adición de 1 M de HCl.

Compuestos 77

[0323] El compuesto **77** (m/z 145,0 (M+H)⁺ de diamina) se prepara utilizando un procedimiento similar a aquel utilizado para preparar al compuesto **76** excepto que se utilizó a (S)-(+)-2-CBZ-amino-1-butanol en vez de a CBZ-L-alininol.

Compuesto 78

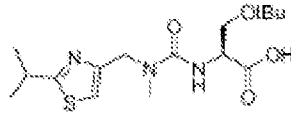
[0324] El compuesto **76** (7,93 mmol) se agregó a una solución de NaOH (16,7 mmol) en H₂O (5 ml) que se enfrió a 0 °C y se diluyó con MeCN (40 mL). Se agregó DIPEA (2,1 ml, 11,9 mmol) el compuesto **16** (7,9 mmol) se absorbió en MeCN (40 mL) y se agregó a la solución de la reacción en forma de gotas mediante un embudo de adición durante más de una hora. A la solución resultante se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto durante la noche. El solvente se removió al vacío y el residuo se absorbió en 3/1 de CHCl₃/IPA (50 mL). La solución resultante se lavó con Na₂CO₃ (50 mL) saturada y se agregó agua hasta que la capa acuosa sea homogénea. La capa acuosa se extrajo con 3/1 de CHCl₃/IPA (3 X 25 mL). Los elementos orgánicos combinados se lavaron con Na₂CO₃ (50 mL) saturada, agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidrido. El solvente se removió al vacío y se purificó al residuo mediante una cromatografía de columna en SiO₂ (100% de EtOAc, entonces de 0 a 20% de MeOH/DCM) para generar a 0,63 g (31%) de **78** en forma de un sólido blanquecino. (m/z 258,0 (M+H)⁺).

Compuestos 79

[0325] El compuesto **79** (m/z 286,1 (M+H)⁺) se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **78** excepto que se utilizó al compuesto **77** en vez del compuesto **76**.

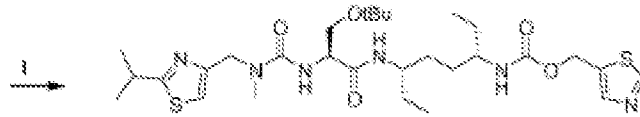
Esquema 33

5



49

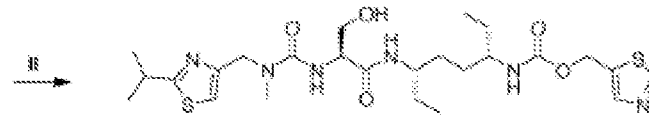
10



AN

15

20



AO

25

I. Compd. 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
II. TFA uniforme; b. NaOH, THF, H₂O

30 Ejemplo AN

[0326] El ejemplo AN (68 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo AH, con la excepción de que se utilizó al compuesto 49 (68 mg, 0,19 mmol) en vez de al compuesto 71, y al compuesto 79 (50 mg, 0,18 mmol) en vez del compuesto 8. m/z: 625,2 (M+H)⁺.

35

Ejemplo AO

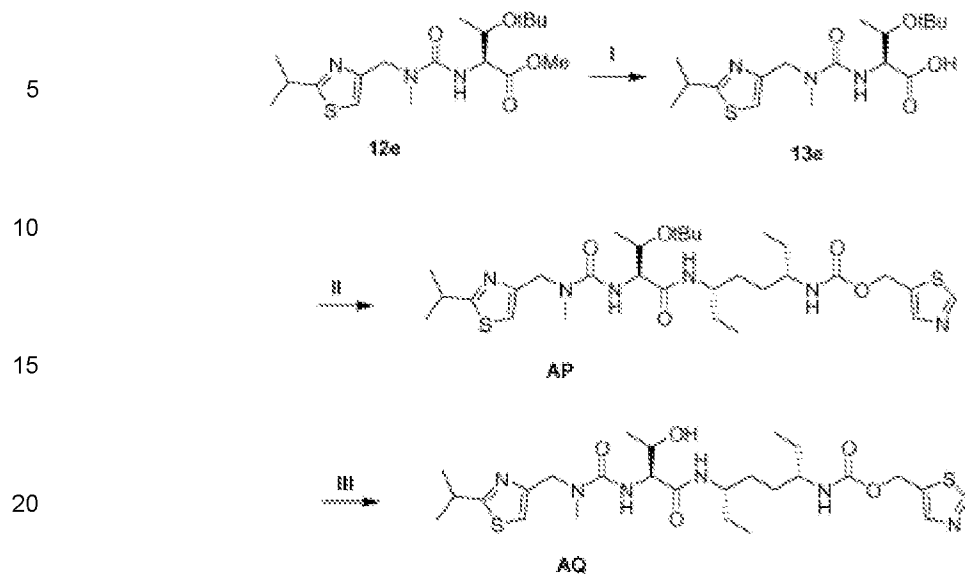
[0327] El ejemplo AO (66 mg, 76%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo AI, con excepción de que se utilizó al ejemplo AN (43 mg, 0,13 mmol) en vez del ejemplo AH. m/z: 569,2 (M+H)⁺. ¹H NMR(CDCl₃)b 8,85 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,81 (m, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,87 (m, 1H); 4,63, 4,48 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4,31(m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,76 (m, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,02 (m, 4H); 1,60-1,20 (m, 14H); 1,00-0,70 (m, 6H).

40

Preparación de los ejemplos AP y AQ

45 [0328]

Esquema 34



I. LiOH, THF/H₂O; II. Cmpd. 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 II. TFA uniforme; b. NaOH, THF, H₂O

Compuesto 13e

30 **[0329]** El compuesto **13e** (1,39 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar a compuestos **71**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **12e** (1,53 g, 3,97 mmol) en vez de al compuesto **70**. m/z: 372,0 (M+H)⁺.

Ejemplo AP

35 **[0330]** El ejemplo **AP** (87 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AH**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **13e** (71 mg, 0,19 mmol) en vez de al compuesto **71**, y al compuesto **79** (50 mg, 0,18 mmol) en vez de al compuesto **8**. m/z: 639,2 (M+H)⁺.

Compuesto AQ

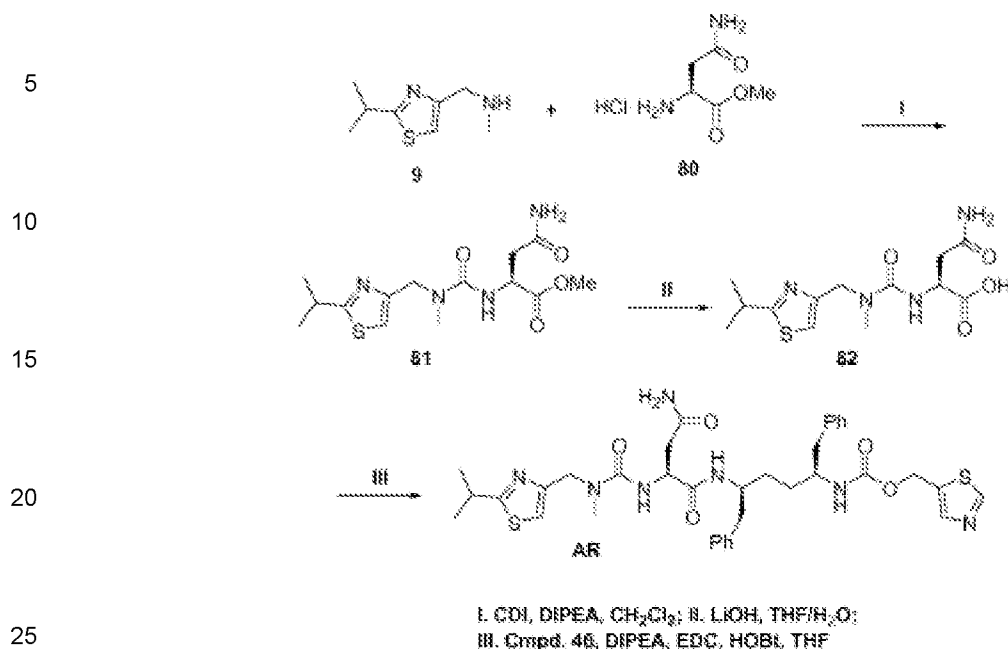
40 **[0331]** El ejemplo **AQ** (61 mg, 76%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AI**, con la excepción de que se utilizó al ejemplo **AP** (87 mg, 0,14 mmol) en vez de al ejemplo **AH**. m/z: 583,2 (M+H)⁺. ¹HNMR(CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,87 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 5,28 (m, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,59, 4,43 (d_{AB}, J=16Hz, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,17 (br s, 1H); 3,75 (br s, 1H); 3,52 (br s, 1H); 3,35 (br s, 1H); 3,01 (m, 3H); 2,07 (br s, 1H); 1,60-1,10 (m, 17H); 1,00-0,70 (m, 6H).

45

Preparación del ejemplo AR

50 **[0332]**

Esquema 35

Compuesto 80

30 **[0333]** El compuesto **80** puede comprarse de Chem Impex International, y se utilizó sin más purificaciones.

Compuesto 81

35 **[0334]** El compuesto **80** (2,0 g, 11,0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (170 mL) y se agregó 1,1-carbonildiimidazol (1,78 g, 11,0 mmol), seguido por iPr₂NEt (7,83 mL, 43,8 mmol). A la solución se le permitió agitarse a 25 °C durante 12 horas. El compuesto **9** (1,86 g, 11,0 mmol) se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂ y se agregó a la mezcla de la reacción. La solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió al vacío y el residuo se diluyó en acetato etílico y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 66-100% de un gradiente de EtOAc/Hexano) generó al compuesto **81** (0,252 mg). m/z: 343,0 (M+H)⁺.

Compuesto 82

45 **[0335]** El compuesto **82** (0,25 52 g, 0,74 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y se agregó 1 M de LiOH acuoso (1,48 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La reacción se desactivó con 1 M de HCl (2 ml) y la mezcla se ajustó a un pH 2. La mezcla se extrajo con acetato etílico. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para generar al compuesto **82** (0,18 g). Este material se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones. m/z: 329,1 (M+H)⁺.

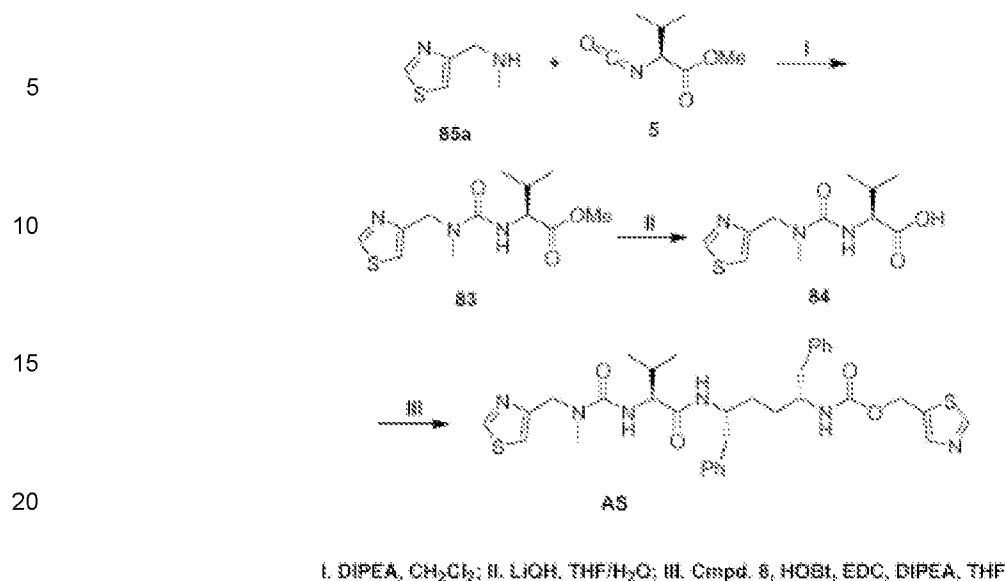
Ejemplo AR

50 **[0336]** El compuesto **82** (182 mg, 0,55 mmol) se disolvió en THF (7,15 mL). Se agregó al compuesto 46 (225 mg, 0,55 mmol), seguido por 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 y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con Na₂CO₃ saturado acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de columnas de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 5-10% de un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) generó al ejemplo **AR** (208 mg, 53%). m/z: 720,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,97 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,65 (br s, 1H); 5,99 (m, 1H); 5,40-5,10 (m, 4H); 4,52 (m, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,50-2,40 (br s, 1H); 1,80-1,20 (m, 10H).

Preparación del ejemplo AS**[0337]**

65

Esquema 36



Compuesto 85a

[0338] El compuesto **85a** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **4**, excepto que se utilizó a 4-clorometiltiazol (comprado de TCI America) en vez de al compuesto **3**, y se utilizó a metilamina en vez de a isopropilamina.

Compuesto 83

[0339] Al compuesto **85a** (0,40 g, 3,12 mmol) en CH₂Cl₂ (9 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1,04 mL, 5,85 mmol), seguido por el compuesto **5** (2/80 μ l, 1,95 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 3,5 horas a 5 °C. El solvente se removió bajo presión reducida. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 90-100% de un gradiente de EtOAc/Hexano) generó al compuesto **83** (0,51 g). *m/z*: 286,0 (M+H)⁺.

Compuesto 84

[0340] El compuesto **83** (0,51 g, 1,77 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se agregó 1 M acuoso de LiOH (3,54 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con 1M de HCl (4,8 ml) y la mezcla se ajustó a un pH 2. La mezcla se extrajo con acetato etílico. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron para generar al compuesto **84** (0,430 g). Este material se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones. *m/z*: 272,0 (M+H)⁺.

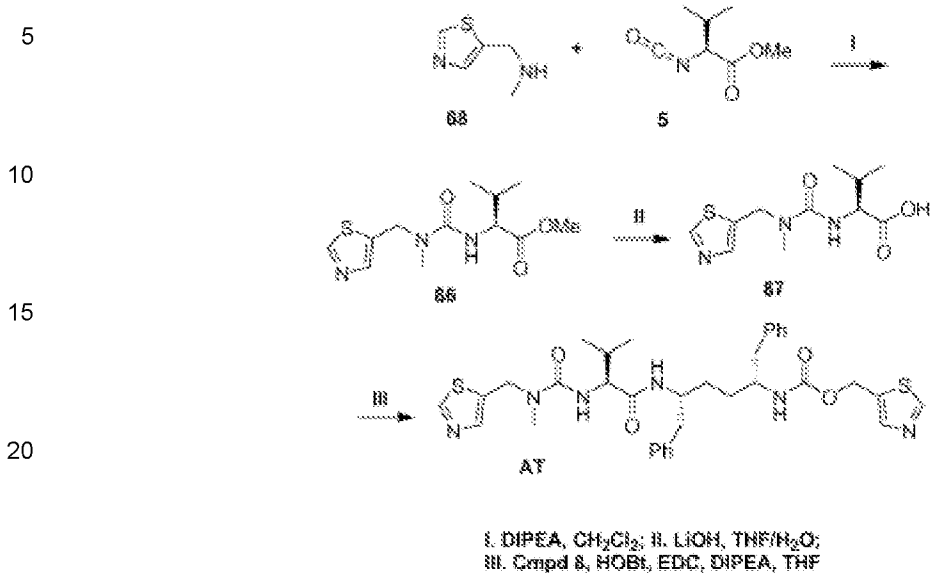
Ejemplo AS

[0341] El compuesto **84** (50 mg, 0,55 mmol) se disolvió en THF (7,15 ml). El compuesto **8** (225 mg, 0,55 mmol) se agregó, seguido por HOBt (112 mg, 0,83 mmol), iPr₂NET (393 microlitros, 2,20 mmol), y EDC (198 microlitros, 1,11 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo fue acetato etílico diluido y se lavó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 7% de *i*-PrOH/CH₂Cl₂) generó al ejemplo **AS** (219 mg, 60%). *m/z*: 663,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,22 (br s, 1H); 5,73 (br s, 1H); 5,22 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 4,16 (br s, 1H); 4,05 (br s, 1H); 3,75 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,90 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 4H); 1,00-0,80 (m, 6H).

Preparación del Ejemplo AT

[0342]

Esquema 37



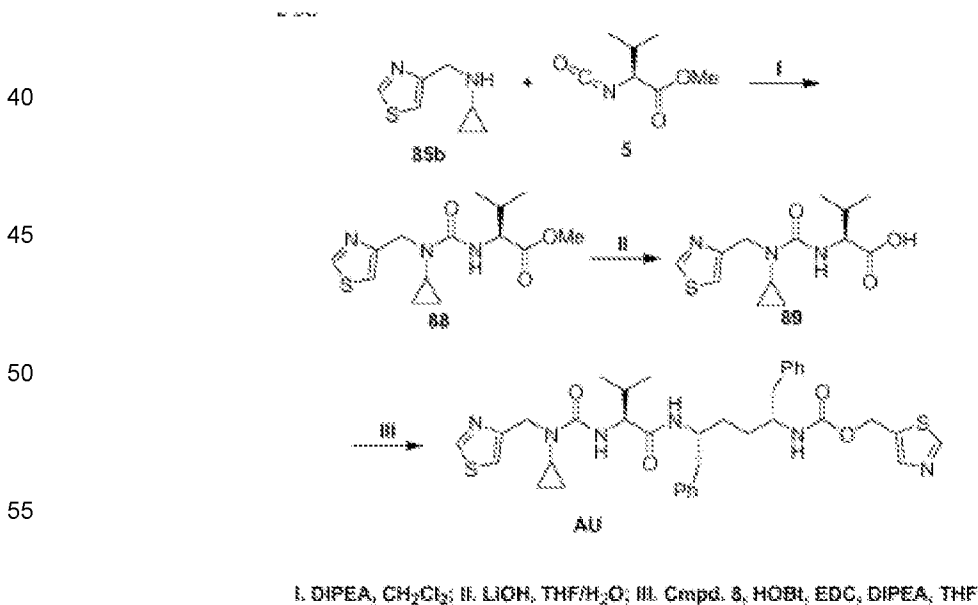
Compuesto 87

[0343] El compuesto **87** (386 mg) se preparó a partir del compuesto **86** siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **7** a partir del compuesto **6**, excepto que se utilizó el compuesto **68** en vez del compuesto **4**. m/z 286,0 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo AU

[0344]

Esquema 38



Compuesto 85b

[0345] El compuesto **85b** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **4**, excepto que se utilizó a 4-clorometiltiazol (obtenido de TCI America) en vez del compuesto **3**.

Compuesto 88

[0346] El compuesto **88** (341 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **83**, excepto que se utilizó al compuesto **85b** (300 miligramos, 1,95 mmol) en vez del compuesto **85a**. m/z: 312,0 (M+H)⁺.

5 Compuesto 89

[0347] El compuesto **89** (341 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **84**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **88** (2,93 miligramos, 0,99 mmol) en vez de al compuesto **83**. m/z: 298,0 (M+H)⁺.

10

Ejemplo AU

[0348] El ejemplo AU (226 mg, 64%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AS**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **89** (150 mg, 0,51 mmol) en vez de al compuesto **84**. m/z: 689,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,21 (m, 1H); 5,73 (m, 1H); 5,29(m,1H);5,17(m,2H); 4,88 (d, J=16 Hz, 1H); 4,47 (d, J=16 Hz, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,75 (br s, 1H); 2,90-2,60 (m, 6H);2,51(brs,1H);2,31(m, 1H); 1,60-1,30 (m, 4H); 1,00-0,80 (m, 10H).

15

Preparación del ejemplo AV

20

[0349]

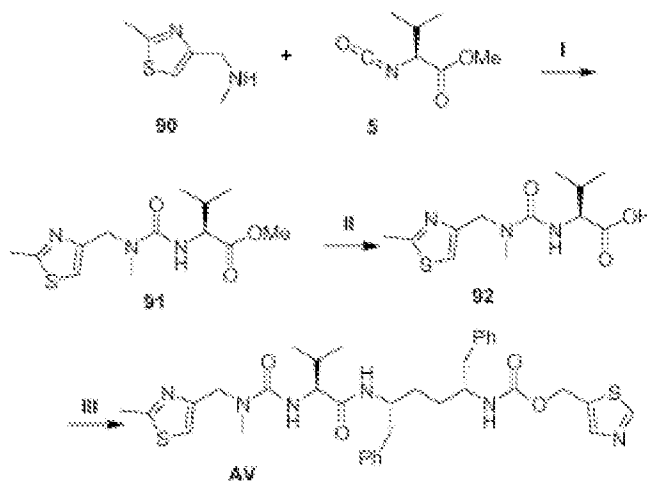
Esquema 39

25

30

35

40



45

I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
III. Compd. 6, HOBT, EDC, DIPEA, THF

Compuesto 90

50

[0350] El compuesto **90** (190 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **4**, excepto que se utilizó 4-(clorometil)-2-metiltiazol en vez del compuesto **3**. m/z 141,1 (M-H).

Compuesto 91

55

[0351] El compuesto **91** (400 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **6** excepto que se utilizó al compuesto **90** en vez de al compuesto **4**. m/z 300,0 (M+H)⁺.

Compuesto 92

60

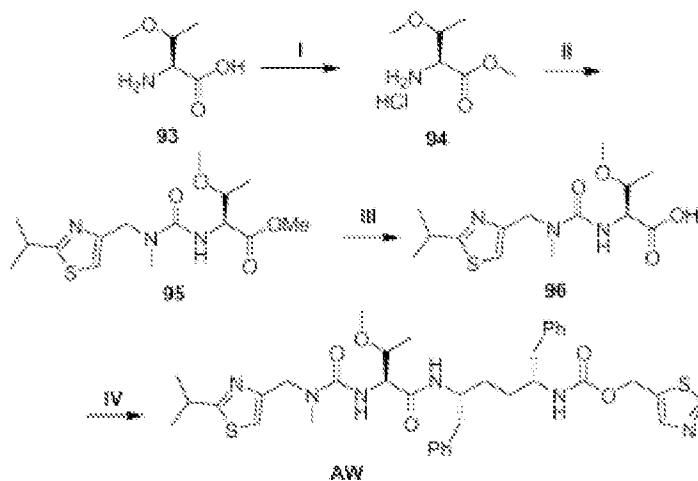
[0352] El compuesto **92** (188 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **7** excepto que se utilizó al compuesto **91** en desde al compuesto **6**. m/z 284,0 (M-H).

Ejemplo AV

[0353] El ejemplo AV (107 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo C, excepto que se utilizó al compuesto 92 en vez de al compuesto 7. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27-7,07 (m, 10H), 6,93 (s, 1H), 6,25 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,37-4,32 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,81 (br s, 1H), 2,83 (m, 4H), 2,65 (br s, 7H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 4H), 0,82 (m, 6 H): m/z 677,2 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo AW

[0354]

Esquema 40

I. SOCl₂/MeOH; II. DIPEA, CH₂Cl₂; III. LiOH, THF/H₂O;
IV. Cmpd 8, HOBT, EDC, IPEA, THF

Compuesto 93

[0355] El compuesto 93 está disponible comercialmente de TCI, y se utilizó sin más purificaciones.

Compuesto 94

[0356] A una solución del compuesto 93 (500 mg, 3,76 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,5 ml, 6,6 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos, y se concentró al vacío para generar al compuesto 94.

Compuesto 95

[0357] A una solución del compuesto 94 (3,7 mmol) y de diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregó CDI (609 mg, 3,7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. El compuesto 9 se agregó, y la mezcla se agitó durante 12 horas adicionales. La concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0-100%: EtOAc/hexano) generó al producto 95 (100 mg). m/z 344,3 (M+H)⁺.

Compuesto 96

[0358] El compuesto 96 (39 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto 7 excepto que se utilizó al compuesto 95 en vez de al compuesto 6. m/z 328,3 (M-H)⁻.

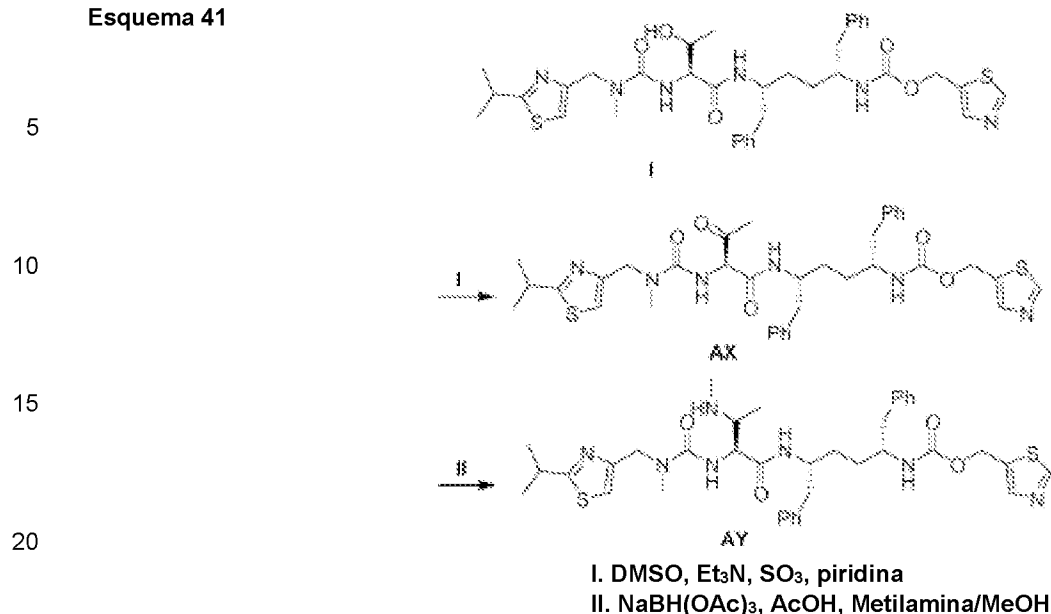
Ejemplo AW

[0359] El ejemplo AW (107 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo C, excepto que se utilizó al compuesto 96 en vez de al compuesto 7. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 3H), 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, 3H), 3,21 (m, 2H), 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, 4H): m/z 721,3 (M+H)⁺.

Preparación de los ejemplos AX y AY

[0360]

Esquema 41



25

Ejemplo AX

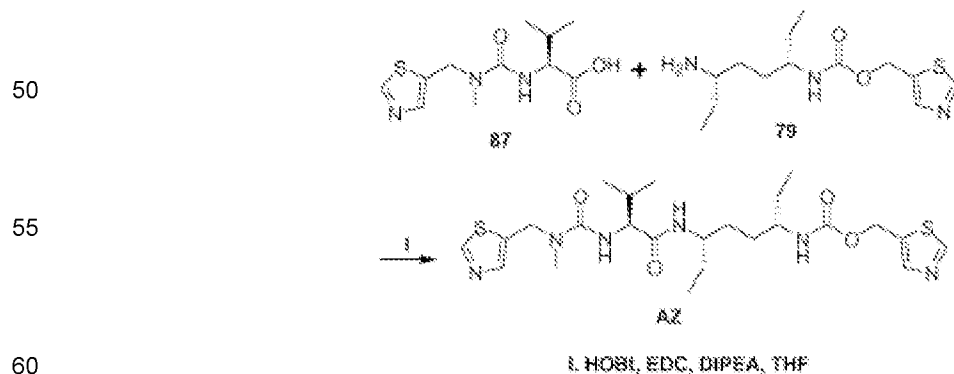
30 **[0361]** A una solución del ejemplo I (650 mg, 1,00 mmol) en DMSO (3,5 mL) se agregó trietilamina (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó SO₃ de piridina a la mezcla a 5 °C y luego se agitó durante 60 minutos. La mezcla se vertió en agua helada, luego se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, con NaHCO₃, saturado y con salmuera. La concentración generó al ejemplo AX. m/z 705,2 (M+H)⁺.

Ejemplo AY

35 **[0362]** A una solución agitada del ejemplo AX (70 mg, 0,099 mmol) en metilamina (1,5 ml, 2 M) en MeOH (1,5 ml) se agregó AcOH (119 mg, 1,99 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó NaBH(OAc)₃ (94 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La concentración de la purificación mediante HPCL de prep. generó al ejemplo AY (30 mg).
 40 ¹HNMR(CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 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, 3H), 2,8-2,6 (m, 4 H), 2,0-1,4(m,4 H), 1,25 (m, 4 H), 1,05 (m, 4H): m/z 720,3 (M+H)⁺

Preparación del ejemplo AZ45 **[0363]**

Esquema 42

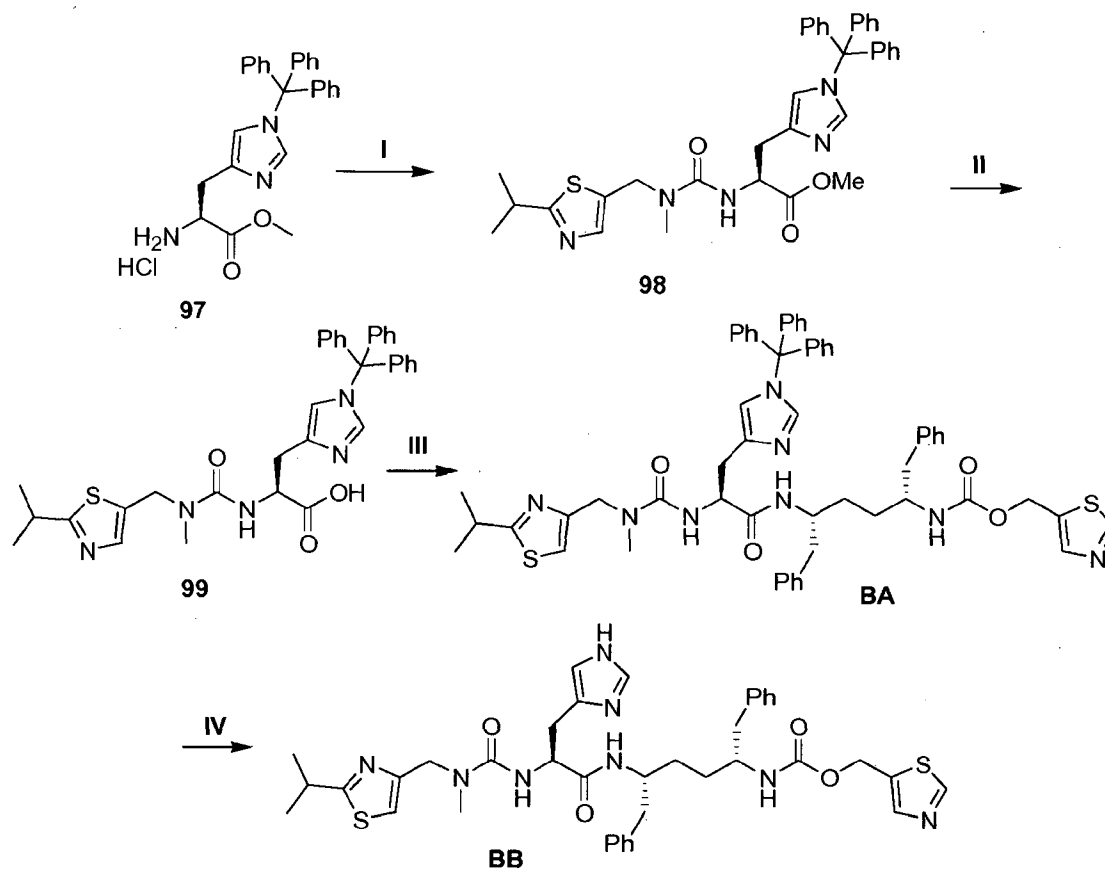


Ejemplo AZ

[0364] El compuesto **AZ** (61 mg) se preparó siguiendo al procedimiento para el ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **87** en vez de al compuesto **7** y el compuesto **79** se usó en vez del compuesto **8**. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,28-5,24 (m, 2H), 4,85 (d, 1H), 4,71-4,57 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,51 (br s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,33 (br s, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,49-1,33 (m, 8H), 0,93-0,80 (m, 12 H); m/z 539,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación de los ejemplos BA y BB

[0365]

Esquema 43I. a. CDI/ Pr_2NEt ; b. Compuesto **9**; H.a. NaOH/THF/ H_2O ;III. Cmpd **8**/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et_3SiH , TFACompuesto 97

[0366] El compuesto **97** puede comprarse de TCI, y se utilizó como se recibió.

Compuesto 98

[0367] Se agregó a una solución agitada del compuesto **97** (1 g, 2,2 mmol) y disopropiletilamina (1,6 mg, 8,9 mmol) en diclorometano (26 ml) CDI (362 mg, 2,2 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se agregó el compuesto **9** y la mezcla se agitó durante 12 horas adicionales. La concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0-8% de MeOH/DCM) genera al producto **98** (1,2 g). m/z 608,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 99

[0368] El compuesto **99** (1,2 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **67**, con la excepción que el compuesto **98** se utilizó en vez de al compuesto **66**. m/z 592,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo BA

5 **[0369]** El ejemplo BA (111 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo C, excepto que se utilizó al compuesto **99** en vez de al compuesto **7**. m/z 986,1 (M+H)⁺.

Ejemplo BB

10 **[0370]** A una solución agitada del ejemplo BA (111 mg, 0,113 mmol) y TFA (1,4 ml) se agregó Et³SiH (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 60 minutos, entonces se concentró y se dividió con EtOAc y NaHCO₃ saturado, seguido por una extracción con EtOAc (2X) y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración de la purificación mediante cromatografía de columnas de destellos (0-15%: MeOH/DCM) generó al ejemplo **BB** (50 mg).

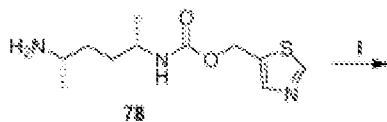
15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,22-7,12 (m, 9H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,51 (br s, 1 H), 5,17 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1 H), 4,39-4,35 (m, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 3,74 (br s 1 H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,09-2,76 (m, 6 H), 3,65-2,58 (m, 3 H), 1,49 (m, 2 H), 1,36-1,20 (m, 8 H); m/z 743,2 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo BC**[0371]**

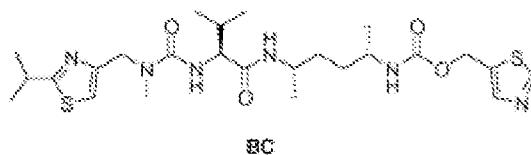
20

Esquema 44

25



30



35

1. HOBT, EDC, DIPEA, THF, Compd 29

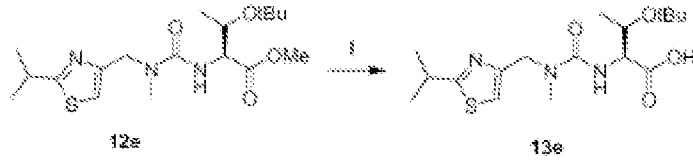
Ejemplo BC

40 **[0372]** El ejemplo **BC** (95 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo C, excepto que se utilizó al compuesto **29** en vez del compuesto **7**, y al compuesto **78** en vez de al compuesto **8**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75(s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 3H), 4,47-4,30 (m, 2H), 4,11-4,00(m, 1H), 3,91(br s, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,39-1,24 (m, 10H), 1,09-1,01(m, 6H), 0,94-0,86 (m, 6 H): m/z 553,1 (M+H)⁺.

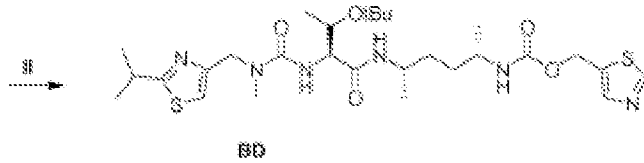
45 Preparación de los ejemplos BD y BE**[0373]**

Esquema 45

5



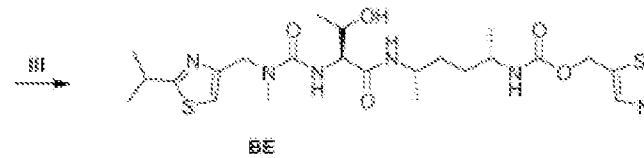
10



15

BD

20



25

BE

I. LiOH, THF/H₂O; II. Cmpd. 7b, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
III. a. TFA puro; b. NaOH, THF, H₂O

30 Ejemplo BD

[0374] El ejemplo BD (148 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo C, excepto que se utilizó al compuesto 13e en vez del compuesto 7, y al compuesto 7b en vez de a la amina 8. m/z 611,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo BE

[0375] El ejemplo BE (148 mg, 0,242 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se le permitió agitarse a 25 °C durante 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se diluyó con THF (3 ml) y 2N de NaOH acuoso se agregó hasta tener un pH de 10. A la mezcla se le permitió agitarse durante 20 minutos y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de destellos (0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) generó al ejemplo BE (109 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75(s, 1H), 7,80(s, 1H), 6,97-6,94(d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,32 (br s, 1 H), 5,26-5,22 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,51-4,39(m, 3H), 4,25-4,22(m, 2H), 3,87(brs, 1H), 3,62 (br s, 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)⁺.

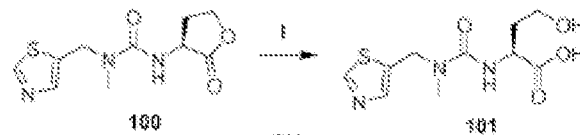
45

Preparación del ejemplo BF

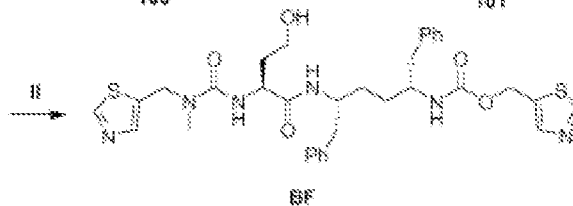
[0376]

50 Esquema 46

55



60



BF

65

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

Compuesto 100

[0377] El compuesto **100** se preparó utilizando el mismo método utilizado para preparar al compuesto **122**, excepto que se reemplazó al compuesto **9** con el compuesto **68** (refiérase al esquema 70).

Compuesto 101

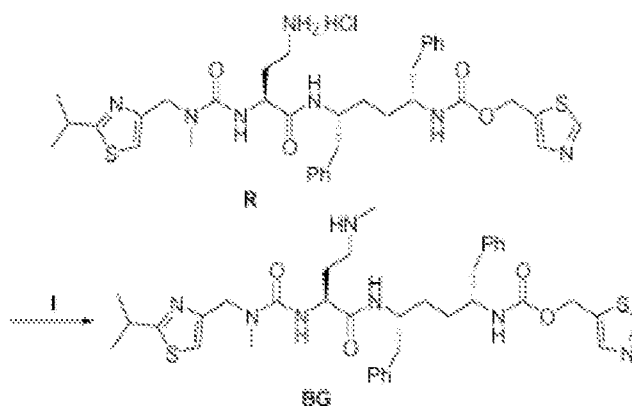
[0378] El compuesto **100** (108 mg, 0,423 mmol) se disolvió en THF (2 ml), y entonces se agregaron 847 μ l de 1 M de LiOH/H₂O. Después de agitarse durante la noche, se agregaron 843 μ l de 1 N de HCl. La concentración generó al compuesto **101**.

Ejemplo BF

[0379] El ejemplo **BF** (24 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utiliza al compuesto **101** en vez de al compuesto **7**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27-7,10 (m, 10H), 6,55-6,52 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,21-5,19 (m, 3H), 4,77-4,53 (m, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,11-3,99 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,81-1,72 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,66-1,37 (m, 6H); m/z 665,2 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo BG

[0380]

Esquema 47

I. Etiltrifluoroacetato, MeI, Cs₂CO₃, THF

Ejemplo BG

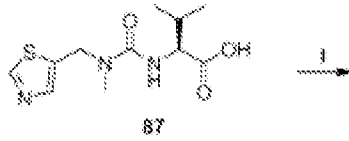
[0381] El ejemplo **R** (102 mg, 0,137 mmol) se disolvió en THF (2 ml), y entonces se agregaron 2 ml de etiltrifluoroacetato. Entonces se agregó un 1,3 eq de MeI y un exceso de Cs₂CO₃. Después de agitarse durante un día, la mezcla se dividió con EtOAc y Na₂CO₃ saturado, se extrajo con EtOAc (2X), y se secó sobre Na₂SO₄. Una purificación mediante cromatografía de destellos (0-20% de MeOH/CH₂Cl₂) generó al ejemplo **BG** (6,5 mg). ¹H NMR (CD₃OD) δ 9,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 10H), 5,29, 5,17 (d 2H), 4,72 (s, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 4H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 10H). m/z: 720,2 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo BH

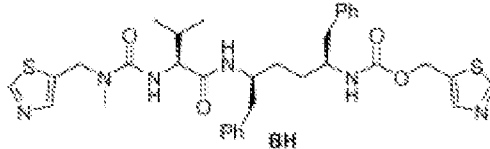
[0382]

Esquema 48

5



10



15

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

Ejemplo BH

20

[0383] El ejemplo BH (78 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo C, excepto que se utilizó al compuesto 87 en vez de al compuesto 7, y al compuesto 46 en vez de al compuesto 8. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 10H), 6,26 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,22-5,18 (m, 4H), 4,71-4,65 (d, 1H), 4,46-4,40 (d, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,14 (br s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,76-2,52 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 6 H) m/z 663,2 (M+H)⁺.

25

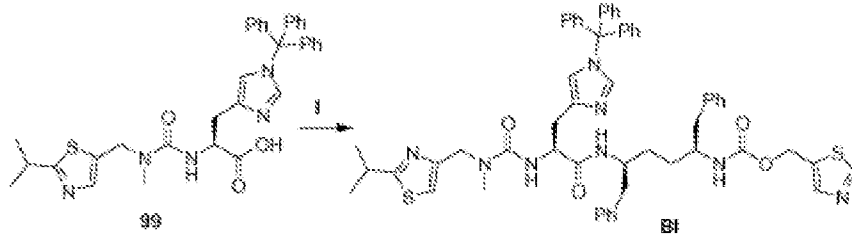
Preparación de los ejemplos BI y BJ

[0384]

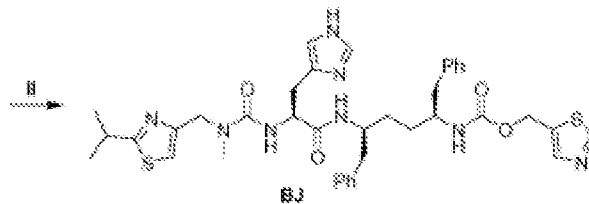
30

Esquema 49

35



40



45

I. Cmpd. 46/EDC/HOBT, IPEA, THF; II. Et₃SiH, TFA

Ejemplo BI

50

[0385] El ejemplo BI (1,78 g) se preparó siguiendo los procedimientos utilizados para preparar al ejemplo C, excepto que se utilizó al compuesto 99 en vez de al compuesto 7, y al compuesto 46 en vez del compuesto 8. m/z 986,1 (M+H)⁺.

55

Ejemplo BT

60

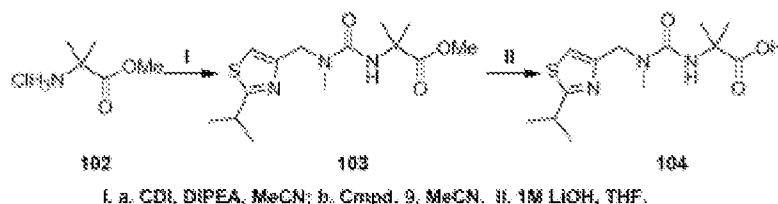
[0386] El ejemplo BJ (728 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo BB, excepto que se utilizó al ejemplo BI en vez de al ejemplo BA. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,22-7,12(m,9H),6,99-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,51 (br s, 1 H), 5,17 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1 H), 4,39-4,35(m,2H),4,07(m, 1 H), 3,74 (br s 1 H), 3,28-3,19 (m, 1H,), 3,09-2,76 (m, 6 H), 3,65-2,58 (m, 3 H), 1,49 (m, 2 H),1,36-1,20(m,8H);m/z 743,2 (M+H)⁺.

Preparación de los compuestos 104-115

65

[0387]

Esquema 50



Compuesto 102

[0388] El compuesto **102** puede comprarse de Aldrich Chemical Co., y se utilizó sin más purificaciones.

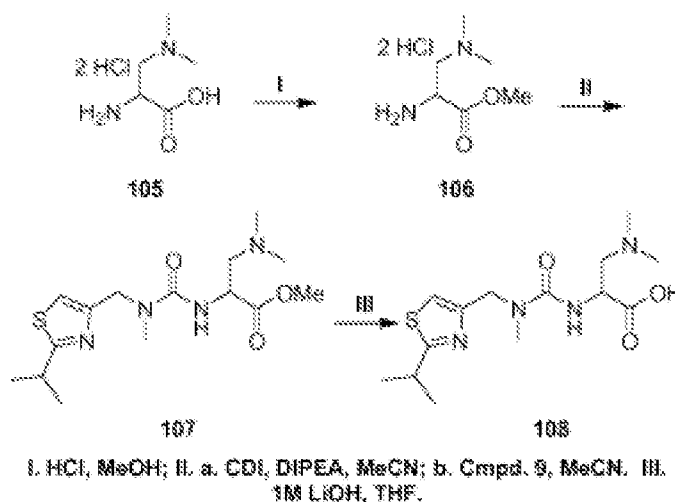
Compuestos 103

[0389] El compuesto **102** (5,5 mmol) se suspendió en MeCN (55 mL) y se agregó DIPEA (8,25 mmol). Se diluyó diimidazol de carbonilo (5,5 mmol) en MeCN (20 mL) y la solución se agregó lentamente a la mezcla de la reacción durante 45 minutos. A la mezcla resultante se le permitió reposar durante la noche. El compuesto **9** (5,5 milimoles) se diluyó en MeCN (10 mL) y se trató con DIPEA (8,25 mmol) antes de agregarse a la mezcla de la reacción, a la cual se le permitió reposar durante la noche. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se absorbió en EtOAc (50 mL) y se lavó con 1 M de HCl (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ saturado hasta que el pH de los lavados fue de aproximadamente pH 8. Se secó sobre MgSO₄ después de un lavado de salmuera (30 ml) fue secado sobre anhídrido. Después de una concentración al vacío, el residuo se purificó en SiO₂ (0-65% de EtOAc/hex) para facilitar a 0,340 g (20%) del compuesto **103** en forma de un sólido blanco amorfo (*m/z* 314,0 (M+H)⁺).

Compuestos 104

[0390] El compuesto **103** (1,1 mmol) se diluyó en THF (5 ml) y se trató con 1M de LiOH preparado recientemente (2,2 mmol). La reacción bifásica se agitó vigorosamente durante 2 horas antes de desactivarse con 1 M de HCl (3 mmol). La reacción se extrajo con EtOAc (5 X 15 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrido y se concentraron para facilitar a 0,282 g (86%) del compuesto **104** en forma de un polvo blanco amorfo que se utilizó con más purificaciones. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,06 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 3,28 (p, J = 6,9 Hz, 1H); 3,00 (s, 3H); 1,62 (s, 6H); 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Esquema 51



Compuesto 105

[0391] El compuesto **105** puede comprarse de Aldrich Chemical Co., y se utilizó sin más purificaciones.

Compuestos 106

[0392] El compuesto racémico **105** (12,2 mmol) se diluyó en MeOH (100 mL). Se agregó una solución de HCl/dioxano (4 M, 25 mmol) y la solución fue expuesta a reflujo durante la noche. Los volátiles se removieron al vacío para producir

a 2,60 g (97%) del compuesto **106** en forma de una mezcla racémica. El sólido blanco espumoso se utilizó sin más purificaciones (m/z 147,0 (M+H)⁺).

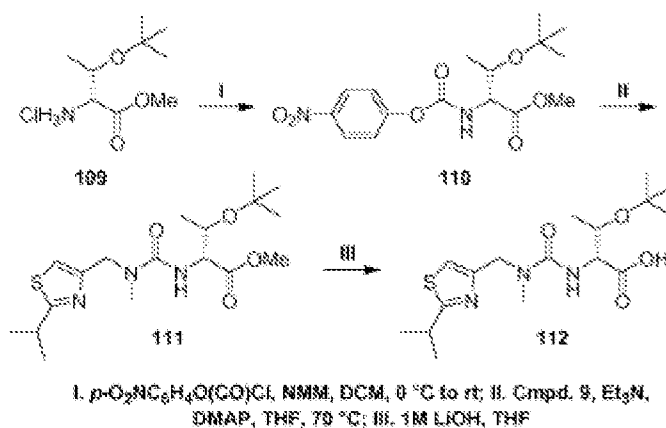
Compuesto 107

[0393] El compuesto **106** (5 mmol) se diluyó en MeCN (65 mL) y se trató con DIPEA (25 mmol). La solución resultante se agregó lentamente mediante un embudo de adición a una solución de CDI (5 mmol) en MeCN (30 mL) y se le permitió reposar durante la noche. Se agregó al compuesto **9** (5 mmol) y a DIPEA (3 mmol) a la solución de la reacción a la cual se le permitió reposar durante la noche. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se absorbió en EtOAc y en Na₂CO₃ saturado (30 mL cada uno). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄ anhidrido. Después de la concentración al vacío, una purificación mediante cromatografía de columna en SiO₂ (0-10% de MeOH/DCM) facilitó a 0,36 g (21%) del compuesto racémico **107** en forma de un aceite amarillo (m/z 343,1 (M+H)⁺).

Compuestos 108

[0394] El compuesto **107** (1,05 mmol) se absorbió en THF (5 ml) y se trató con una solución de 1 M de LiOH preparada recientemente (2,1 mmol). La solución se agitó vigorosamente durante 2 horas y se desactivó con 1 M de HCl (2,1 mmol). Los volátiles se removieron al vacío, y el aceite resultante se mezcló azeotrópicamente con tolueno hasta producir una generación cuantitativa del compuesto racémico **108** en forma de un sólido blanco amorfo que fue utilizado sin más purificaciones (m/z 329,1 (M+H)⁺).

Esquema 52



Compuesto 109

[0395] El compuesto **109** puede comprarse de Bachem, y se utilizó como se lo recibió.

Compuesto 110

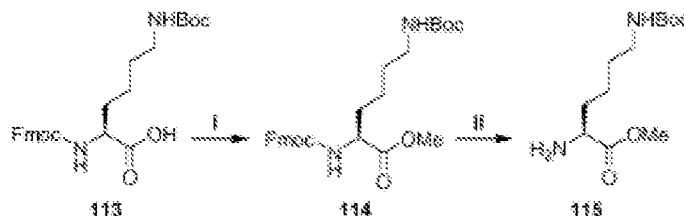
[0396] El compuesto **109** (4,1 mmol) se diluyó en DCM (5 mL) y se trató con N-metilmorfolina (8,2 mmol). Esta solución se agregó lentamente a una solución de DCM (5 ml) de cloroformiato de 4-nitro fenilo (4,1 mmol) a 0 °C. A la reacción se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto durante la noche. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se absorbió en EtOAc y Na₂CO₃ saturado. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 X 10 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml) antes de secarse sobre Na₂SO₄ anhidrido. Después de una concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO₂ (0-25% de EtOAc/Hex) para generar a 0,75 g (51%) del compuesto **110** en forma de un sólido blanco amorfo (m/z 354,8 (M+H)⁺).

Compuesto 111

[0397] 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 Et₃N (2,8 mmol) y se transfirió a la solución de la reacción. Se agregó DMAP (0,11 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a la temperatura del cuarto, se agregaron EtOAc (10 mL) y Na₂CO₃ saturados. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con Na₂CO₃ saturado, H₂O y salmuera (15 ml de cada uno). Después de secarse sobre MgSO₄ anhidrido, los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO₂ (0-50% de EA/hex) para producir a 0,346 g (82%) del compuesto **111** (m/z 386,0 (M+H)⁺).

Compuestos 112

[0398] El compuesto 111 (0,88 mmol) se absorbió en THF (4 ml) y se trató con 1 M de LiOH (1,8 mmol) preparado recientemente. La mezcla de la reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 horas y se desactivó con 1 M de HCl (2,5 mmol). La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL), y los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidrido. Una concentración al vacío produjo a 0,300 g (92%) del compuesto 112 en forma de una lámina incolora que fue utilizada sin más purificaciones (*m/z* 372,0 (M+H)⁺).

Esquema 53

I. TMSCHN₂, THF/MeOH; II. Piperidina, DMF

Compuesto 113

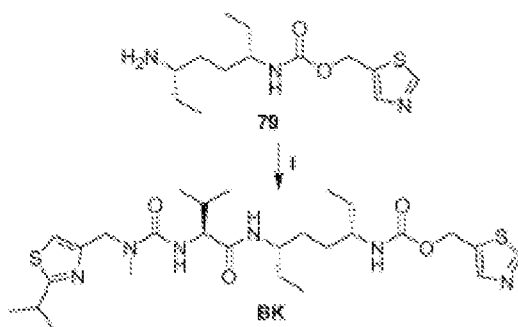
[0399] El compuesto 113 puede comprarse de Chem-Impex, y se utilizó sin más purificaciones.

Compuestos 114

[0400] El compuesto 113 (3,2 mmol) se diluyó en THF (15 ml). TMSCHN₂ (3,2 mmol) se agregó lentamente, seguido por MeOH (5 mL). La solución se volvió incolora rápidamente, y se observó una evolución pesada del gas. Después de reposar durante la noche, los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO₂ (0-50% de EtOAc/hex) para producir 0,805 g (52%) del compuesto 114 (*m/z* 505,2 (M+Na)⁺).

Compuesto 115

[0401] El compuesto 114 (1,7 mmol) se diluyó en DMF (4 ml) y se agregó piperidina (1 ml). Después de 30 minutos, los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO₂ (0-5% de MeOH/DCM) para facilitar a 0,414 (94%) del compuesto 115 en forma de un sólido blanco amorfo (*m/z* 261,0 (M+H)⁺).

Preparación del ejemplo BK**[0402]****Esquema 54**

I. Cmpd. 29/EDC/HOBT/DIPEA/THF.

Compuesto BK

[0403] El compuesto 79 (0,70 mmol) y el compuesto 29 (0,91 mmol) se combinaron en THF (7 ml). Se agregaron consecutivamente HOBT (0,91 mmol), DIPEA (1,05 mmol) y EDC (0,91 mmol) a la temperatura del cuarto y se le permitió a la reacción reposar durante la noche. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se absorbió en 3/1 de CHCl₃/IPA y Na₂CO₃ saturado (15 mL cada uno). La capa acuosa se extrajo con 3/1 de CHCl₃/IPA (3 X 10 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera (15 ml de cada uno). Después de secarse sobre MgSO₄ anhidrido los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO₂ (0-10% de MeOH/DCM) para producir 8,5 mg (2%) del compuesto BK *m/z* 581,2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,91 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,52-6,0 (br m, 2H); 5,26 (s, 2H); 5,18 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H);

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

Preparación del ejemplo BL

5

[0404]

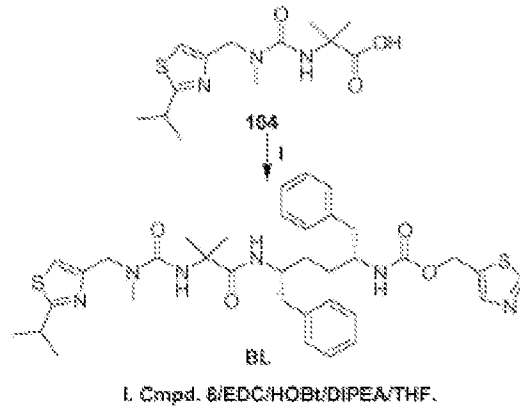
Esquema 55

10

15

20

25



Ejemplo BL

30

[0405] El ejemplo BL se preparó en una forma similar al ejemplo BK utilizando al compuestos **104** (0,26 milimoles) y al compuesto **8** (0,29 mmol) para producir 0,087 g (64%) del ejemplo **BL** en forma de un sólido blanco amorfo m/z 691,3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,30-7,10 (m, 11H); 7,06 (s, 1H); 6,54 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 5,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 5,07 (m, 1H); 4,45 (AB d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 4,37 (AB d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,06 (s, 3H, rotámero menor); 2,89 (s, 3H, rotámero importante); 2,90-2,54 (m, 4H); 1,60-1,25 (m, 16H).

35

Preparación del ejemplo BMa y BMb

[0406]

40

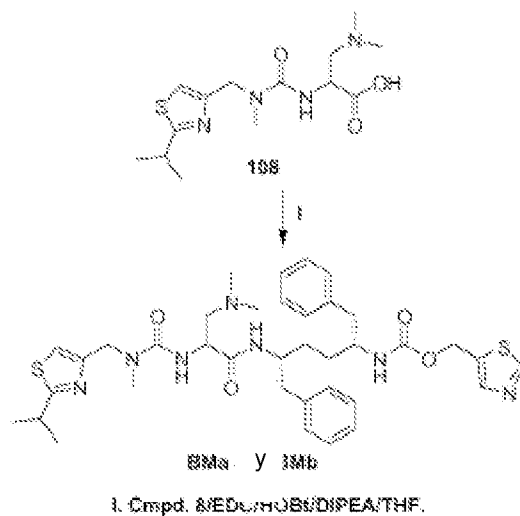
Esquema 56

45

50

55

60



Ejemplos BMa y BMb

65

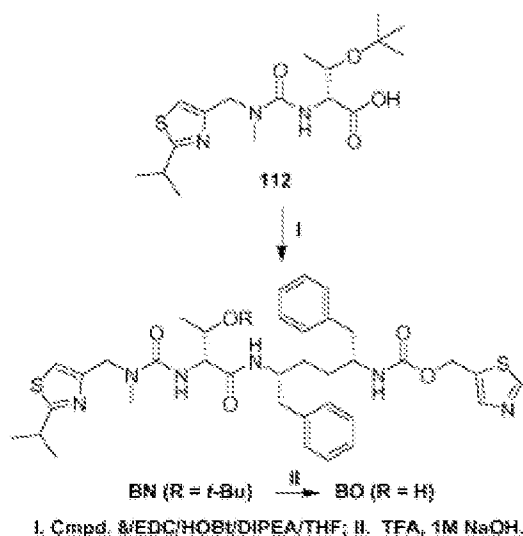
[0407] Los ejemplos **BMa** y **BMb** se prepararon una forma similar al compuesto **BK** utilizando al compuesto racémico **108** (0,36 mmol) y al compuesto **8** (0,28 mmol). Los productos enantioméricos se separaron mediante el HPLC

preparativo(ChiralcelOD-H (250 X 4,6 mm, 70:30 Heptano/IPA, durante 30 min) para producir 0,008 g (4%) del enantiómero **BMa** (HPLC $R_T = 11,71$ min) m/z 720,3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,73 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,41(brs,1H);7,30-7,00(m,11H);6,94(s,1H); 5,40 (br s, 1H); 5,18 (br s, 2H); 4,56 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4,48 (AB d, $J = 16$ Hz,1H);4,39(brs,1H);4,05(brs,1H); 3,73 (br s, 1H); 3,25 (s, 3H, rotámero menor); 3,23 (m, 1H); 2,98 (s, 3H, rotámeroimportante);2,82-2,30(m,10H);1,60-1,20(m, 6H); 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 6H) y 0,010 g (5%) del enantiómero **BMb** (HPLC $R_T = 15,41$ min). (m/z 720,3 (M+H)⁺; ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,38 (br d, $J = 8$ Hz,1H);7,30-7,7,05(m,11H);7,02(s,1H);5,52(d, $J = 9$ Hz, 1H); 5,25 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5,21 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4,85-4,62(m,2H);4,44(d, $J=16$ Hz,1H);3,99 (br s, 1H); 3,78 (br s, 1H); 3,37 (br s, 3H, rotámero menor); 3,26 (m, 1H); 3,07(s,3H,rotámeromayor);2,77(s,6H);2,86-2,60 (m, 4H); 1,6-1,3 (m, 6H); 1,35 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

Preparación de los ejemplos BN y BO

[0408]

Esquema 57



Ejemplo BN

[0409] El ejemplo **BN** se preparó en una forma similar al ejemplo **BK** utilizando al compuesto **112** (0,78 mmol) y al compuesto **8** (0,60 mmol) para generar a 0,227 g (50%) del compuesto **BN** en forma de una lámina incolora. (m/z 763,3 (M+H)⁺).

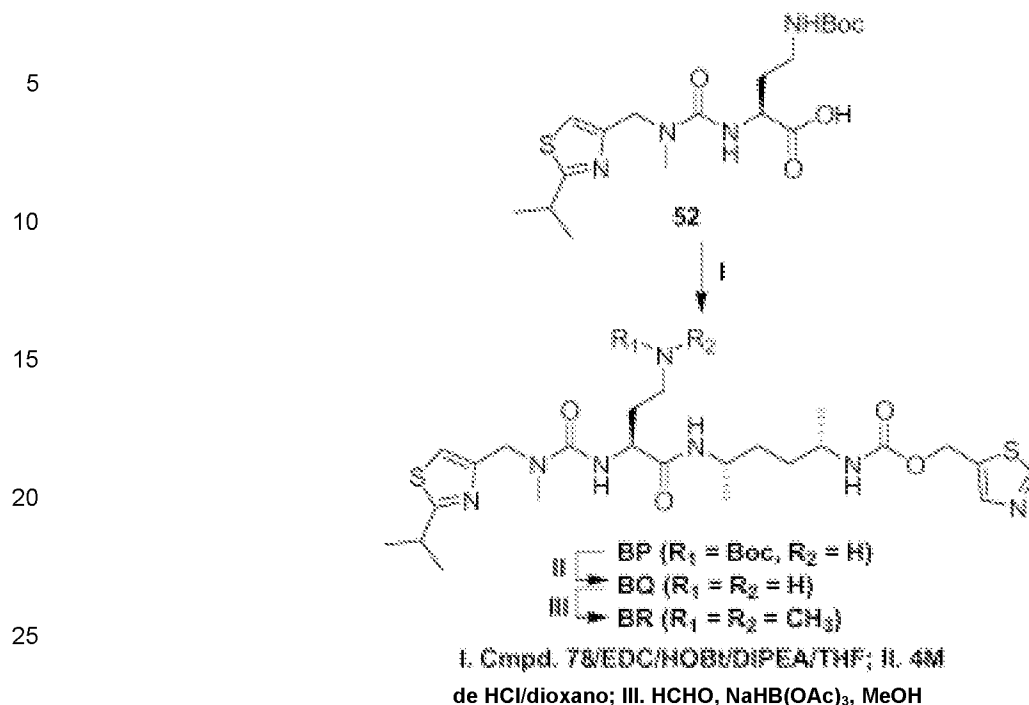
Ejemplo BO

[0410] El ejemplo **BO** se preparó en una forma similar al ejemplo **AM** utilizando al ejemplo **BN** (0,29 mmol) para generar a 0,149 g (72%) del ejemplo **BO** en forma de un sólido blanco amorfo. m/z 707,3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz):8,82(s,1H); 7,84 (s, 1H); 7,26-7,03 (m, 11H); 6,99 (s, 1H); 6,69 (d, $J = 9,6$, 1H); 6,42 (br s, 1H); 5,47 (br d, $J = 8,7$ Hz,1H);5,27(AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5,22 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4,55 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,43 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H);4,18(m,1H);4,00 (m, 2H); 3,72 (br s, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,99 (s, 3H); 2,84-2,60 (m, 3H); 2,54-2,42 (m, 1H); 1,64-1,12(m,4H);1,37(d, $J = 7$ Hz, 6H); 1,11 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Preparación de los ejemplos BP-BR

[0411]

Esquema 58



Ejemplo BP

[0412] El ejemplo BP se preparó en una forma similar al ejemplo BK utilizando al compuesto 52 (0,22 mmol) y al compuesto 78 (0,20 mmol) para generar a 0,091 g (71%) del ejemplo BP en forma de una lámina incolora (m/z 654,2 (M+H)⁺).

Ejemplo BQ

[0413] El ejemplo BP (0,14 mmol) se trató con 4 M de HCl en dioxano (2 ml) para producir una precipitación blanca en los primeros 5 minutos. Los solventes se removieron, y el sólido se absorbió en MeOH. La concentración al vacío generó a 0,083 g (99%) de la sal de HCl del ejemplo BQ en forma de una lámina incolora (m/z 554,1 (M+H)⁺); ¹H-NMR(CD₃OD,300MHz):10,03(s,1H);8,41(s, 1H); 7,81 (s, 1H); 5,48 (s, 2H, rotámero menor); 5,35 (s, 2H, rotámero importante);4,74(s,2H);4,34(brs,1H);3,90(brs,1H); 3,78-3,54 (m, 2H); 3,20-2,98 (m, 5H); 2,20 (br s, 1H); 2,07 (br s, 1H); 1,60-1,4 (m, 10H); 1,12 (m, 6H).

Ejemplo BR

[0414] El ejemplo BQ (0,11 mmol) se absorbió en MeOH (1,5 ml) se agregó formaldehído (37% en H₂O, 13,4 mmol) y se dejó reposar a la mezcla durante 10 minutos. Se agregó NaHB(OAc)₃(0,324 mmol), y se le permitió reposar a la mezcla de la reacción a la temperatura del cuarto durante la noche. Se agregó más formaldehído (13,4 mmol) y NaHB(OAc)₃(0,324 mmol) y se le permitió reposar 6 horas adicionales a la temperatura del cuarto. Los solventes se removieron al vacío y el producto se aisló mediante un HPLC preparatorio para generar a 0,058 g (77%) de la sal de TFA del ejemplo BR en forma de un sólido amorfo. m/z 582,3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): 9,07 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 5,47 (s, 2H, rotámero menor); 5,28 (s, 2H, rotámero importante); 4,59 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,53 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,31 (dd, J = 9,2, 5 Hz, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,89 (br s, 6H); 2,23 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,44 (m, 4H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1,10 (m, 6H).

Preparación de los ejemplos BS y BT

[0415]

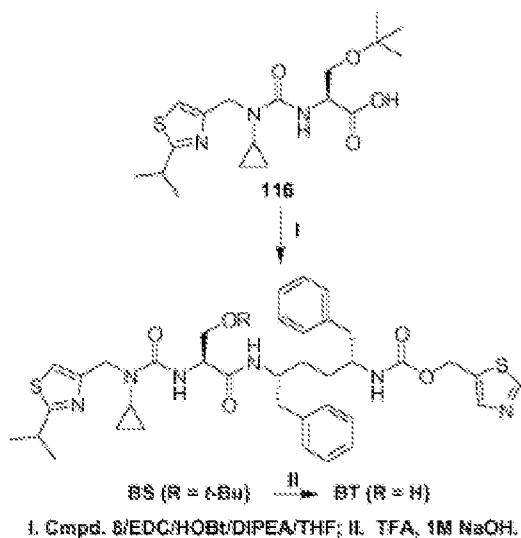
Esquema 59

5

10

15

20



Compuesto 116

25

[0416] El compuesto **116** se preparó en una forma similar al compuesto **75** utilizando al compuesto **4** (0,76 mmol) y al compuesto **47** (0,64 mmol) para generar a 0,218 g (90%) del compuesto **116** en forma de un sólido blanco espumoso (m/z 384,1 (M+H)⁺).

Ejemplo BS

30

[0417] El ejemplo **BS** se preparó en una forma similar al ejemplo **BK** utilizando al compuesto **116** (0,28 mmol) y al compuesto **8** (0,25 mmol) para generar a 0,139 g (72%) el ejemplo **BS** en forma de una lámina incolora (m/z 775,3 (M+H)⁺).

Ejemplo BT

35

40

[0418] El ejemplo **BT** se preparó en una forma similar al ejemplo **AM** utilizando al ejemplo **BS** (0,18 mmol) para generar a 0,080 g (62%) del ejemplo **BT** en forma de un sólido blanco amorfo. m/z 719,3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 8,79(s,1H); 7,82(s, 1H); 7,27-7,0 (m, 10H); 6,98-6,82 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,44 (br s, 1H); 5,30 (s, 2H, rotámeromenor); 5,22(s,2H,rotámero importante); 5,04 (br s, 1H); 4,62 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4,54 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4,27(brs,1H); 4,11(brs,1H); 3,97 (br d, $J = 10$ Hz, 1H); 3,82, br s, 1H); 3,57 (br s, 1H); 3,40-3,10 (m, 2H); 2,80-2,60 (m,4H); 2,55(m,1H); 1,54(m,2H); 1,46-1,30 (m, 2H); 1,35 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 0,94-0,72 (m, 4H).

Preparación de los ejemplos BU y BV

45

[0419]

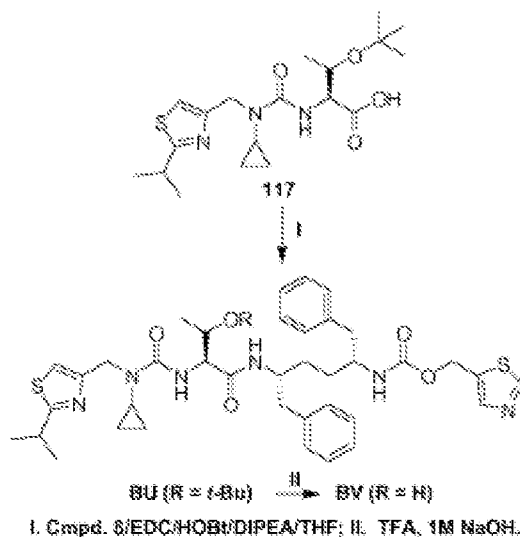
Esquema 60

50

55

60

65



Compuesto 117

5 [0420] El compuesto **117** se preparó en una forma similar al compuesto **13d** excepto que se utilizaron al compuesto **4** (1,5 mmol) y al L-enantiómero del compuesto **10d** (1,15 mmol) para producir finalmente a 0,328 g (88%) del compuesto **190** en forma de un sólido blanco espumoso (m/z 398,1 (M+H)⁺).

Ejemplo BU

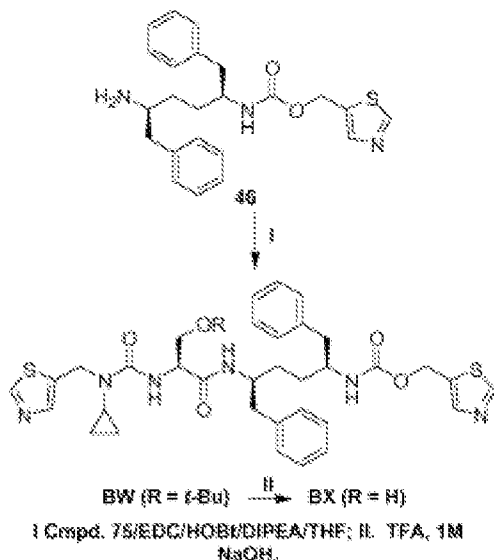
10 [0421] El ejemplo **BU** se preparó en una forma similar al ejemplo **AL** utilizando compuestos **117** (0,33 mmol) y al compuesto **8** (0,30 mmol) para producir a 0,196 g (84%) del ejemplo BU en forma de un sólido blanco amorfo (m/z 789,3 (M+H)⁺).

Ejemplo BV

15 [0422] El ejemplo **BV** se preparó en una forma similar al ejemplo **AM** utilizando al ejemplo **BU** (0,29 mmol) para producir a 0,140 g (77%) del ejemplo **BV** en forma de un sólido blanco amorfo. m/z 733,3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 10H); 6,70-6,10 (m, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,20 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,81 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,34 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 4,16 (br s, 1H); 4,07 (br d, $J = 6$ Hz, 1H); 3,86 (br s, 1H); 3,38 (br s, 1H); 2,69 (m, 6H); 1,62-1,50 (m, 2H); 1,50-1,34 (m, 2H); 1,38 (m, 6H); 1,13 (d, $J = 6$ Hz, 3H); 0,98-0,76 (m, 4H).

Preparación de los ejemplos BW y BX

25 [0423]

Esquema 61Ejemplo BW

50 [0424] El ejemplo **BW** se preparó en una forma similar al ejemplo **BK** utilizando al compuesto **75** (0,27 mmol) y al compuesto **46** (0,24 mmol) para facilitar 0,154 g (86%) del ejemplo **BW** en forma de un sólido blanco amorfo (m/z 733,3 (M+H)⁺).

Ejemplo BX

55 [0425] El ejemplo **BX** se preparó en una forma similar al ejemplo **AM** utilizando al ejemplo **BW** (0,21 mmol) para facilitar a 0,091 g (98%) de la sal de TFA del ejemplo BX en forma de un sólido blanco amorfo. m/z 677,5 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,83 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,27-7,00 (m, 10H); 6,62 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 6,44 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 5,35 (d, $J = 10$ Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,69 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4,62 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,14 (br m, 2H); 3,96-3,78 (m, 2H); 3,51 (dd, $J = 11, 4,5$ Hz, 1H); 3,38 (br s, 1H); 2,82-2,58 (m, 4H); 2,41 (m, 1H); 1,70-1,24 (m, 4H); 1,20-0,88 (m, 2H); 0,88-0,54 (m, 2H).

Preparación de los ejemplos BT y BZ

[0426]

Esquema 62

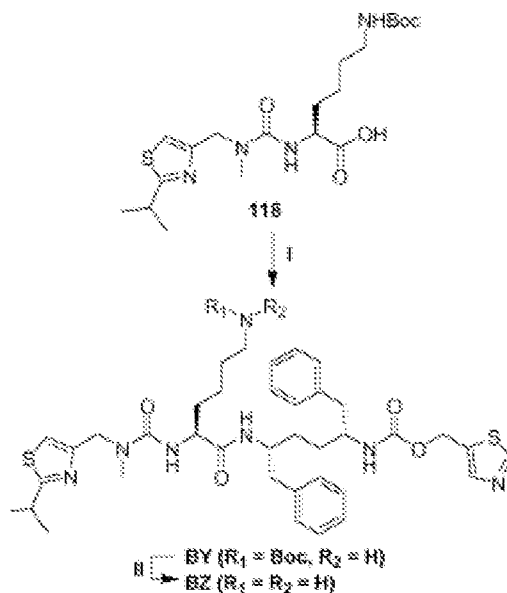
5

10

15

20

25



I. Cmpd. 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. 4M HCl/dioxano

Compuesto 118

30

[0427] El compuesto **118** se preparó en una forma similar al compuesto **104** excepto que se usó al compuesto **115** (0,40 mmol) en vez del compuesto **102**, el cual reaccionó con el compuesto **9** (0,48 mmol) para facilitar finalmente a 0,075 g (89%) del compuesto **118** en forma de un sólido blanco espumoso (m/z 443,4 ($M+H$)⁺).

Ejemplo BY

[0428] El ejemplo **BY** se preparó en una forma similar al ejemplo **BM** utilizando al compuesto **118** (0,17 mmol) y al compuesto **8** (0,15 mmol) para producir 0,079 g (62%) del ejemplo **BY** en forma de un sólido blanco amorfo (m/z 834,3 ($M+H$)⁺).

40

Ejemplo BZ

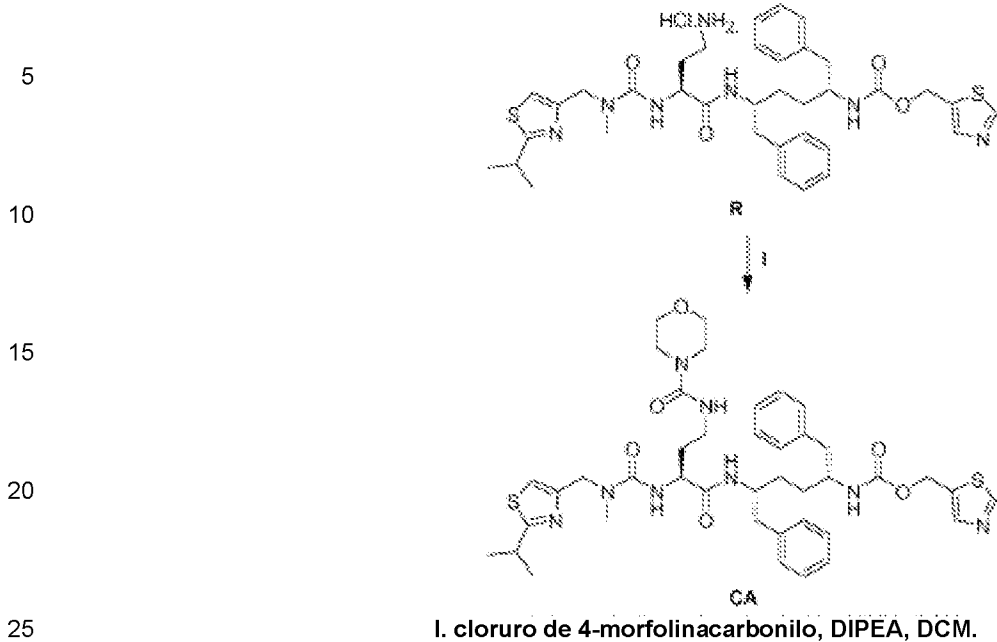
[0429] El ejemplo **BZ** se preparó en una forma similar al ejemplo **BQ** utilizando al ejemplo **BY** (0,095 mmol) para facilitar a 0,082 g (99%) de la sal de HCl del ejemplo **BZ** en forma de un sólido blanco amorfo m/z 734,2 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(DMSO-*d*₆,300MHz): 8,08 (s, 1H); 7,86 (br m, 3H); 7,58 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,25-7,00 (m, 11H); 6,32 (br s, 1H); 5,16(s,2H);4,99(brm,4H); 4,48 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4,43 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,63 (m, 1H);3,22(hep, $J=7$ Hz, 1H); 2,87 (s, 3H); 2,76-2,56 (m, 4H); 1,58-1,15 (m, 10H); 1,29 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

50

Preparación del ejemplo CA

[0430]

Esquema 63



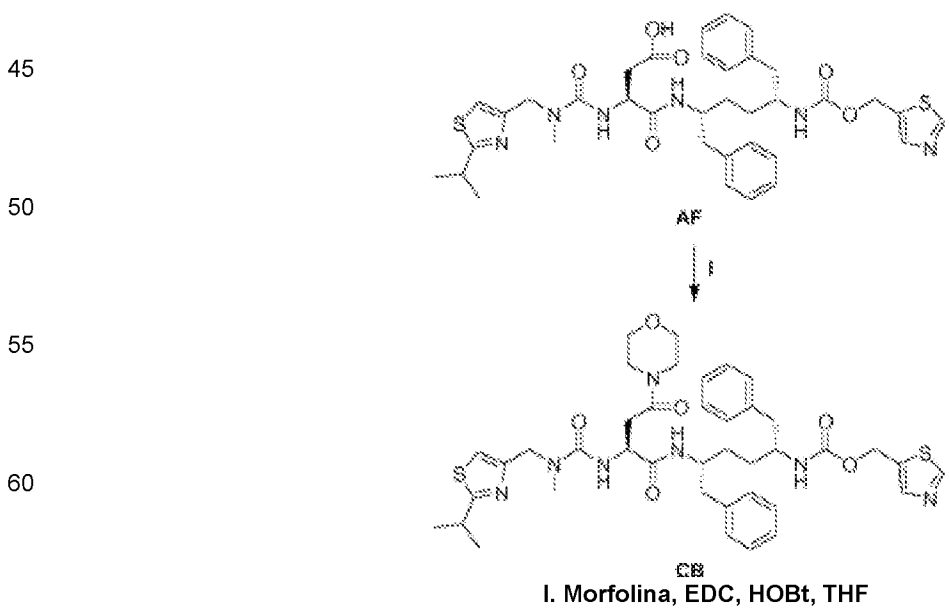
Ejemplo CA

30 [0431] 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 horas, los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO₂ (0-20% de MeOH/DCM) para generar a 0,068 g (76%) del ejemplo CA en forma de un sólido blanco amorfo *m/z* 819,1 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,27-7,07 (m, 12H); 6,94 (s, 1H); 6,26 (br s, 1H); 5,73 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 5,28 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5,22 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4,50 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4,44 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4,17 (m, 1H); 3,98 (br s, 1H) 3,76 (br s, 1H); 3,68 (br s, 1H); 3,60 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 3,32 (m, 4H); 2,97 (s, 3H); 2,87 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 2H); 2,73, (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,60-1,20 (m, 6H); 1,37 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

35

Preparación del compuesto CB

40 [0432]
Esquema 64



Ejemplo CB

[0433] 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 finalmente EDC (0,18 mmol). A la mezcla de la reacción se le permitió reposar durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó entonces en EtOAc y en Na₂CO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidrido y se concentró vacío. El residuo resultante se purificó mediante un HPLC preparativo para facilitar a 0,024 g (20%) del ejemplo **CB** en forma de un sólido blanco amorfo. *m/z* 790,4 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,81 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 10H); 6,96 (s, 1H); 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 5,36(d, *J* = 9 Hz, 1H); 5,27 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5,20 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,80-3,30(m, 10H); 2,98 (s, 3H); 2,90-2,45 (m, 6H); 1,52 (m, 2H); 1,39 (d, *J* = 7 Hz, 6H); 1,32 (m, 2H).

Preparación del compuesto CC

[0434]

Esquema 65

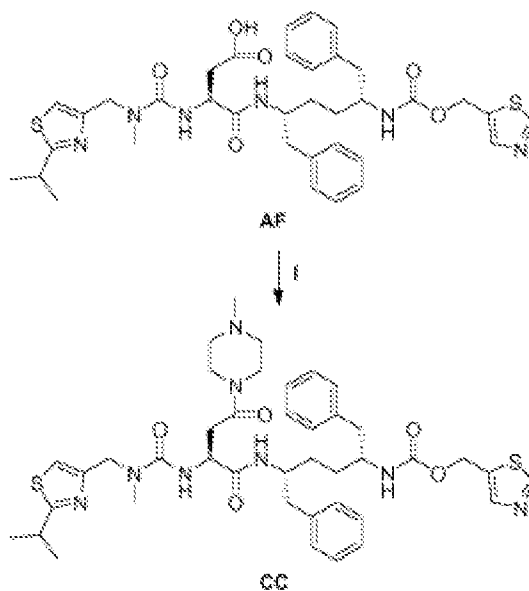
20

25

30

35

40



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

Ejemplo CC

[0435] El ejemplo **CC** se preparó en una forma similar al ejemplo **CB** excepto que se provocó la reacción de la N-metilpiperazina (0,16 mmol) con el compuesto **AF** (0,10 mmol) en vez de la morfolina y se agregó DIPEA (0,19 mmol) para producir 0,009 g (11%) del ejemplo **CC** en forma de un sólido blanco amorfo *m/z* 803,4 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 8,80(s, 1H); 7,84(s, 1H); 7,27-7,10 (m, 11H); 6,91 (s, 1H); 6,78 (m, 2H); 5,27 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5,21(ABd, *J*=13Hz, 1H); 4,59(m, 1H); 4,49 (AB d, *J* = 16 Hz, 4,44 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,90-3,40 (m, 4H); 3,27(hep, *J*=7Hz, 1H); 3,10-2,90 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,30 (m, 11H); 1,60-1,25 (m, 6H); 1,37 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

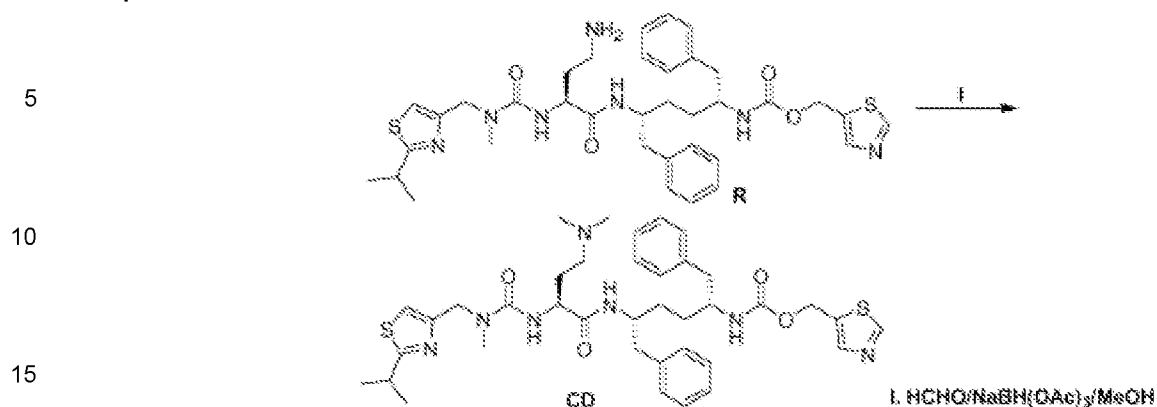
50

Preparación del ejemplo CD

[0436]

55

Esquema 66



Ejemplo CD

20

25

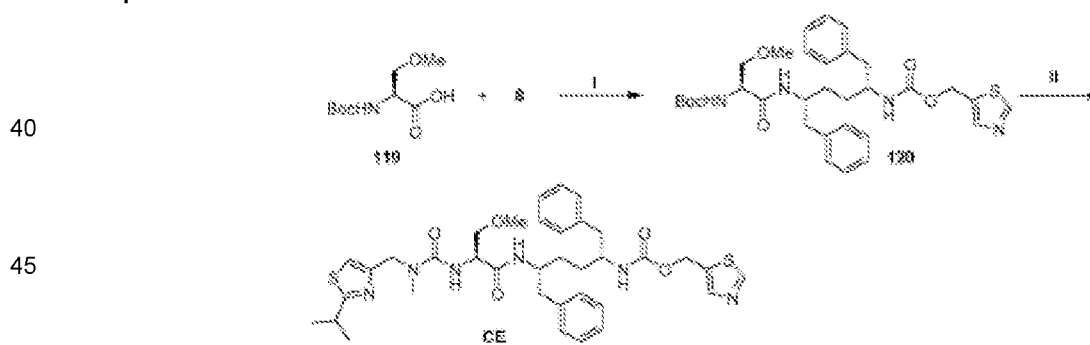
30

[0437] A una solución del ejemplo R (30,5 mg, 0,043 mmol) en metanol (1,5 ml) se agregó formaldehído (1 ml, 37% en H₂O). Después de agitarse durante 10 minutos, se agregó NaBH(OAc)₃ (49 mg, 0,23 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 horas. La reacción se monitoreó con LC/MS. Cuando el LC/MS indicó la ausencia del material de inicio, el ejemplo R, la mezcla de la reacción se evaporó hasta secarse, y se filtró a través de un tapón de algodón. El producto crudo se purificó entonces a través de CombiFlash (10% de MeOH/CH₂Cl₂) para facilitar 29,7 mg del ejemplo CD.¹H-NMR(CDCl₃,500MHz):8,78(s,1H);7,83 (s, 1H); 7,12-7,22 (m, 10H); 6,85 (s, 1H); 5,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz);5,23(d_{AB},2H,J=13,1Hz);4,49(d_{AB},2H,J=16,5 Hz); 4,29 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,93 (s, 3H);2,87(dd,1H,J1=5,5Hz,J2=13,5Hz);2,72 (m, 2H); 2,66 (dd, J1 = 7,3 Hz, J2 = 13,3 Hz), 2,47 (br s, 1H), 2,36 (br s, 1H),2,23(s,6H),1,91(m,2H),1,56(m,2H), 1,40 (m, 2H), 1,40 (d, 6H, J = 6,8 Hz). m/z 734 (M+H)⁺; 756 (M+Na)⁺;

Preparación del ejemplo CE

[0438]

Esquema 67



50

I. EDC, HOBt, iPr₂NEt, THF II. a. HCl/dioxano; b.CDI, iPr₂NEt, Compuesto 9, CH₂Cl₂

Compuesto 119

55

[0439] El compuesto 119 puede adquirirse de Aldrich, y fue utilizado tal como se recibió.

Compuesto 120

60

[0440] Una mezcla del compuesto 119 (200 mg, 0,91 mmol), del compuesto 8 (373,7 mg, 0,91 mmol), de EDC (212 mg, 1,37 mmol), HOBt (160,3 mg, 1,19 mmol) y iPr₂NEt (794,7 μl, 4,56 mmol) en THF se agitó durante 10 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se evaporó entonces y los compuestos objetivos se recaudaron y se volvieron a purificar mediante CombiFlash (eluidos con 1 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones se contenían a los compuestos objetivo se recaudaron y se volvieron a purificar mediante CombiFlash (40-100% de EtOAc/hexanos) para generar a 449 mg del compuesto 120 en forma de aceite. (m/z 611,0 (M+H)⁺).

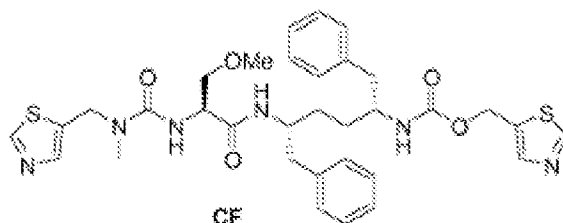
Ejemplo CE

[0441] El compuesto **120** (4 setos 49 mg, 0,74 mmol) se trató con HCl/dioxano (3 ml). La mezcla resultante se evaporó hasta secarse y se le liofilizó para facilitar 373,6 mg de un sólido blanco.

[0442] A una solución del compuesto blanco que se acaba de mencionar (52,5 mg, 0,096 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó al compuesto **9** (19,8 mg, 0,096 mmol), CDI (15,6 mg, 0,096 mmol) seguido por iPr₂NEt (33,4 μl, 0,192 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas antes de que se evapore hasta secarse. A la mezcla se le agregó CH₂Cl₂, se filtró entonces a través de un tapón de algodón. El filtrado se evaporó hasta secarse y se purificó con CombiFlash. Las fracciones con el ejemplo **CE** se recolectaron y se volvieron a filtrar en el TLC para generar a 15,1 mg del ejemplo **CE**. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,09-7,27 (m, 10H), 6,94 (s, 1H); 6,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 5,23 (s, 2H); 5,17 (br s, 1H); 4,43 (d_{AB}, 2H, J = 16,5 Hz); 4,29 (m, 1H); 4,13 (m, 1H), 3,76 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,25 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,65-2,82 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (d, 5H, J = 6,9 Hz). *m/z* 707 (M+H)⁺; 729 (M+Na)⁺.

Preparación del ejemplo CF

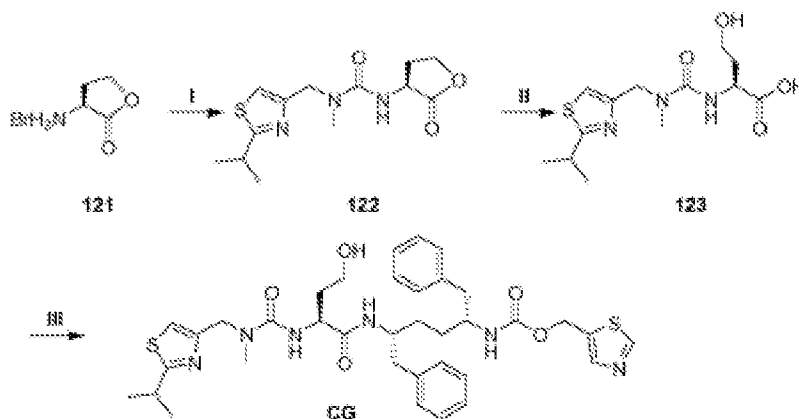
[0443]

Esquema 68Ejemplo CF

[0444] El ejemplo **CF** se prepara utilizando el mismo método que para el ejemplo **CE**, excepto que el compuesto **9** se reemplaza con el compuesto **68**. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 8,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H); 7,12-7,27(m,10H);6,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 5,21 (s, 2H), 5,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,64 (d_{AB}, 2H,J=15,5Hz);4,28(m, 1H); 4,134 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 2,72 (m,4H);1,57(m,2H);1,50 (m, 2H). (*m/z* 665,2 (M+H)⁺; 687,3 (M+Na)⁺.

Preparación del compuesto CG

[0445]

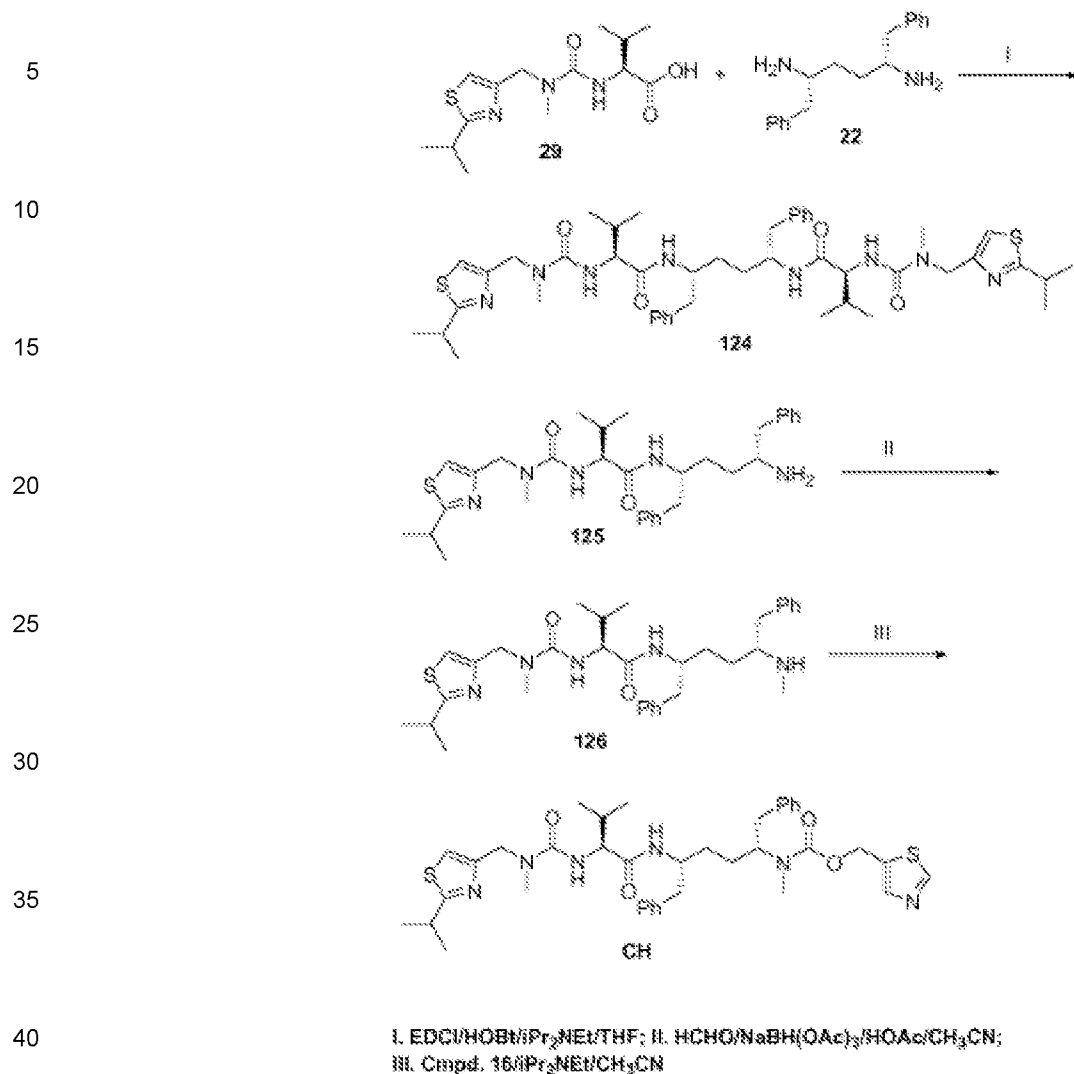
Esquema 69

I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Compuesto 9, MeCN. II. 1M de LiOH, THF.
III. EDCl, HOBT, iPr₂NEt, compuesto 8

Compuesto 121

[0446] El compuesto **121** puede comprarse de Aldrich, y se utilizó tal como se recibió.

Esquema 71

Compuestos 124 y 125

45 **[0453]** A una solución del compuesto **29** (135 mg, 0,43 mmol) y del compuesto **22** (116 mg, 0,43 mmol) en THF (5 ml) se agregó HOBt (70 mg, 0,52 mmol), EDC (94 microlitros, 0,52 mmol), y diisopropilamina (150 microlitros, 0,83 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. Una purificación mediante HPLC reversa generó al compuesto **124** (70 mg) y al compuesto **125** (120 mg). Compuesto **124**: $^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

Compuesto 126

55 **[0454]** A una solución del compuesto **125** (120 mg, 0,21 mmol) en CH_3CN (1 mL) se agregó un 37% de una solución de formaldehído (17 μl , 0,23 mmol), seguido por HOAc (24 ml, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, y se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales más y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3 , agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración generó al compuesto **126**, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificaciones. m/z 578,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

60

Ejemplo CH

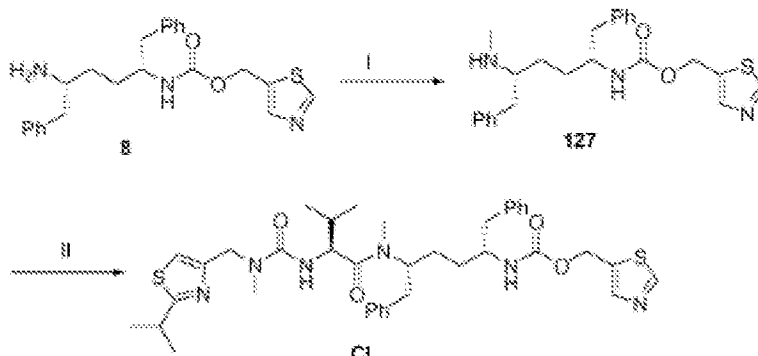
[0455] El ejemplo **CH** (26 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **L**, excepto que el compuesto **126** se utilizó en vez del compuesto **22**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,91 (1 H, m), 7,82 (1 H, m), 7,2-7,0 (11H,m),6,4(1H,m), 6,2 (1 H, m), 5,23-5,05 (2 H, 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(3H,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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

65

Preparación del ejemplo CI

[0456]

5 **Esquema 72**



i. $\text{HCHO}/\text{NaBH}(\text{OAc})_2/\text{HOAc}/\text{CH}_3\text{CN}$, ii. *Compd. 29*/EDCI/HOBt/ Pr_2NEt /THF

Compuesto 127

25 [0457] El compuesto **127** (110 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **126**, excepto que se utilizó al compuesto **8** en vez de al compuesto **125**. m/z 424,4 (M+H)⁺

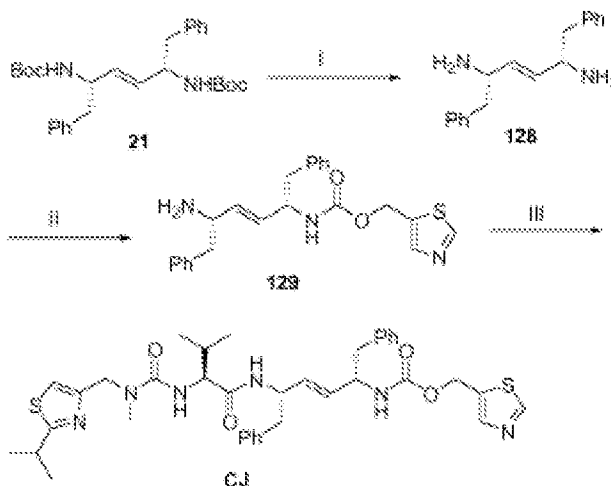
Ejemplo CI

30 [0458] El ejemplo **CI** (7 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizaron a los compuestos **127** y **29** en vez de a los compuestos **8** y **7**. ¹H-NMR (CDCl₃) 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 (M+H)⁺.

35 Preparación del compuesto CJ

[0459]

Esquema 73



i. a. TFA/ CH_2Cl_2 ; b. Na_2CO_3 ; ii. *Compd. 18*/ Pr_2NEt / CH_3CN ;
iii. *Compd. 29*/EDCI/HOBt/ Pr_2NEt /THF

Compuesto 128

65 [0460] A una solución del compuesto **21** (100 mg) en diclorometano (5 ml) se agregó TFA (1 ml). Se agitó a la mezcla durante 3 horas, y se evaporó el exceso de reactivos. El aceite se diluyó con EtOAc, y entonces se lavó con una

solución saturada de Na₂CO₃ (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Una concentración generó al compuesto **128** (46 mg). 267,1 (M+H)⁺.

Compuesto 129

[0461] El compuesto **129** (44 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **8**, excepto que se utilizó al compuesto **128** en vez de al compuesto **22**. m/z 408,10 (M+H)⁺.

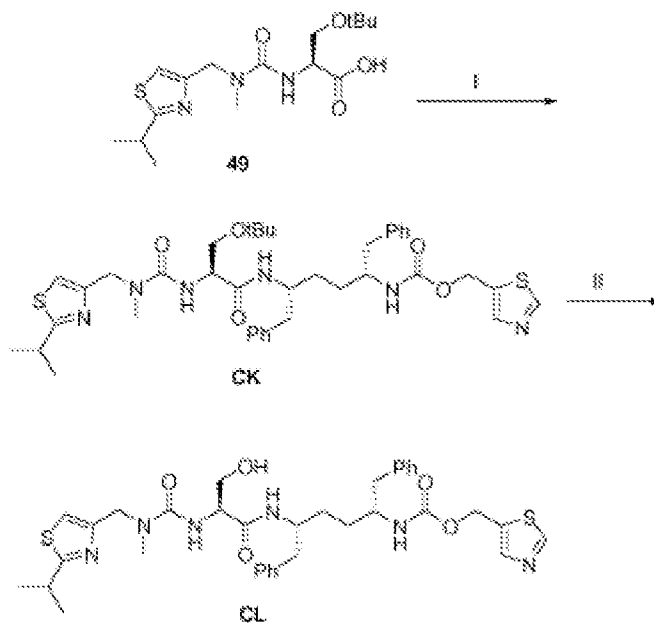
Ejemplo CJ

[0462] El ejemplo **CJ** (55 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **C**, excepto que se utilizó a los compuestos **129** y **29** en vez de los compuestos **8** y **7**. ¹H-NMR (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

[0463]

Esquema 74



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

Ejemplo CK

[0464] El ejemplo **CK** (88 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **49** en vez de al compuesto **7**. m/z 749,2 (M+H)⁺.

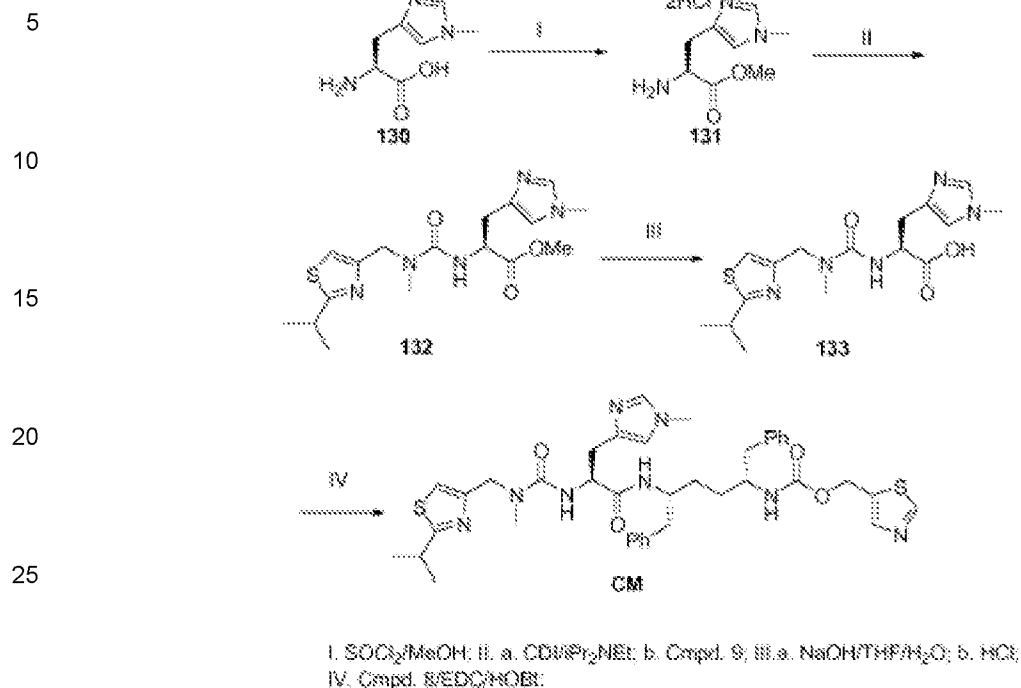
Ejemplo CL

[0465] Una mezcla del ejemplo **CK** (85 mg) y TFA (5 ml) se agitó durante 3 horas. El exceso de TFA se evaporó y la mezcla se secó bajo un vacío potente. La mezcla se disolvió en THF (5 ml), y se agregó 1,0 N de hidróxido de sodio 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, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄.

[0466] Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (EtOAc) generó al ejemplo **CL** (66 mg). ¹H-NMR (CDCl₃) 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

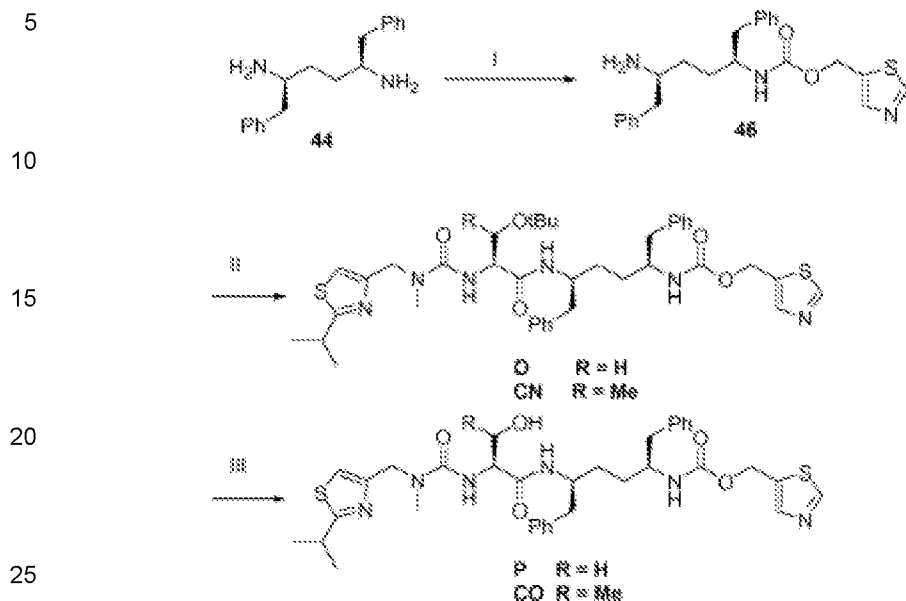
[0467]

Esquema 75Compuesto 130[0468] El compuesto **130** puede comprarse de (TCI), y se utilizó tal como se recibió.Compuesto 131[0469] A la solución del compuesto **130** (510 mg, 3 mmol) en metanol (12 ml) a 0 °C se agregó a cloruro de tionilo (0,5 ml, 6,6 milimoles), en forma de gotas. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se mantuvo haciendo reflujos durante 3 horas. La concentración generó al compuesto 131 en forma de un sólido blanco.Compuesto 132[0470] A una solución agitada del compuesto **131** (3 mmol) y de diisopropiletilamina (2 mL, 12 mmol) en diclorometano (35 ml) se agregó CDI (486 mg, 3 mmol). Se agitó a la mezcla durante 12 horas. Se agregó al compuesto **9**, y la mezcla se agitó durante 12 horas adicionales. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 10/1$) generó al compuesto 132 (414 mg). m/z 380,0 (M+H)⁺.Compuesto 133[0471] El compuesto **133** se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **67**, excepto que se utilizó al compuesto **132** en vez de al compuesto **66**. m/z 364,0(M-H)⁻.Ejemplo CM[0472] El ejemplo **CM** (600 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **133** en vez de al compuesto **7**. ¹H-NMR (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(11H,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 (M+H)⁺.

Preparación de los ejemplos O, P, CN y CO

[0473]

Esquema 76



I. Cmpd. 16/Pr₂NEt; II. Cmpd. 13d or Cmpd. 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

30 Ejemplo O

[0474] El ejemplo O (17 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo C, excepto que se utilizaron a los compuestos 46 y 49 en vez de los compuestos 8 y 7. m/z 749,3 (M+H)⁺.

35 Ejemplo CN

[0475] El ejemplo CN (22 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo C, excepto que se utilizaron a los compuestos 46 y 13e en vez de a los compuestos 8 y 7. m/z 763,2 (M+H)⁺.

40 Ejemplo P

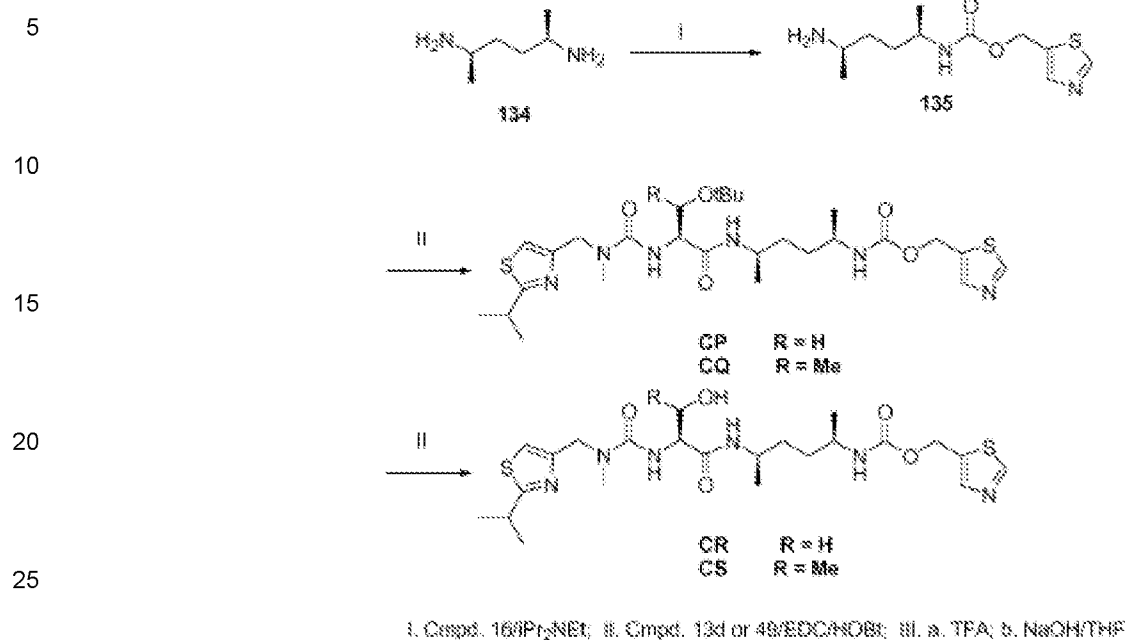
[0476] El ejemplo P (12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo CL, excepto que se utilizó al ejemplo O en vez del ejemplo CK. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8,76 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,25-6,9 (11 H, m), 6,51(1H,amplio),5,42 (1 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,42 (2 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 3,58(1H,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)⁺.

Compuesto CO

[0477] El ejemplo CO (13 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo CL, excepto que se utilizó al ejemplo CN en vez de al compuesto CK. ¹H-NMR (CDCl₃) b 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(1H,m),3,02(3H, 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

50

Esquema 77



Compuesto 134

[0478] El compuesto **134** se preparó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto **76**, excepto que se utilizó a CBZ-D-alaninol en vez de a CBZ-L-alaninol.

Compuesto 135

[0479] El compuesto **135** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **8**, excepto que se utilizó al compuesto **134** en vez de al compuesto **22**.

Ejemplo CP

[0480] El ejemplo **CP** (12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizaron a los compuestos **135** y **49** en vez de los compuestos **8** y **7**. m/z 597,2 (M+H)⁺.

Ejemplo CQ

[0481] El ejemplo **CQ** (11 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó a los compuestos **135** y **13d** en vez de a los compuestos **8** y **7**. m/z 611,2 (M+H)⁺.

Ejemplo CR

[0482] El ejemplo **CR** (7 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **P**, excepto que se utilizó al ejemplo **CP** en vez de al ejemplo **O**. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,82 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 6,92(1H,m),5,28(2H, 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 (3H,s),1,5-1,0(16H, m); m/z: 541,1 (M+H)⁺.

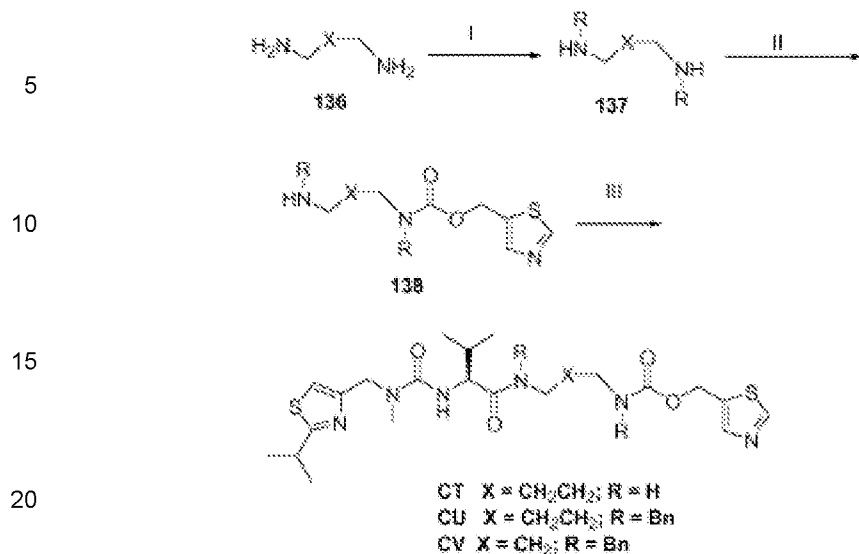
Ejemplo CS

[0483] El ejemplo **CS** (8 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **CO**, excepto que se utilizó al ejemplo **CQ** en vez de al ejemplo **CN**. ¹H-NMR (CDCl₃) 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

[0484]

Esquema 78



I. PhCHO/NaBH₄; II. Cmpd 13c/Pr₂NEt; III. Cmpd 13c/EDC/NHOEt;

25 Compuesto 136

[0485] Los compuestos **136a-c** pueden comprarse de Sigma-Aldrich.

30 Compuesto 137

[0486] A una solución del compuesto **136** (20 mmol) en metanol (25 ml) se agregó benzaldéhidó (40 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó durante 2 horas y se enfrió a 0 °C. Se agregó borohidrido de sodio (44 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 horas. Se agregó ácido acético (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se removió al metanol y la mezcla se dividió entre EtOAc y 3 N de una solución de NaOH. La capa orgánica se separó y la fase de agua se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Una concentración generó al compuesto **137**.

35 Compuesto 138

[0487] El compuesto **138** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **8**, excepto que se utilizó al compuesto **137** en vez del compuesto **22**.

40 Ejemplo CT

[0488] El ejemplo **CT** (70 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizaron a los compuestos **29** y **138a** en vez de a los compuestos **7** y **8**. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8,79 (1 H, s), 7,86 (1H,s),6,97(1H,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(3H,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)⁺.

45 Ejemplo CU

[0489] El ejemplo **CU** (140 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **29** y **138b** en vez de a los compuestos **7** y **8**. ¹H-NMR (CDCl₃) b 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(5H,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)⁺.

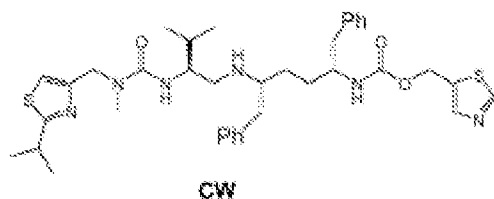
50 Ejemplo CV

[0490] El ejemplo **CV** (145 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó a los compuestos **29** y **138c** en vez de a los compuestos **7** y **8**. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8,76 (1 H, m), 7,86 (1H,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(3H,s),2,2-1,6 (3 H, m), 1,4 (6 H, m), 0,88 (6 H, m); m/z: 691,2(M+H)⁺.

55 Preparación del ejemplo CW

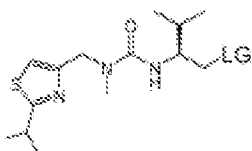
[0491]

5



10 **[0492]** El ejemplo **CW** podría prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto **8** con un compuesto que tenga la siguiente estructura:

15



20 donde "LG" (leaving group) es un grupo que abandona tal como un halógeno. Aquellos compuestos podrían prepararse mediante una degradación de un carbono del ácido o éster 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.

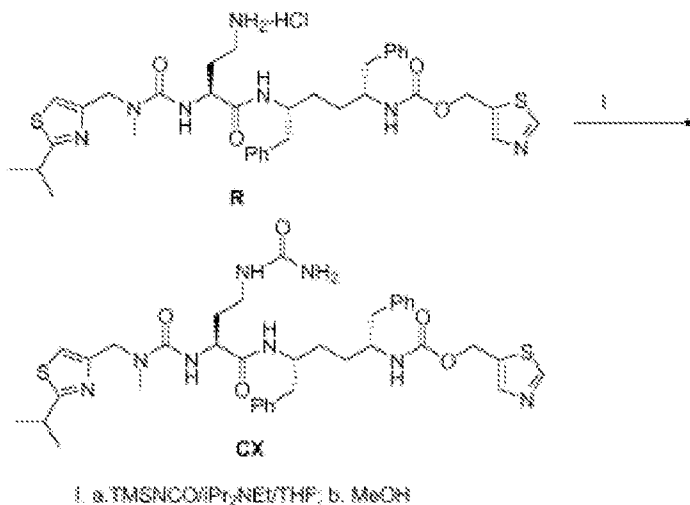
25 Preparación del ejemplo CX

25

[0493]

Esquema 79

30



35

40

45

Ejemplo R

50

[0494] El ejemplo **R** (sal de clorhidrato) se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO 2008/010921 A2 (incorporado completamente para todo propósito en este documento por referencia) o tal como se describió anteriormente.

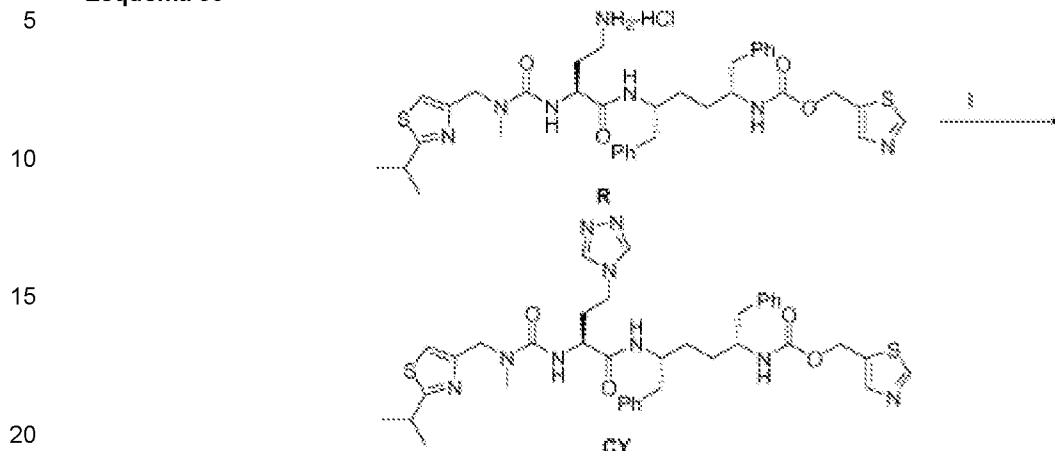
55 Ejemplo CX

60 **[0495]** A una suspensión del ejemplo **R** (sal de clorhidrato) (150 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml) se agregó diisopropiletilamina (70 microlitros, 0,4 mmol). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución uniforme. A esta solución se agregó isocianato de trimetilsililo (30 μ l, 0,22 mmol) en forma de gotas, y la mezcla se agitó durante 12 horas. El solvente se removió y la mezcla se co-evaporó 2 veces con 5 ml de MeOH. La preparación con una cromatografía preparativa de una capa delgada (TLC - thin layer chromatography - preparativa) generó al ejemplo **CX** (86 mg). m/z : 749,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,19 (s, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,30-2,90 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 1,79 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,38 (d, 6H, J=7 Hz).

65

Preparación del ejemplo CY

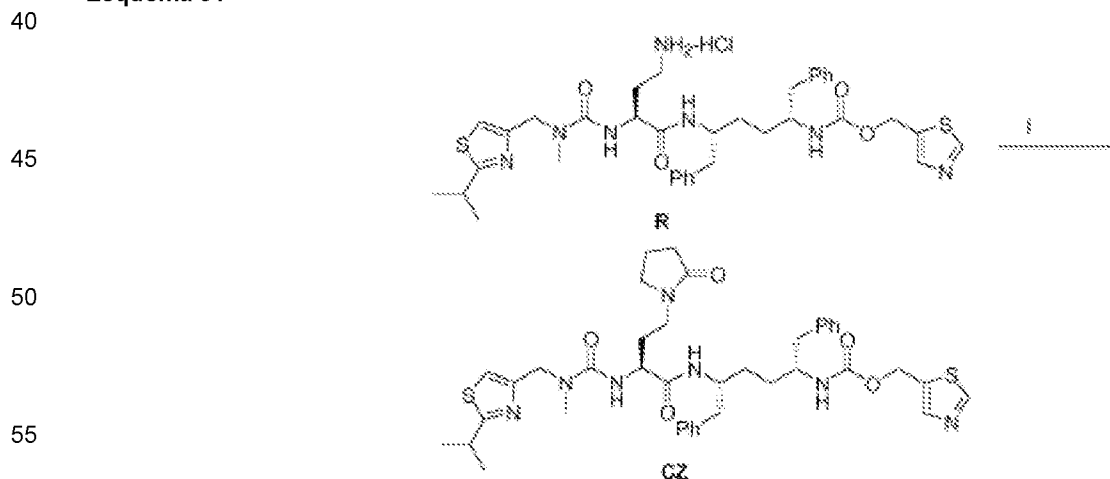
[0496]

Esquema 80**I. a. diformilhidracina /pirimidina/Et₃N/TMSCI/100 C**Ejemplo CY

[0497] A una solución del ejemplo R (sal de clorhidrato) (269 mg, 0,36 mmol) en piridina (3 ml) se agregó diformilhidracina (95 mg, 1,1 mmol), seguido por clorotrimetilsilano (2,7 mL) y trietilamina (0,34 mL). La mezcla se calentó a 100 °C durante 14 horas, y los solventes se removieron. La mezcla se desactivó con agua, y se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para generar a un sólido blanco. Una purificación mediante HPLC y un TLC preparativo (5% de MeOH en diclorometano) generó al ejemplo CY (5 mg). m/z: 758,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,98 (s, 1H); 8,50 (s, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,21 (s, 2H); 4,54 (m, 2H); 4,11 (m, 4H); 3,76 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,69 (m, 4H); 2,04 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación del ejemplo CZ

[0498]

Esquema 81**I. 4-bromobutirato de metilo/NaHCO₃/DMF/60 C**Ejemplo CZ

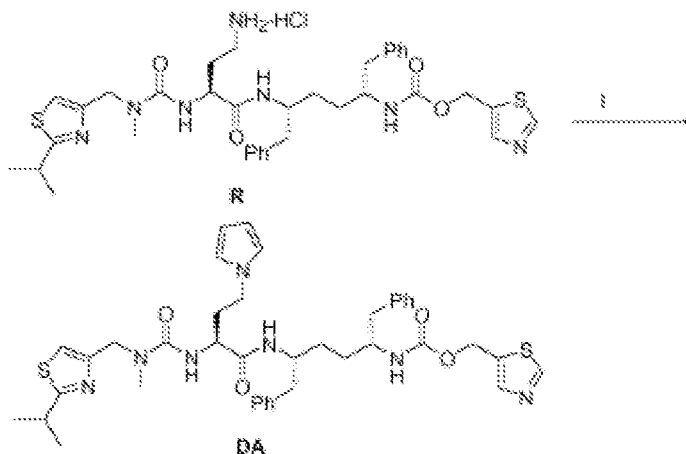
[0499] A una suspensión del ejemplo R (sal de clorhidrato) (299 miligramos, 0,27 mmol) y bicarbonato de sodio (92 mg, 1,1 mmol) en DMF (2 ml) se agregó una solución de 4-bromobutirato de metilo (74 µl, 0,54 milimoles) en DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 65 °C durante 20 horas y el solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla se desactivó con agua, y se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó 3 veces con agua, 2 veces con una solución de carbonato de sodio, y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Una concentración seguida por una purificación

utilizando a HPLC generó al ejemplo **CZ** en forma de un sólido blanco (23 mg). m/z : 774,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,99 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,55 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 3,90-3,60 (m, 1H); 3,55-3,10 (m, 5H); 2,98 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 2,37 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

5 Preparación del ejemplo DA

[0500]

Esquema 82



I. 2,5-dimetoxiTfH/NaOAc/HOAc/125 C

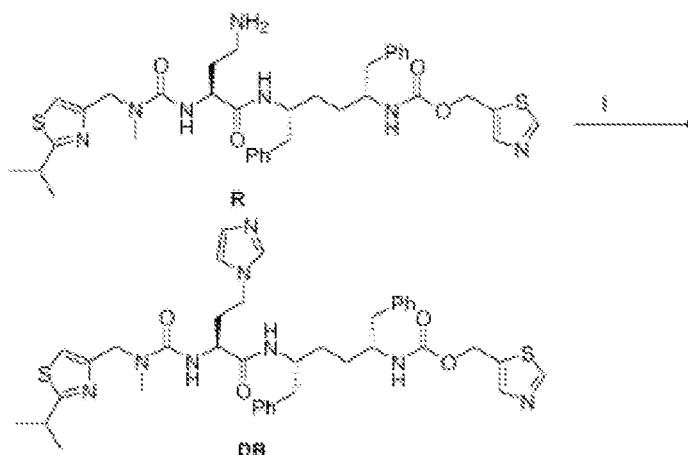
Ejemplo DA

[0501] A una suspensión del ejemplo **R** (sal de clorhidrato) (250 mg, 0,34 mmol) en ácido acético (0,73 ml) se agregó acetato de sodio (153 mg, 1,9 mmol), seguido por 2,5-dimetoxiTfH (44 microlitros, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C durante 90 minutos, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se desactivó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada de NaHCO₃, agua, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Una concentración y una purificación mediante HPLC generó a un sólido blanco, que fue purificado aún más mediante un TLC preparativo para generar al ejemplo **DA** (25 mg). m/z : 756,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,96 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,62 (s, 2H); 6,02 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20-3,95 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,01 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación del ejemplo DB

[0502]

Esquema 83



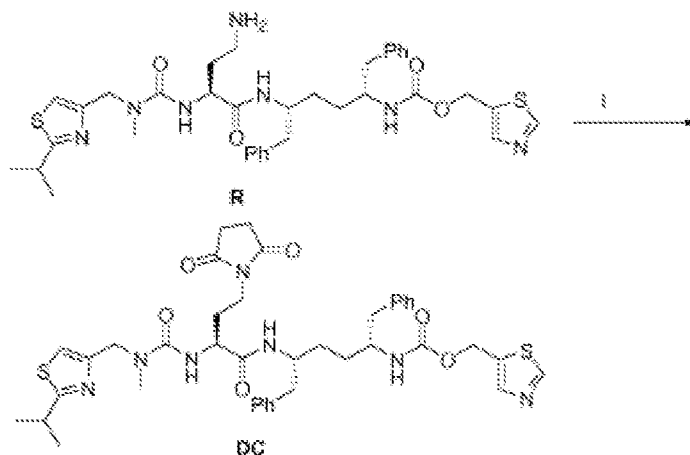
I. NH₃-H₂O/formaldehído/glicoxal/n-PrOH/80 C

Ejemplo DB

[0503] Se agregó amonio (39 mg, 0,34 mmol, 28-30%) al ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en propanol (1,9 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla que se acaba de mencionar se agregó una solución de glicoxal (53 mg, 0,37 mmol, 37% masa) en propanol (3,7 ml) en forma de gotas. La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración de la capa orgánica y la purificación mediante HPLC generó al ejemplo DB en forma de un polvo blanco (101 mg). m/z: 757,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,97 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 12H); 6,96 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,53 (m, 2H); 4,20-3,90 (m, 4H); 3,76 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,02 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación del ejemplo DC

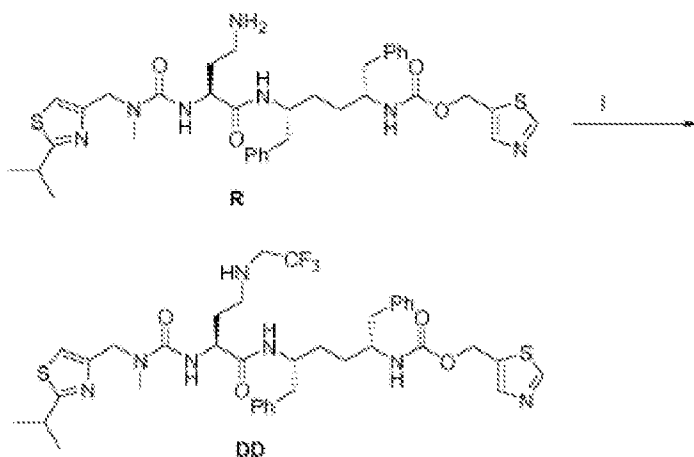
[0504]

Esquema 84I. a. Anhídrido succínico/CH₂Cl₂; b. Ac₂O/NaOAcEjemplo DC

[0505] A una solución del ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se agregó anhídrido succínico (41 mg, 0,41 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 18 horas. El solvente se removió y se secó a un sólido blanco bajo un vacío potente. A este sólido se agregó acetato sódico (10 mg, 0,12 mmol) seguido por anhídrido acético (1,5 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante una hora, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con agua, NaHCO₃ saturada, agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración generó al ejemplo DC (190 mg). m/z: 788,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,99 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,70-4,40 (m, 2H); 4,20-3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,67 (m, 8H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación del ejemplo DD

[0506]

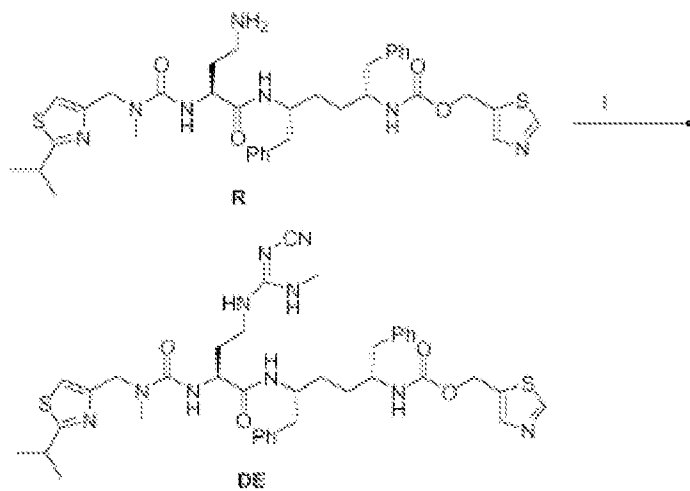
Esquema 85I. CF₃CH₂OSO₂CCl₃/NaHCO₃/DMF

Ejemplo DD

5 **[0507]** A una solución del ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) se agregó carbonato de sodio (100 mg), seguido de triclorometanosulfonato de 2,2, 2-trifluorometilo (112 μ l, 0,68 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente 2 veces con una solución saturada de carbonato de sodio, una vez con agua, y una vez con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (9% de MeOH en diclorometano) generó al ejemplo DD (109 mg). m/z: 788,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, J=9 Hz); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,85 (d, 1H, J=9 Hz); 5,20 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,31 (m, 2H); 3,12 (q, 2H, J=10 Hz); 2,95 (m, 3H); 3,80-2,50 (m, 6H); 1,77 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H). ¹⁹F NMR (CD_3OD) δ -73,28 (t, 1H, J=10 Hz).

Preparación del ejemplo DE15 **[0508]****Esquema 86**

20



25

30

35

1. a. $(\text{MeS})_2\text{C}=\text{NCH}_2\text{EtOH}$; b. $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$ Ejemplo DE

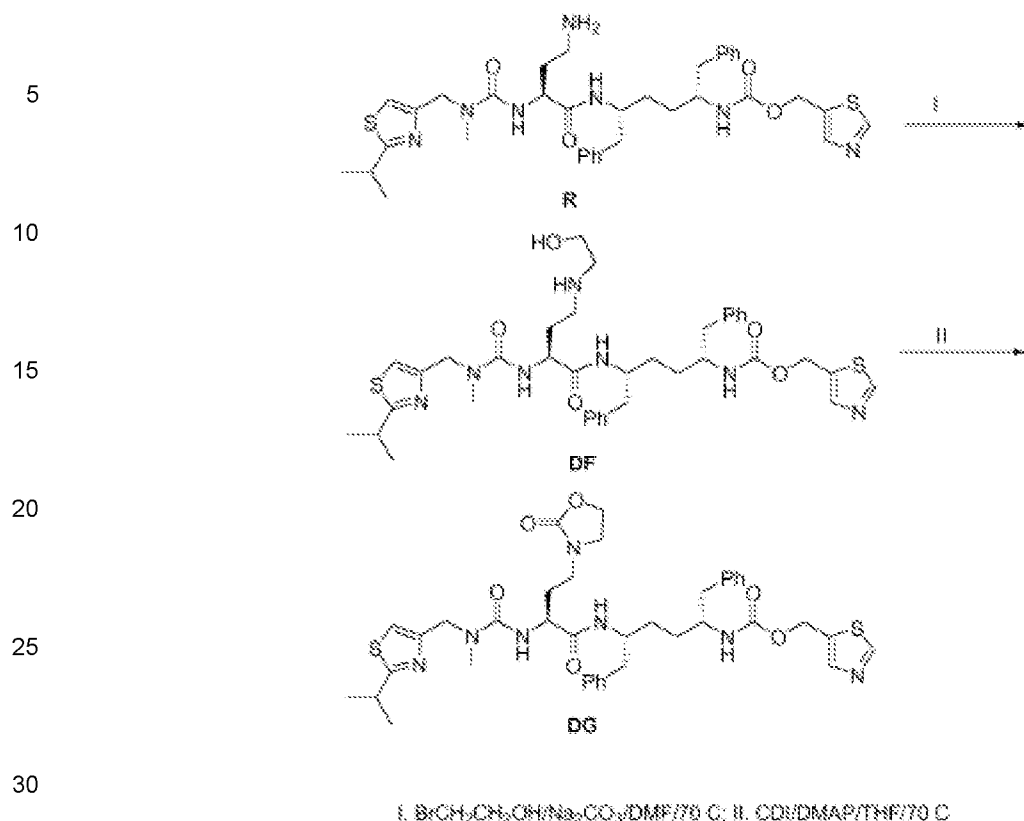
40 **[0509]** A una solución uniforme de N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo (50 mg, 0,34 mmol) en etanol (0,5 ml) se agregó lentamente una solución del ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en etanol (2,5 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas. A la mezcla que se acaba de mencionar se agregó una solución de metilamina en EtOH (1,6 mL, 33% masa). Se agitó a la mezcla durante 6 horas, y los solventes se removieron bajo presión reducida. Una purificación mediante HPLC generó al ejemplo DE (92 mg). m/z: 787,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,21 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,16 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 2,715 (m, 4H); 1,84 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,65-1,20 (m, 10H).

45

50

Preparación de los ejemplos DF-DG**[0510]**

Esquema 87

Ejemplo DF

[0511] A una solución del ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en DMF (1 ml) se agregó carbonato de sodio (72 mg, 0,68 mmol), seguido por una solución de 2-bromoetanol (24 μl , 0,34 mmol) en DMF (0,4 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. Una concentración bajo un vacío potente generó al ejemplo DF. m/z: 750,2.

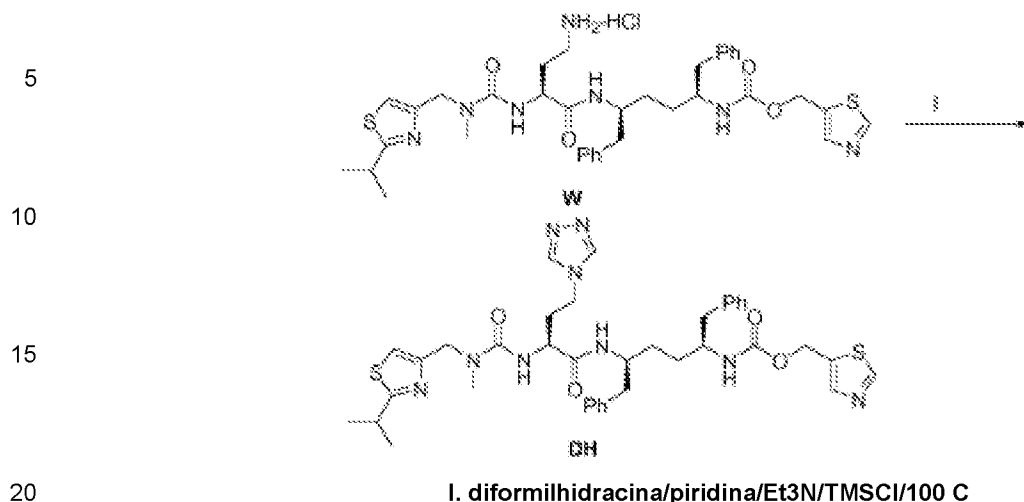
Ejemplo DG

[0512] A una suspensión del ejemplo DF (0,34 mmol) en THF (3,4 ml) se agregó carbonildiimidazol (CDI) (83 mg, 0,51 mmol), seguido por DMAP (4 mg). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas, y el solvente se removió. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Una concentración y purificación con un TLC preparativo generó al ejemplo DG (83 mg). m/z: 776,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,87 (m, 1H); 6,49 (m, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,70-4,40 (m, 2H); 4,34 (t, 2H, $J=8$ Hz); 4,18 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,60 (t, 2H, $J=8$ Hz); 3,24 (m, 3H); 2,97 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 1,86 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación del ejemplo DH

[0513]

Esquema 88



Ejemplo W

25 **[0514]** El ejemplo **W** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y que se describió anteriormente en el esquema 5.

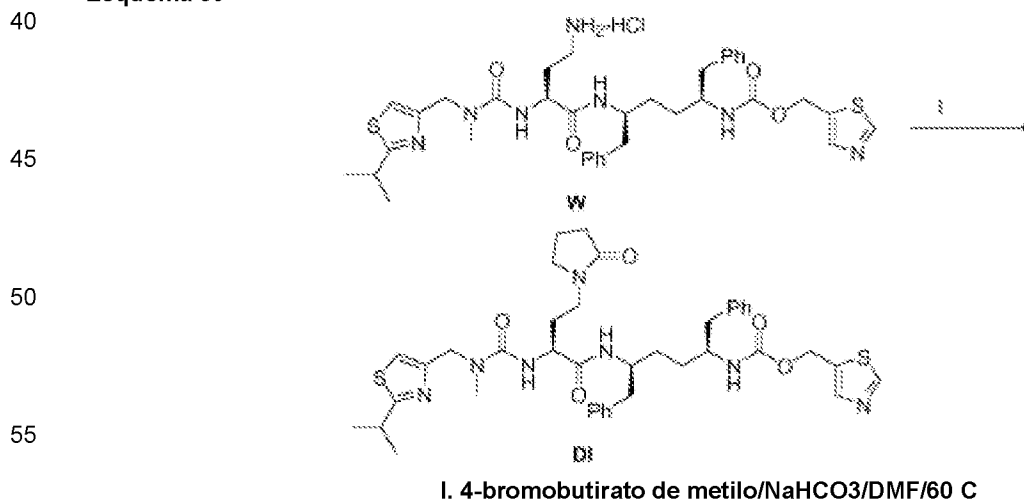
Ejemplo DH

30 **[0515]** El ejemplo **DH** (100 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **CY**, excepto que se utilizó al ejemplo **W** en vez de al ejemplo **R**. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,15 (m, 10H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,87 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,33 (d, $J=7,2$ Hz, 6H). Espectro de masa (m/e): $(\text{M}+\text{H})^+$ 758,2, $(\text{M}-\text{H})^-$ 755,9.

Preparación del ejemplo DI

[0516]

Esquema 89



Ejemplo DI

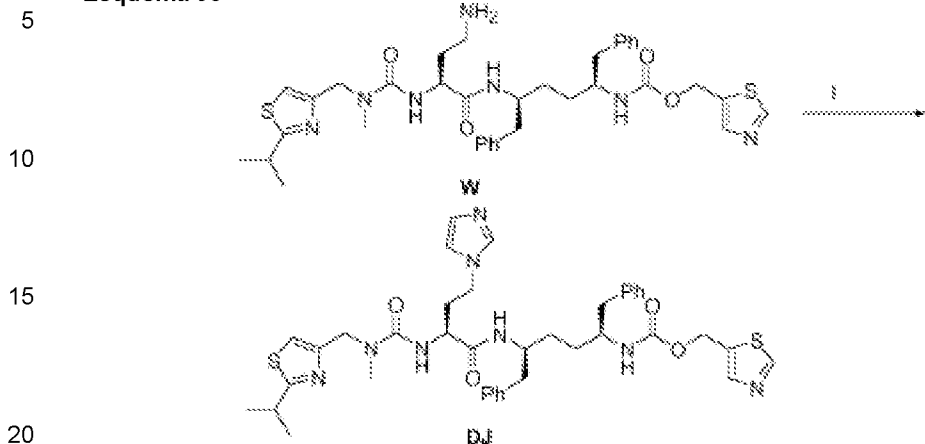
60 **[0517]** El ejemplo **DI** (28 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **CZ**, excepto que se usó al compuesto **W** (160 mg) en vez de al ejemplo **R**. m/z : 774.2 $(\text{M}+\text{H})^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81(1H,s), 7,24-7,02 (11 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,54 (2 H, m), 4,18 (1 H, m), 4,0 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,20 (4 H, m), 3,01(1H,m), 2,99 (3 H, s), 2,8-2,5 (4 H, m), 2,38 (2 H, m), 2,04 (2 H, m), 1,62-1,40 (6 H, m), 1,31 (6 H, m).

65

Preparación del ejemplo DJ

[0518]

Esquema 90



I. NH₃-H₂O/formaldehído/glioxal/n-PrOH/80 C

Ejemplo DJ

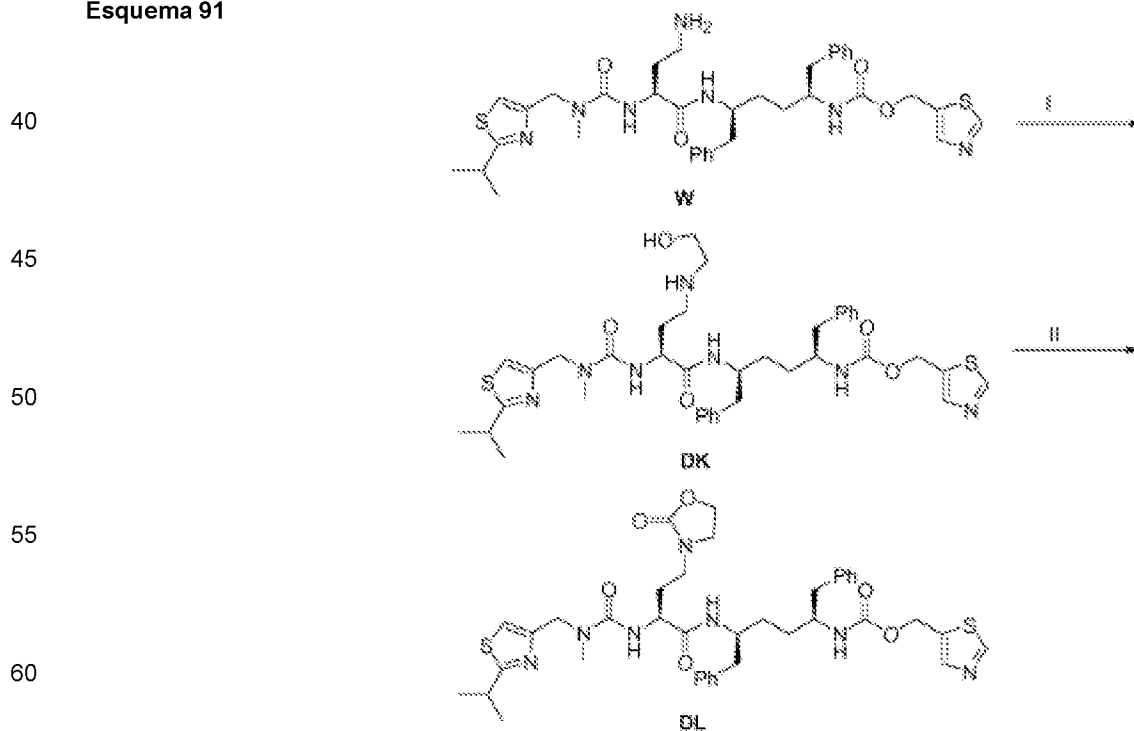
[0519] El ejemplo DJ (44 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo DB, excepto que se utiliza al ejemplo W (sido 60 mg) en vez del ejemplo R. m/z: 757,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,97 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,50 (1 H, s), 7,25-7,04 (11 H, m), 6,99-6,96 (2 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,52 (2 H, m), 4,20 (1 H, m), 4,03 (1 H,m),3,78(3H,m), 3,22 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,9-2,4 (4 H, m), 1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (4 H, m), 1,31 (6 H, m).

30

Preparación de los Ejemplos DK-DL

[0520]

Esquema 91



I. BrCH₂CH₂OH/Na₂CO₃/DMF/70 C; II. CDI/DMAP/TNF/70 C

65

Ejemplo DK

[0521] El ejemplo **DK** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DF**, excepto que se utilizó al ejemplo **W** (160 mg) en vez del ejemplo **R**.

5

Ejemplo DL

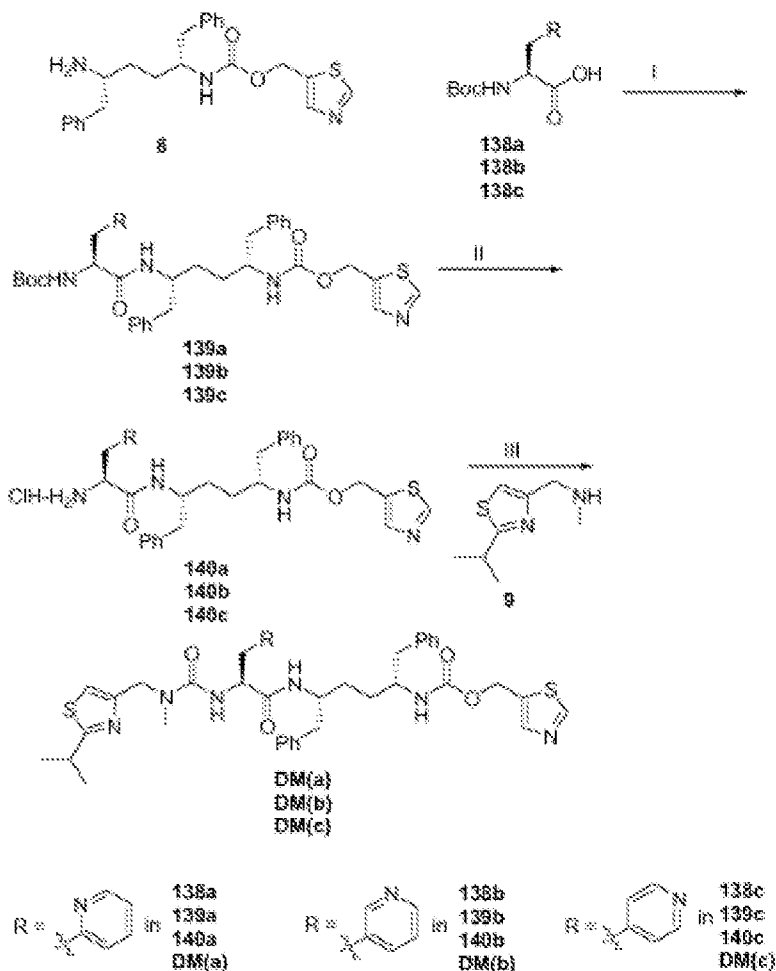
[0522] El ejemplo **DL** (28 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DG**, excepto que se utilizó al ejemplo **DK** en vez de al ejemplo **DF**. m/z: 776,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H,s),7,25-7,05(11H, m), 5,20 (2 H, s), 4,55 (2 H, m), 4,31 (2 H, m), 4,2-4,0 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,44 (2 H, m), 3,3-3,0 (3 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,8-2,4 (4 H, m), 1,7-1,4 (6 H, m), 1,32 (6 H, m).

10

Preparación de los ejemplos DM(a-c)

15 **[0523]**

Esquema 92



I. EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl/dioxano; III. A. CDI/DIPEA; b. cmpd 9/DIPEA

55 Compuesto 8

[0524] El compuesto **8** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2 que se describió anteriormente.

60 Compuestos 138a/138b/138c

[0525] Los compuestos 138a, 138b y 138c se compraron de Aldrich.

Compuesto 139a

- 5 **[0526]** A una solución del ácido **138a** (266 mg, 1,0 mmol) y de las aminas **8** (409 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se agregó HOBt (203 mg, 1,5 mmol), EDC (los 94 μ l, 2,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,835 mL, 4,0 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó 3 veces con una solución saturada de Na₂CO₃, 2 veces con agua, y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0%-10% de MeOH en diclorometano) generó al compuesto **139a** (509 mg). m/z: 658,1 (M+H)⁺.

Compuesto 139b

- 10 **[0527]** El compuesto **139b** (543 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó el compuesto **138b** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 658,1 (M+H)⁺.

Compuesto 139c

- 15 **[0528]** El compuesto **139c** (587 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó el compuesto **138c** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 658,2 (M+H)⁺.

Compuesto 140a

- 20 **[0529]** Al compuesto **139a** (500 miligramos) se le agregó 100 ml de una solución de HCl/dioxano (4N, 40 mmol). La mezcla se agitó durante una hora, y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con éter dietílico, y se agitó durante una hora. La capa de éter dietílico se decantó. El sólido se lavó con éter dietílico (2x) y se secó al vacío. El compuesto resultante **140a** era un polvo café (520 mg). m/z: 558,3 (M+H)⁺.

25 Compuesto 140b

[0530] El compuesto **140b** (476 mg) se preparó siguiendo al procedimiento utilizado para preparar al compuesto **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **139b** en vez de al compuesto **139a**. m/z: 558,2 (M+H)⁺.

30 Compuesto 140c

[0531] El compuesto **140c** (536 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **139c** en vez de a compuesto **139a**. m/z: 558,3 (M+H)⁺.

35 Compuesto 9

[0532] El compuesto **9** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

40 Ejemplo DM(a)

- 45 **[0533]** A la solución agitada del compuesto **140a** (520 mg, 0,75 mmol) y diisopropiletilamina (0,52 mL, 3,0 mmol) en diclorometano (6 mL) se agregó CDI (122 mg, 0,75 mmol) la mezcla se agitó durante 12 horas. A esta mezcla se agregó una solución del compuesto **9** (128 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (2 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas adicionales. Los solventes se removieron, y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó 2 veces con agua y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Una concentración y purificación mediante HPLC generó al ejemplo **DM(a)** (270 mg). m/z: 754,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,97 (s, 1H); 8,41 (m, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,99 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,56 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,15-2,90 (m, 2H); 2,93 (s, 3H); 2,68 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H).

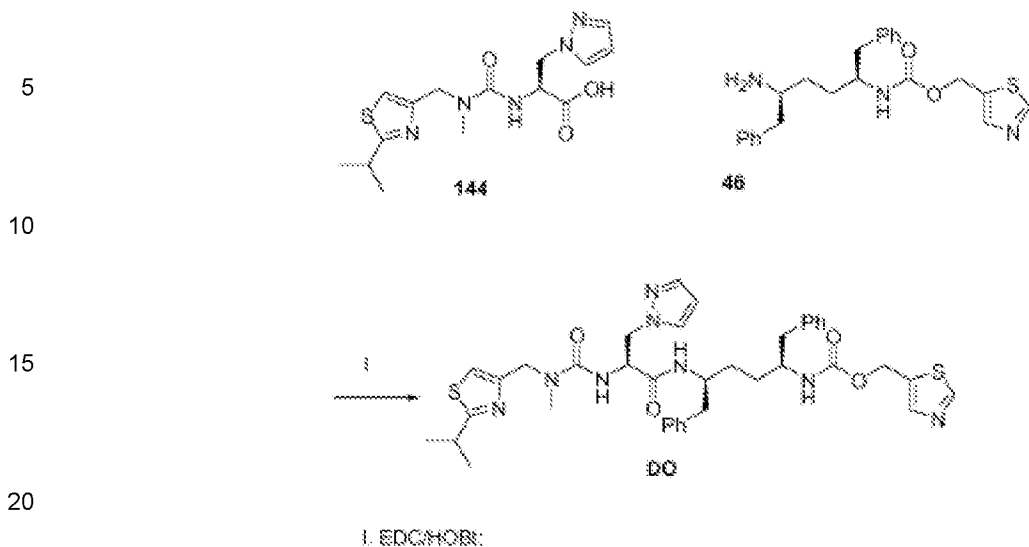
50 Ejemplo DM(b)

- 55 **[0534]** El ejemplo (36 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **140b** en vez del compuesto **140a**. m/z: 754,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,97 (s, 1H); 8,38(m,2H); 7,83 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 10H); 6,96 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,45 (m, 3H); 4,01(m,1H);3,72 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,15-2,90 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,68 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H).

Ejemplo DM(c)

- 60 **[0535]** El ejemplo **DM(c)** (283 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **140c** en vez del compuesto **140a**. m/z: 754,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,97 (s, 1H); 8,39 (d, 2H, J=6 Hz); 7,82 (s, 1H); 7,27 (d, 2H, J=6 Hz); 7,30-7,00 (m, 10H); 6,94 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,53 (m,1H);4,45(s,2H); 4,03 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,10-2,90 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,72 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H).

Esquema 94



Compuesto 46

25 [0543] El compuesto 46 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

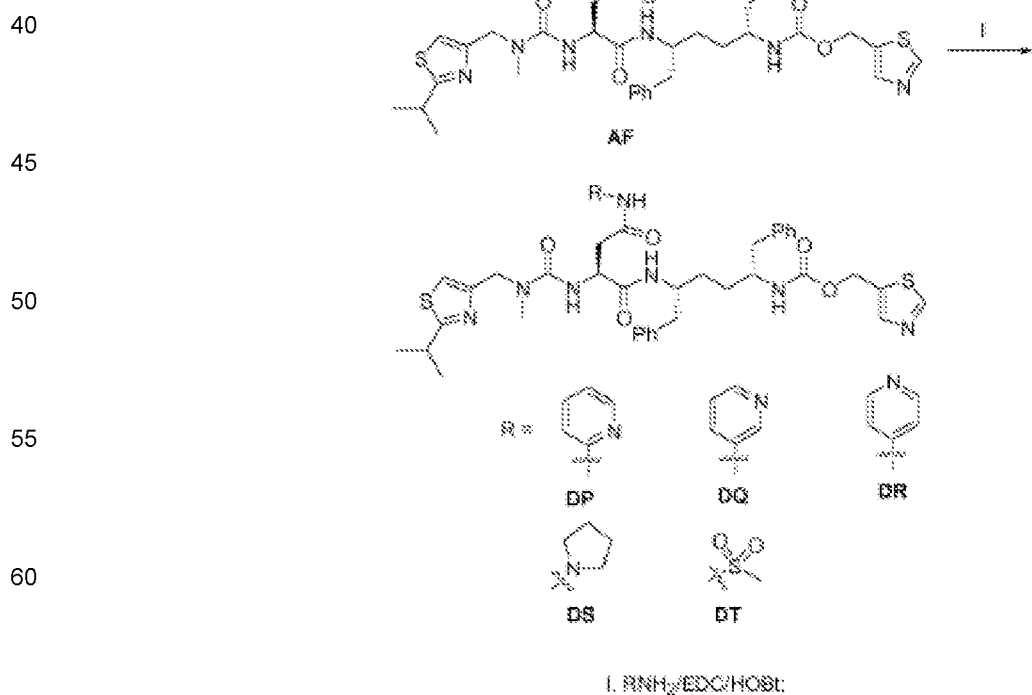
Ejemplo DO

30 [0544] El ejemplo DO (215 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 139a, excepto que se utilizaron a los compuestos 144 y 46 en vez de a los compuestos 8 y 138a. m/z: 743,2 (M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD)δ8,97(s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 13H); 6,19 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,60-4,40 (m, 2H); 4,21(m,2H); 4,09(m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,90-2,50 (m, 5H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación de los ejemplos DP-DT

35 [0545]

Esquema 95



Ejemplo AF

[0546] El ejemplo **AF** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y tal como se describió anteriormente en el esquema 27.

5

Ejemplo DP

[0547] El ejemplo **DP** (23 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizaron al ejemplo **AF** y 2-aminopiridina en vez de los compuestos **8** y **138a**. m/z: 797,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,45 (1H, s), 9,06 (1 H, s), 8,31 (1 H, m), 8,04 (1 H, m), 7,85 (1 H, m), 7,75 (1 H, m), 7,55 (1 H, m); 7,2-7,0 (13 H, m), 6,54 (1 H, m), 5,12 (2 H, s), 4,52 (1 H, m), 4,43 (2 H, s), 3,93 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,17 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,8-2,4 (6 H, m), 1,36 (4 H, m), 1,25 (6 H, m).

10

Ejemplo DQ

[0548] El ejemplo **DQ** (32 miligramos) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al ejemplo **AF** y a 3-aminopiridina en vez del compuesto **8** y del compuesto **138a**. m/z: 797,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,39 (1H, s), 9,06 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 8,36 (1 H, m), 8,18 (1 H, m), 7,85 (1 H, s), 7,54 (2H, m), 7,2-7,0 (12H, m), 6,60 (1 H, m), 5,14 (2 H, s), 4,55 (1 H, m), 4,45 (2 H, s), 4,0-3,5 (2 H, m), 3,19 (1 H, m), 2,86 (3H, s), 2,8-2,4 (6H, m), 1,37 (4 H, m), 1,26 (6 H, m).

15

20

Ejemplo DR

[0549] El ejemplo **DR** (30 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al ejemplo **AF** y a 4-aminopiridina en vez del compuesto **8** y del compuesto **138a**. m/z: 797,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,24 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,61 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 7,84 (1H, s), 7,58 (1H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,65 (1 H, m), 5,14 (2 H, s), 4,6 (1 H, m), 4,46 (2 H, s), 3,9 (1 H, m), 3,4 (1 H, m), 3,20 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,7-2,4 (6 H, m), 1,37 (4 H, m), 1,25 (6 H, m).

25

Ejemplo DS

[0550] El ejemplo **DS** (50 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al ejemplo **AF** y a 1-aminopirrolidina en vez de los compuestos **8** y **138a**. m/z: 789,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,55 (1 H, m), 7,35 (1 H, m), 7,2-7,0 (10 H, m); 6,40 (1H, m), 5,15 (2 H, s), 4,55-4,30 (3 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,63 (1 H, m), 3,4-3,1 (5 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,8-2,4 (6H, m), 1,66 (4 H, m), 1,4-1,2 (10 H, m).

35

Ejemplo DT

[0551] El ejemplo **DT** (50 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al ejemplo **AF** y a una metanosulfonamida en vez de los compuestos **8** y **138a**. 798,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,65 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,50 (1 H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,6 (1 H, m), 5,15 (2 H, s), 4,5-4,4 (3 H, m), 4,0-3,4 (2 H, m), 3,20 (1 H, m), 3,15 (3 H, s), 2,85 (3 H, s), 2,7-2,4 (6 H, m), 1,4-1,2 (10 H, m).

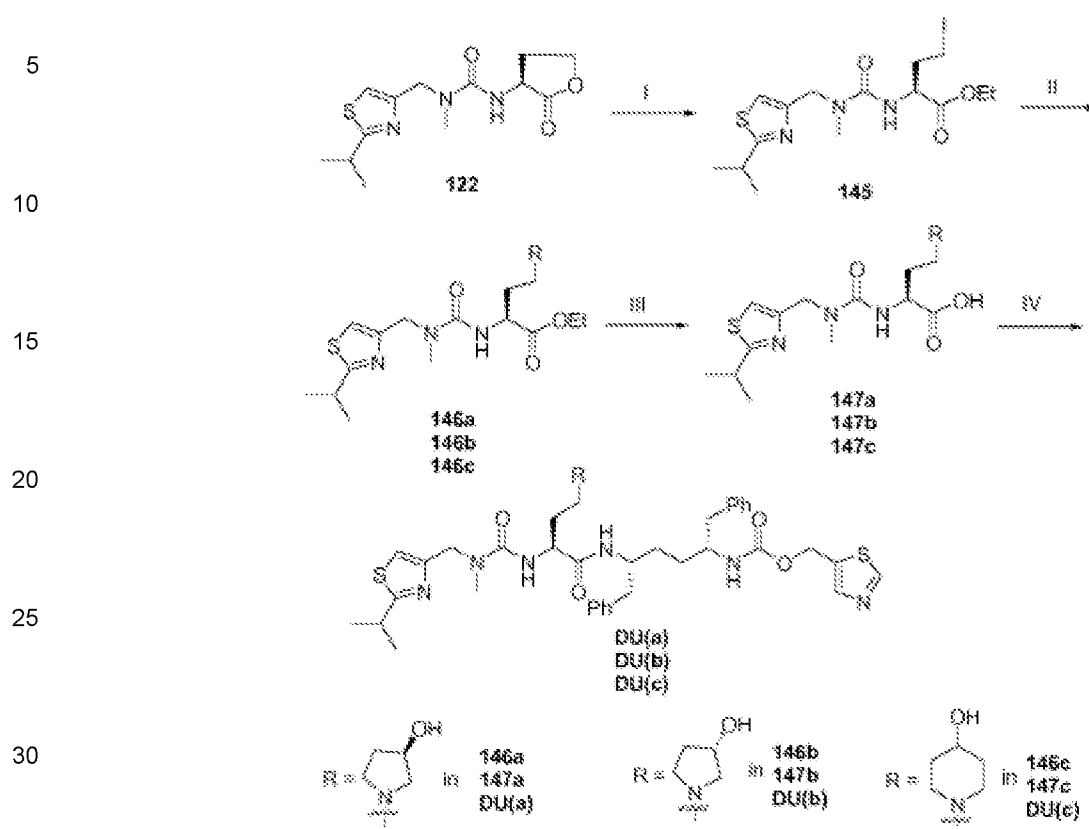
40

Preparación de los ejemplos DU(a-c)

[0552]

45

Esquema 96



I. TMSI/EtOH/DCM; II. Alcohol amino/DCM; III. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
IV. compd 8/EDC/HOBt/DIPEA/DMF

40 Compuesto 122

[0553] El compuesto **122** se sintetizó siguiendo al procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y tal como se describió anteriormente en el esquema **69**.

45 Compuesto 145

[0554] A una solución del compuesto **122** (1,0 g, 4 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó alcohol etílico (1,5 ml, 25,6 mmol), seguido por yodotrimetilsilano (2 ml, 14,3 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas y la mezcla se utilizó directamente para el siguiente paso. m/z: 453,9 (M+H)⁺.

50

Compuesto 146^a

[0555] A una solución del compuesto **145** (1 mmol) en diclorometano (2 ml) se agregó una solución de (R)-3-hidroxipiridina (435 mg, 5 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y los solventes se removieron bajo presión reducida. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0-20% de MeOH en diclorometano) genera al compuesto **146** (230 mg). m/z: 413,1 (M+H)⁺.

55

Compuesto 146b

[0556] El compuesto **146b** (200 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **146a**, excepto que se utilizó al compuesto (s)-3-hidroxipirrolidina en vez del compuesto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z: 413,1 (M+H)⁺.

60

Compuesto 146c

[0557] El compuesto **146c** (380 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para preparar al compuesto **146a**, excepto que se utilizó al compuesto 4-hidroxipiperidina en vez de al compuesto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z: 427,1 (M+H)⁺.

5 Compuesto 147

[0558] El compuesto **147** (250 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **146a** en vez de al compuesto **143**.

10 Compuesto 147b

[0559] El compuesto **147b** (210 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **146b** en vez de al compuesto **143**.

15 Compuesto 147c

[0560] El compuesto **147c** (400 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **146c** en vez de al compuesto **143**.

20 Ejemplo DU(a)

[0561] El ejemplo **DU(a)** (250 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **147a** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 776,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,97 (1 H, s), 7,81 (1H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,19 (2 H, m), 4,54 (2 H, m), 4,25 (1 H, m), 4,2-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,22(1H,m),2,94 (3 H, s), 2,8-2,7 (6 H, m), 2,5-2,3 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (6 H, m), 1,37 (6 H, m).

Ejemplo DU(b)

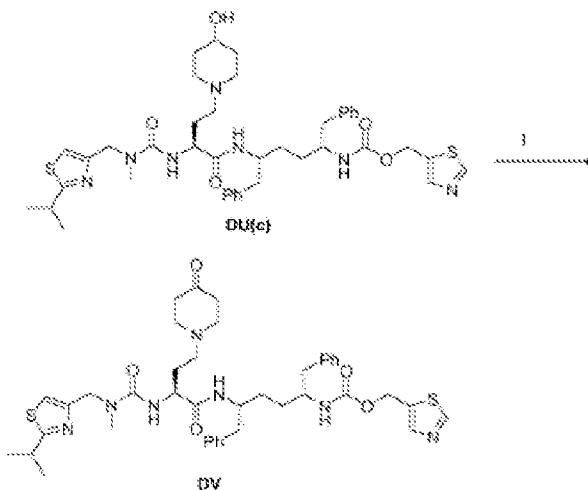
[0562] El ejemplo **DU(b)** (253 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **147b** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 776,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,97 (1H,s),7,81(1H, s), 7,22-7,05 (11 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,5 (2 H, m), 4,25 (1 H, m), 4,2-4,1 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,25(1H,m),2,95(3 H, s), 2,8-2,6 (6 H, m), 2,6-2,3 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,8-1,4 (6 H, m), 1,37 (6 H, m).

Ejemplo DU(c)

[0563] El ejemplo **DU(c)** (450 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **147c** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 790,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8,97 (1H,s),7,81(1H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,20 (2 H, m), 4,54 (2 H, m), 4,2-4,0 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,25(1H,m),2,97 (3 H, s), 2,8-2,6 (6 H, m), 2,25 (2 H, m), 2,08 (2 H, m), 1,9-1,6 (4 H, m), 1,6-1,4 (6 H, m), 1,38 (6 H, m).

Preparaciones del ejemplo DV

[0564]

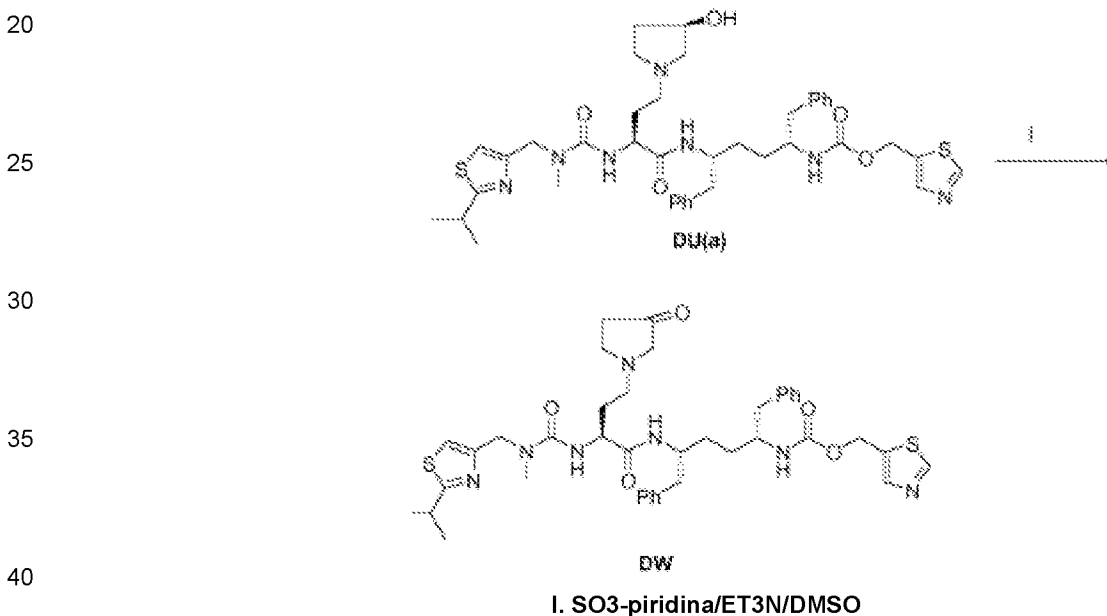
Esquema 97I. SO₃-piridina/Et₃N/DMSO

Ejemplo DV

5 **[0565]** Una mezcla del ejemplo **DU(c)** (230 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,14 ml) en DMSO (1 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos, y entonces se enfrió a 5-10 °C. Se agregó un complejo de piridina de trióxido de azufre (0,17 g) a la mezcla de la reacción que se acaba de mencionar y la mezcla se agitó durante una hora a 5-10 °C. La mezcla se vertió en agua helada, y se agitó durante 20 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó 2 veces con agua, 2 veces con una solución saturada de NaHCO₃, 2 veces con agua, y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0-20% de MeOH en diclorometano) generó al ejemplo DV (67 mg). m/z: 788,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,1 (10 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,5 (1 H, br), 5,35 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,4-4,0 (4 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,8-2,5 (8 H, m), 2,4-2,2 (6 H, m), 2,0-1,4 (6 H, m), 1,32 (6 H, m).

Preparación del ejemplo DW

15 **[0566]**

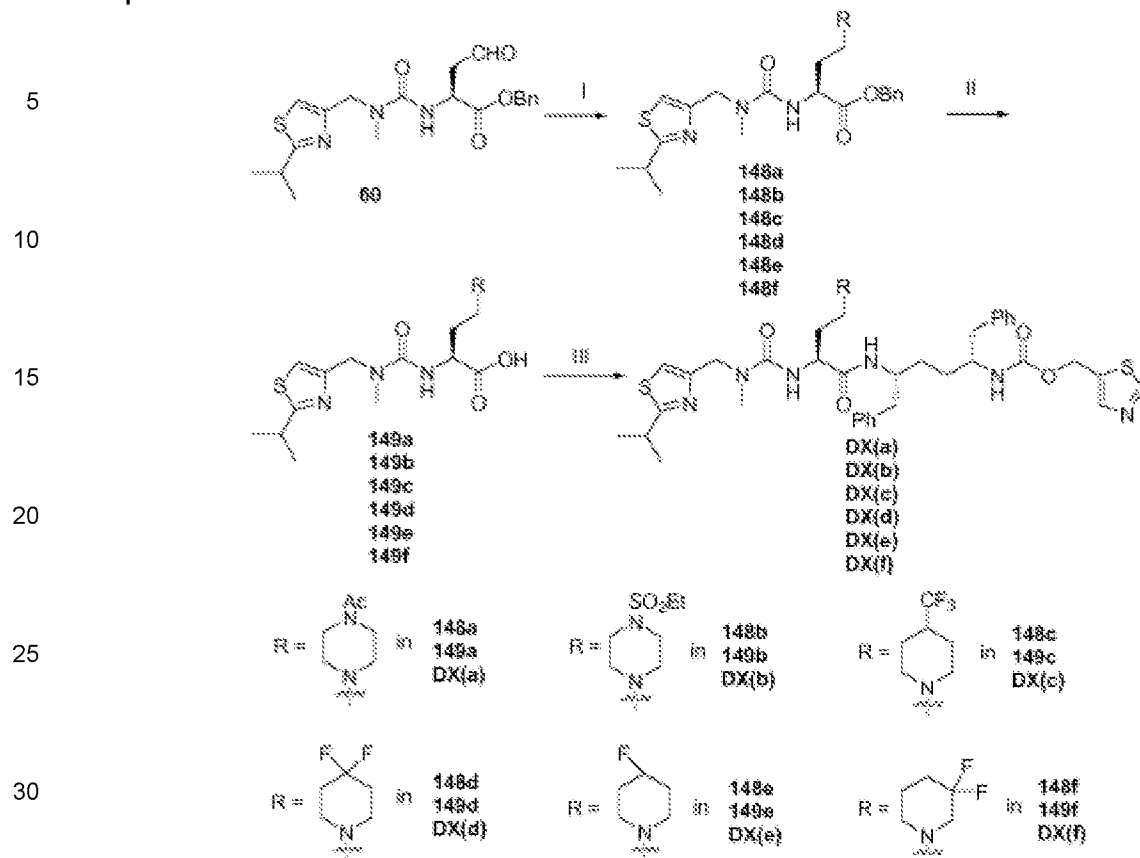
Esquema 98Ejemplo DW

45 **[0567]** El ejemplo **DW** (78 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DV**, excepto que se utilizó al ejemplo **DU(a)** en vez de al ejemplo **DU(c)**. m/z: 774,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8,78 (1 H, s), 7,82 (1H,s),7,3-7,0(10 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,55 (1 H, br), 5,40 (1 H, m), 5,21 (2 H, s), 4,5-4,2 (3 H, m), 4,15 (1 H, m), 3,78 (1H,m),3,23(1 H, m), 3,1-2,9 (4 H, m), 2,9 (3 H, s), 2,8-2,5 (6 H, m), 2,40 (2 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,55 (2 H, m), 1,38 (8 H, m).

Preparación de los ejemplos DX(a-f)

55 **[0568]**

Esquema 99



I. Amina/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$; II. A. $\text{NaOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
III. Compuesto 8/ $\text{EDC}/\text{HOBt}/\text{DIPEA}$

Compuesto 60

[0569] El compuesto **60** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y tal como se describió anteriormente en el **esquema 23**.

Compuesto 148^a

[0570] A una solución del compuesto **60** (800 mg, 2 mmol) en CH_3CN (8 mL) se agregó una solución de 1-acetilpiperazina (512 mg, 4 mmol) en CH_3CN (1 mL), seguido por HOAc (240 μl , 4 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,33 g, 6 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3 , agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0-12% de iPrOH en diclorometano) generó al compuesto **148a** (250 mg). m/z : 516,1 (M+H)⁺.

Compuesto 148b

[0571] El compuesto **148b** (530 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó a 1-etilsulfonilpiperazina en vez de a 1-acetilpiperazina. m/z : 566,1 (M+H)⁺.

Compuesto 148c

[0572] El compuesto **148c** (384 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó 4-trifluorometilpiperidina en vez de 1-acetilpiperacina. m/z : 541,2 (M+H)⁺.

Compuesto 148d

[0573] El compuesto **148d** (342 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó a 4,4-difluoropiperidina en vez de 1-acetilpiperacina. m/z : 509,1 (M+H)⁺.

Compuesto 148e

[0574] El compuesto **148e** (320 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó a 4-fluoropiperidina en vez de 1-acetilpiperacina. m/z: 491,1 (M+H)⁺.

Compuesto 148f

[0575] El compuesto **148f** (389 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **148a**, excepto que se utilizó 3,3-difluoropiperidina en vez de a 1-acetilpiperacina. m/z: 509,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 149a

[0576] A una solución del compuesto **148a** (250 mg, 0,48 mmol) en alcohol etílico (3 ml) se agregó 1,0 N de una solución de hidróxido de sodio (0,53 ml, 0,53 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y los solventes se removieron bajo presión reducida. Se agregaron 4,0 N de ácido hidroclicórico en dioxano (0,13 ml, 0,52 mmol), y la mezcla se evaporó. Una co-evaporación con DMF (2X 100 ml) generó al compuesto **149**, el cual se utilizó sin más purificaciones en el siguiente paso.

Ejemplo 149b

[0577] El compuesto **149b** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **148b** en vez de al compuesto **148a**.

Ejemplo 149c

[0578] El compuesto **149c** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149**, excepto que se utilizó al compuesto **148c** en vez de al compuesto **148a**.

Ejemplo 149d

[0579] El compuesto **149d** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **148d** en vez de al compuesto **148a**.

Ejemplo 149e

[0580] El compuesto **149e** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **148e** en vez de al compuesto **148a**.

Ejemplo 149f

[0581] El compuesto **149f** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **148f** en vez de al compuesto **148a**.

Ejemplo DX(a)

[0582] El ejemplo **DX(a)** (90 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149a** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 817,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77 (1H,s), 7,81(1H,s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,40 (1 H, m), 5,40 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,3-4,1 (2H,m), 3,78(1 H, m), 3,5-3,2 (5 H, m), 2,92 (3 H, s), 2,9-2,6 (4 H, m), 2,4-2,2 (6 H, m), 2,07 (3 H, s), 1,9 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

Ejemplo DX(b)

[0583] El ejemplo **DX(b)** (150 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149b** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 867,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77 (1H,s), 7,81(1H,s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,92 (1 H, s), 6,4 (1 H, br), 5,35 (1 H, br), 5,2 (2 H, s), 4,6-4,0 (4 H, m), 3,78 (1 H,m), 3,3-3,1(5H, m), 2,92 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,6-1,3 (13 H, m).

Ejemplo DX(c)

[0584] El ejemplo **DX(c)** (427 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149c** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 842,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77 (1H,s), 7,80(1H,s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,88 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,50 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,7-4,3 (2 H, m), 4,18 (2H,m), 3,75(1H, m), 3,23 (1 H, m), 3,05-2,8 (4 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,25 (2 H, m), 2,0-1,65 (6 H, m), 1,6-1,2 (14 H, m).

Ejemplo DX(d)

[0585] El ejemplo **DX(d)** (390 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149d** en vez de al compuesto **138a**. m/z : 810,2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77 (1H,s), 7,81(1H,s), 7,4-7,0 (10 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,40 (1 H, br), 5,22 (2 H, m), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,22 (2H,m), 3,78(1H, m), 3,24 (1 H, m), 3,0-2,6 (7 H, m), 2,5 -2,2 (6 H, m), 2,0-1,7 (6 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m).

Ejemplo DX(e)

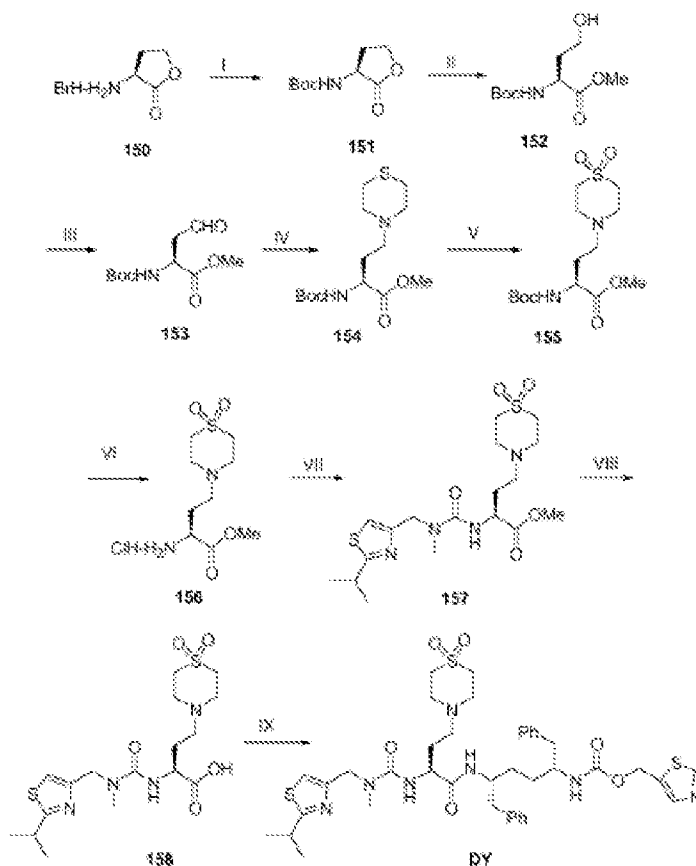
[0586] El ejemplo **DX(e)** (160 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149e** en vez de al compuesto **138a**. m/z : 792,3 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77 (1H,s), 7,81(1H,s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,87 (1 H, s), 6,45 (1 H, br), 5,55 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,9-4,3 (3 H, m), 4,3-4,1(2H,m), 3,75(1 H, m), 3,25 (1 H, m), 3,1-2,8 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,6-2,1 (6 H, m), 2,0-1,4 (8 H, m), 1,37 (6 H, m).

Ejemplo DX(f)

[0587] El ejemplo **DX(f)** (480 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149f** en vez de al compuesto **138a**. m/z : 810,2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77 (1H,s), 7,80(1H,s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,93 (1 H, br), 6,84 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,50 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,5-4,3 (2H,m), 4,3-4,1(2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 3,05-2,8 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 2,0-1,75 (4 H,m), 1,7-1,37(10 H, m).

Preparación del ejemplo DY

[0588]

Esquema 100

I. Boc₂O/THF; II. NaOMe/MeOH; III. SO₃-piridina/DMOSO/Et₃N;
 IV. tiomorfolina/NaBH(OAc)₃/HOAc; V. N-óxido de 4-metilmorfolina/OsO₄
 VI. HCl; VII. a. CDI; b. compd 9; CII. a. NaOH; b. HCl;
 IX. EDC/HOBt/compd 8

Compuesto 150

[0589] El compuesto **150** se obtuvo de Aldrich.

5 Compuesto 151

[0590] A una suspensión del compuesto **150** (25 g, 137 mmol) en THF (400 mililitros) se agregó trietilamina (21 ml, 151 mmol), seguido por Boc₂O (31,5 g, 144 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas, y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó 2 veces con una solución saturada de carbonato de sodio, una vez con agua, y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración genera al compuesto **151** (25 g).

Compuesto 152

15 [0591] A una solución del compuesto **151** (2,0 g, 10 mmol) en MeOH (20 mL) a 0 °C se agregó una solución de 4,4 N de metóxido de sodio en metanol (0,46 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos, y se desactivó con una solución saturada de NH₄Cl. El solvente se evaporó, y el residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl, agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Una concentración generó al compuesto **152** (2,6 g).

20 Compuesto 153

[0592] El compuesto 153 (1,9 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DV**, excepto que se utilizó al compuesto **152** en vez de al ejemplo **DU(c)**.

25 Compuesto 154

[0593] El compuesto **154** (1,65 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó al compuesto **153** y a 4-tiomorfolina en vez del compuesto **60** y de 1-acetilpiperacina.

30 Compuesto 155

35 [0594] A una solución del compuesto **154** (1,55 g, 4,86 mmol) en acetona/agua (270 ml/70 ml) se agregó N-óxido de 4-metil-morfolina (1,25 g, 10 mmol), seguido por una solución de OsO₄/tBuOH (6,8 ml, 2,5%). La mezcla se agitó durante 12 horas y los solventes se removieron bajo presión reducida. Una purificación por medio de cromatografía de columna de destellos (60-100% de EtAOc en hexanos) generó al compuesto **155** (1,44 g).

Compuesto 156

40 [0595] El compuesto **156** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **155** en vez de al compuesto **139a**.

Compuesto 157

45 [0596] El compuesto **157** (660 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **156** en vez de al compuesto **140a**. m/z: 447,0 (M+H)⁺.

Compuesto 158

50 [0597] El compuesto **158** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **157** en vez de al compuesto **143**. m/z: 433,1 (M+H)⁺.

Ejemplo DY

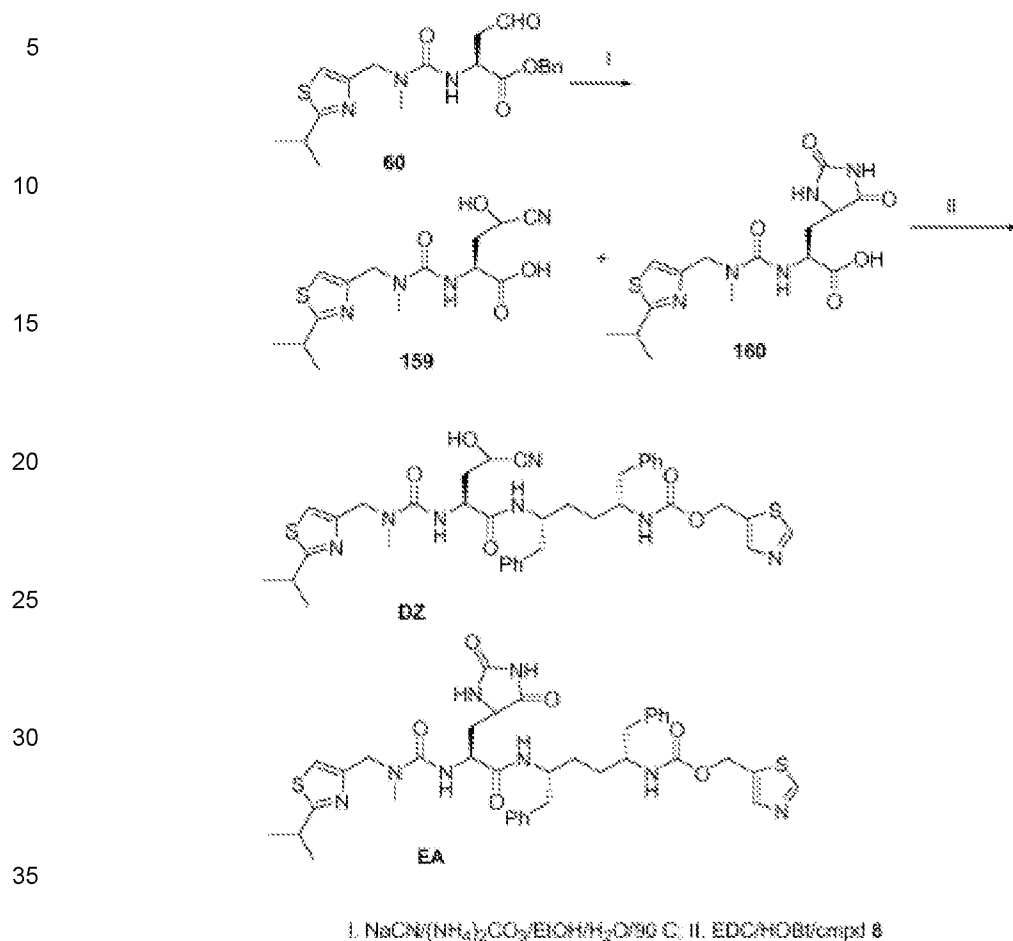
55 [0598] El ejemplo **DY** (350 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a** excepto que se utilizó al compuesto **158** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 824,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,80 (1 H,s), 7,82(1H,s), 7,2-7,0 (10 H, m), 6,96 (1 H, s), 6,71 (1 H, br), 6,4 (1 H, br), 5,21 (2 H, m), 5,15 (1 H, br), 4,5-4,1 (4 H,m), 3,80(1H, m), 3,22 (1 H, m), 3,0-2,8 (11 H, m), 2,8-,2,6 (4 H, m), 2,47 (2 H, m), 2,0-1,7 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

Preparación de los ejemplos DZ-EA

60

[0599]

Esquema 101

40 Compuestos 159/160

45 **[0600]** A una solución del compuesto 60 (1,6 mmol) en EtOH/H₂O (1,6 mL/1,6 mL) se agregó carbonato de amonio (600 mg, 6,4 mmol) seguido por cianuro de sodio (158 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas y se enfrió a 25 °C. Se agregó 1 N de ácido hidroclórico hasta alcanzar un pH = 3-4. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para generar a los compuestos **159** y **160**, que se utilizaron sin más purificaciones en el siguiente paso.

Ejemplos DZ/EA

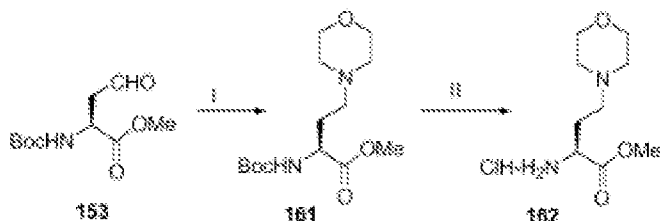
50 **[0601]** Los ejemplos **DZ** (80 mg) y **EA** (60 mg) se prepararon siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizaron a los compuestos **159** y **160** en vez de al compuesto **138a**. Ejemplo **DZ**: $m/z: 732,3(\text{M}+\text{H})^+$. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,95 (1 H, m), 6,8 (1 H, br), 6,40 (1H,br),5,8(1H,br), 5,20 (2 H, m), 4,40 (2 H, m), 4,2-3,8 (3 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,95 (3 H, m), 2,8-2,3 (6H,m),1,6-1,3(10 H, m). Ejemplo **EA**: $m/z: 775,2(\text{M}+\text{H})^+$. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,81 (1 H, s), 8,02 (1 H, br), 7,9 (1 H, s), 7,85(1H,br),7,3-7,0 (11 H, m), 6,3 (1 H, br), 5,4-5,1 (3 H, m), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,2-3,8 (2 H, m), 3,8-3,4 (1 H, m), 3,3 (1 H, m), 3,1-2,9 (3 H, m), 2,8-2,4 (4 H, m), 2,15 (2 H, m), 1,7-1,2 (10 H, m).

Preparación del ejemplo EB

60 **[0602]**

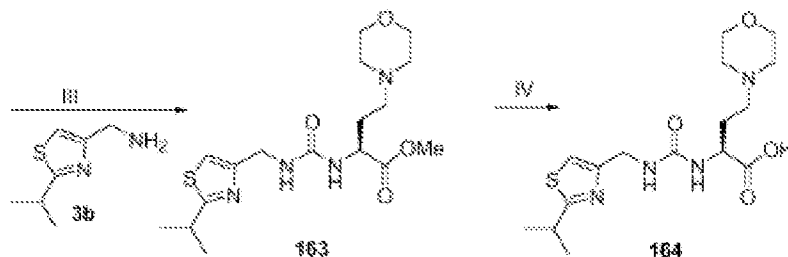
Esquema 102

5



10

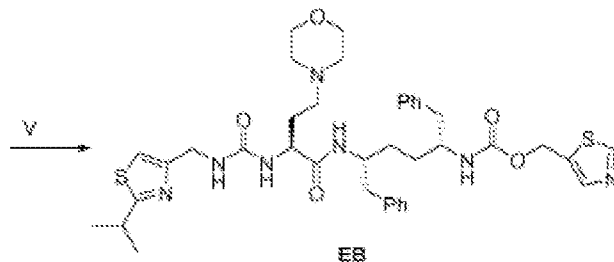
15



20

25

30



35

I. morfolina/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$; II. HCl ; III. a. CDI; b. compd 3b; IV. a. NaOH ; b. HCl ;
V. EDC/HOBt/compd 8

Compuesto 161

[0603] El compuesto **161** (11 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 148a, excepto que se utilizó al compuesto **153** y a morfolina en vez de al compuesto **60** y a 1-acetilpiperacina. m/z : 303,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto 162

[0604] El compuesto **162** (10,4 gramos) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **161** en vez de al compuesto **139a**. m/z : 203,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 3b

[0605] El compuesto **3b** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, que se describió previamente en el **esquema 10**.

Ejemplo 163

[0606] El compuesto **163** (540 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizaron a los compuestos **162** y **36** en vez de a los compuestos **140a** y **9**. m/z : 385,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 164

[0607] El compuesto **164** (780 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **163** en vez de al compuesto **143**. m/z : 371,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo EB

[0608] El ejemplo **EB** (210 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **164** en vez de al compuesto **138a**. m/z : 762,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (DMSO- d_6) δ

9,06(1H,s),7,85(1H, s), 7,7 (1 H, br), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,55 (1 H, br), 6,20 (1 H, br), 5,18 (2 H, s), 4,23 (2 H, m), 4,15-3,8(2H,m),3,65(1 H, m), 3,55 (4 H, m), 3,2 (1 H, m), 2,7-2,4 (6 H, m), 2,3-2,0 (6 H, m), 1,5-1,2 (10 H, m).

Preparación del compuesto 166

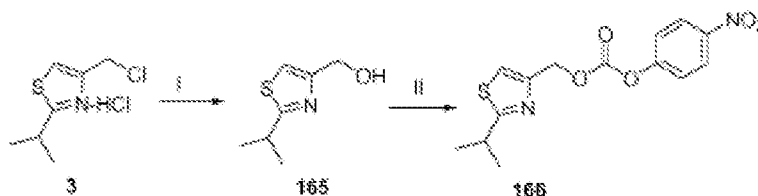
5

[0609]

Esquema 103

10

15



20

I. NaOH/H₂O; II. Carbonato de bis(4-nitrofenilo)/Et₃N

Compuesto 3

[0610] El compuesto **13** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

25

Compuesto 165

30

[0611] A una suspensión del compuesto **3** (2,65 g, 12,5 mmol) en agua (10 ml) se agregó hidróxido de sodio (1,5 g, 38 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 12 horas y se enfrió a 25 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (50% de EtOAc en hexanos) generó al compuesto **165** (810 mg).

Compuesto 166

35

[0612] A una solución del compuesto **165** (810 mg, 5,2 mmol) en DCM (12 mL) se agregó carbonato de bis(4-nitrofenilo) (1,73 g, 5,7 mmol), seguido por trietilamina (1,1 ml, 7,8 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó 2 veces con carbonato saturado de sodio, seguido por agua, y entonces salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (20% de EtOAc en hexanos) generó al compuesto **166** (1,4 g).

40

Preparación del ejemplo EC

[0613]

45

1073(130mg).m/z:763,3(M+H)⁺.¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,67 (1 H, br), 7,3-7,0 (11 H,m),6,22(1H,m),5,24(2H,s),5,16(2H,s), 5,10 (1 H, br), 4,28-4,10 (2 H, m), 3,8 (1 H, m), 3,6 (4 H, m), 3,32 (1 H, m), 2,9-2,6(4H,m),2,4-2,1(6H,m),1,8(2H, m), 1,6 (2 H, m), 1,4 (8 H, m).

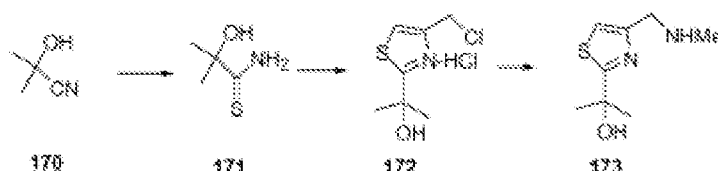
5 Preparación del compuesto 173

[0618]

Esquema 105

10

15



20 Compuesto 170

20

[0619] El compuesto **170** se obtuvo de Aldrich.

Compuesto 171

25

[0620] Se pasó a gas de sulfuro de hidrógeno a través de una solución del compuesto **170** (1,8 ml, 20 mmol) en piridina (100 ml) y en trietilamina (4,4 ml) durante 5 horas. Se purgó a la solución con nitrógeno durante 10 minutos, y los solventes se removieron. El residuo se co-evaporó 3 veces con 10 ml de alcohol etílico. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (10% de iPrOH en DCM) generó al compuesto **171** (2,0 g).

30 Compuesto 172

[0621] A una solución del compuesto **171** (2 g, 17 mmol) en acetona (30 ml) se agregó 1,3-dicloroacetona (2,1 g, 17 mmol), seguido por MgSO₄ (2,0 g, 17 mmol). La mezcla se expuso a reflujos durante 12 horas y se enfrió a 25 °C. La mezcla se filtró. La concentración generó al compuesto **172**. m/z: 191,9 (M+H)⁺.

35

Compuesto 173

[0622] A una solución de un 40% de metilamina en agua (36 ml) se agregó una solución del compuesto **172** (17 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó durante una hora, y se concentró bajo presión reducida. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (10% de MeOH en DCM) genera al compuesto **173**. m/z: 187,0 (M+H)⁺.

40

Preparación del compuesto 177

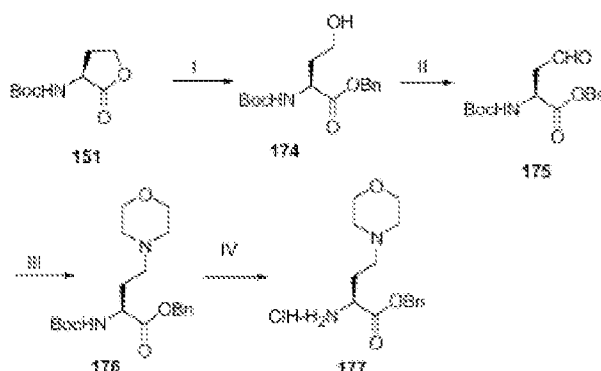
45 [0623]

Esquema 106

50

55

60



I. NaOH/EtOH/H₂O; b. BnBr/DMF; II. SO₃-piridina;
III. morfolina/NaBH(Oac)₃/HOAc; IV. HCl

Compuesto 174

[0624] A una solución del compuesto **151** (10,5 g, 50 mmol) en alcohol etílico (160 ml) se agregó una solución de hidróxido de sodio (2,1 g, 52,5 mmol, 30 ml). La mezcla se agitó durante una hora, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo fue co-evaporado 3 veces con 200 mililitros de alcohol etílico. El sólido blanco se secó a 60 °C durante 2 horas bajo un vacío potente. A este sólido se agregó DMF (80 ml), seguido por bromuro de bencilo (7,3 ml, 61 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas en la oscuridad y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó 5 veces con agua después de eso con salmuera, y luego se secó sobre Na₂SO₄. La concentración generó al compuesto **174** (15 g).

Compuesto 175

[0625] El compuesto **175** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo DV, excepto que se utilizó al compuesto **174** en vez de al ejemplo DU(c).

Compuesto 176

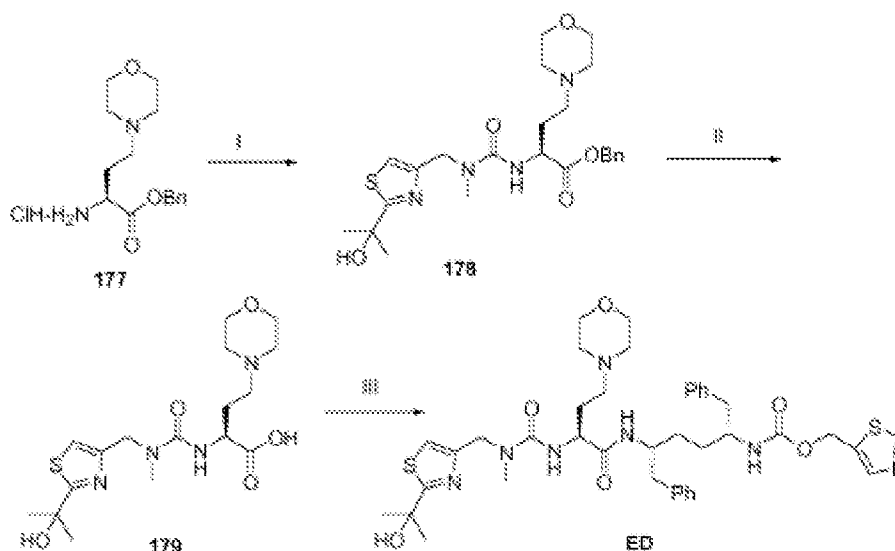
[0626] El compuesto **176** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **148a**, excepto que se utilizó al compuesto **175** y a morfolina en vez del compuesto **60** y a 1-acetilpiperacina.

Compuesto 177

[0627] El compuesto **177** (3,4 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **176** en vez de al compuesto **139a**. m/z: 279,1 (M+H)⁺.

Preparación del ejemplo ED

[0628]

Esquema 107

I. a. CDI/DIPEA; b. compd **173**; II. a. NaOH; b. HCl; III. compd **3**/EDC/HOBt

Compuesto 178

[0629] El compuesto **178** (300 miligramos) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo DM(a), excepto que se utilizaron a los compuestos **173** y **177** en vez de a los compuestos **140a** y **9**. m/z: 491,3 (M+H)⁺.

Compuesto 179

[0630] El compuesto **179** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **178** en vez de al compuesto **148a**.

Ejemplo ED

[0631] El ejemplo **ED** (370 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **179** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 792,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,98

(1H,s),7,83(1H,s), 7,20-7,08 (11 H, m), 5,20 (2 H, m), 4,55 (2 H, m), 4,3-4,0 (4 H, m), 3,75 (3 H, m), 3,4 (2 H, m), 3,2-3,0(4H,m),2,99(3 H, s), 2,70 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (10 H, m).

Preparación del ejemplo EE

5

[0632]

Esquema 108

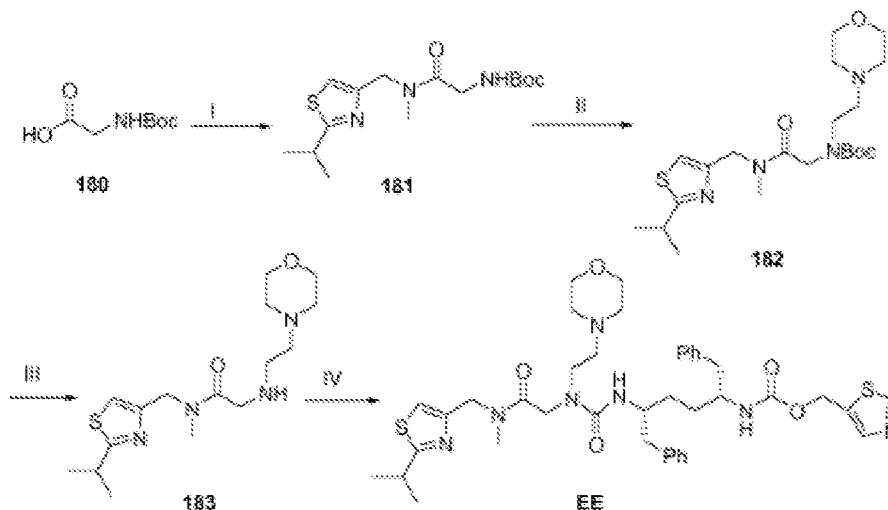
10

15

20

25

30



I. compd 9/EDC/HOBt; II. a. NaH/DMF; b. 2-morfolinaetilbromuro;
III. TFA/DCM; b. NaOH; IV. a. trifosgeno/DIPEA; b. compd 8/DIPEA

Compuesto 180

35

[0633] El compuesto **180** se compró de Aldrich.

Compuesto 181

40

[0634] El compuesto **181** (1,6 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizaron a los compuestos **180** y **9** en vez de a los compuestos **8** y **138a**. m/z: 327,9 (M+H)⁺.

Compuesto 182

45

[0635] A una suspensión de hidruro de sodio (52 mg, 60%, 1,3 mmol) en DMF (4 mL) se agregó una solución del compuesto **181** (327 mg, 1 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó durante 90 minutos, y se agregó en forma de gotas a una solución de bromuro de 2-morfolinaetil (212 mg, 1,1 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas, y se desactivó con agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 5 veces con agua y una vez con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Las fases orgánicas secadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna de destellos (0-10% de MeOH en DCM) para generar al compuesto **182** (267 miligramos). m/z: 441,1 (M+H)⁺.

50

Compuesto 183

55

[0636] El compuesto **183** (175 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **169**, excepto que se utilizó al compuesto **182** en vez de al compuesto 168. m/z: 341,2 (M+H)⁺.

Ejemplo EE

60

[0637] A una solución de trifosgeno (56 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 mL) a 0 °C se agregó una solución del compuesto **8** (210 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (194 µl) en DCM (1,8 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se agregó una solución del compuesto **183** (175 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (194 µl) en DCM (1 mL). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó 2 veces con carbonato saturado de sodio, una vez con agua, una vez con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Las fases orgánicas secadas se concentraron y se purificaron mediante una cromatografía de columna de destellos (15% de iPrOH en DCM) generando al ejemplo **EE** (150 mg). m/z: 776,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,21 (2 H, s), 4,6 (2

65

H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,75 (1 H, s), 3,47 (4 H, m), 3,3 (5 H, m), 3,06/2,94 (3 H, s), 2,7 (4 H, m), 2,30 (4 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m).

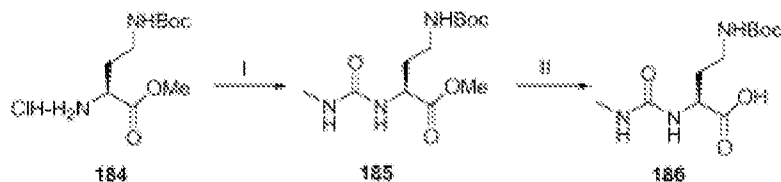
Preparación de los ejemplos EF-EH

5

[0638]

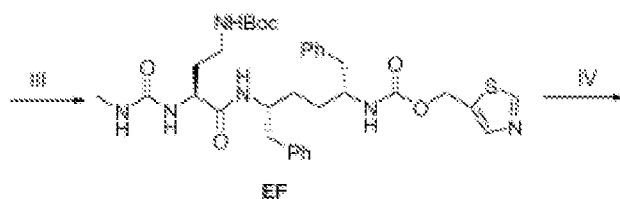
Esquema 109

10

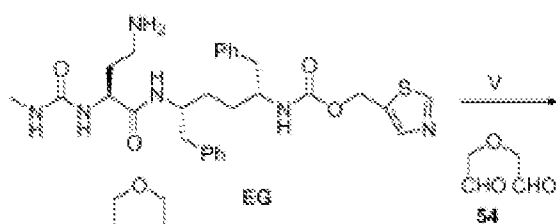


15

20

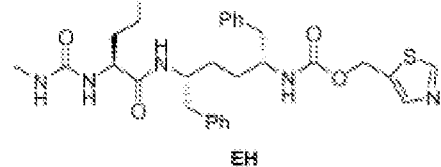


25



30

35



40

1. a. CDWDIPEA; b. MeNH₂; II. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
III. omg; BIEDC/HOBNDIPEA; IV. a. TFA/DCM; b. NaOH;
V. NaBH(OAc)₃/HOAc

45 Compuesto 184

[0639] El compuesto **184** se compró de Aldrich.

50 Compuesto 185

[0640] El compuesto **185** (291 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **184** y a metilaminas en vez de los compuestos **140a** y **9**. m/z: 289,9 (M+H)⁺.

55 Compuesto 186

[0641] El compuesto **186** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **185** en vez de al compuesto **143**. m/z: 275,9 (M+H)⁺.

60 Ejemplo EF

[0642] El ejemplo **EF** (102 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **186** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 667,1 (M+H)⁺.

Ejemplo EG

[0643] El ejemplo EG (144 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 169, excepto que se utilizó al ejemplo EF en vez de al compuesto 168. m/z: 567,2 (M+H)⁺.

Compuesto 54

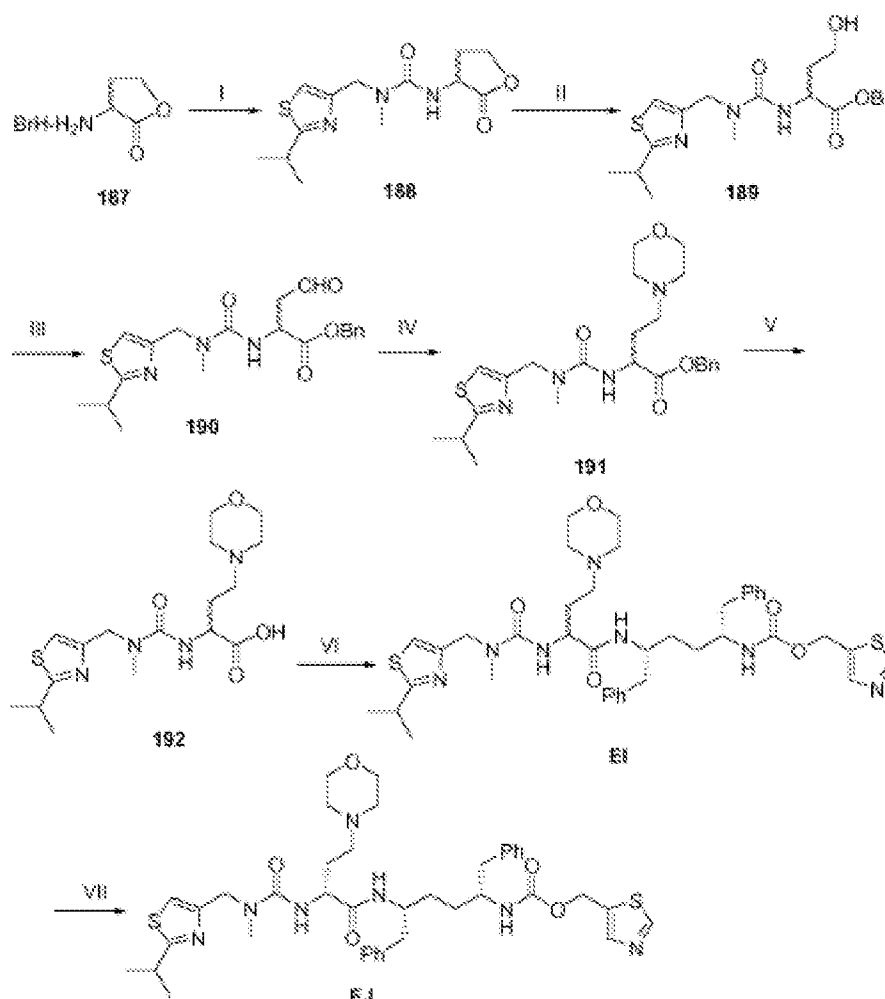
[0644] El compuesto 54 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

Ejemplo EH

[0645] El ejemplo EH (25 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 148a, excepto que se utilizaron al ejemplo EG y al compuesto 54 en vez de al compuesto 60 y a 1-acetilpiperacina. m/z: 637,3(M+H)⁺. ¹HNMR (CDCl₃) δ 9,00 (br s, 1H); 7,94 (br s, 1H); 7,72 (br s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 5,49 (m, 1H); 5,25(s,2H); 4,47(m,1H); 4,30 (m, 1H); 4,02 (br s, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,76 (m, 9H); 2,25-1,70 (m, 4H); 1,70-1,40 (m, 6H).

Preparación del ejemplo EI-ET

[0646]

Esquema 110

I. a. CDI/DIPEA; b. compd 9; II. a. NaOH/EtOH; b. BnBr/DMF; III. SO₃-piridina/Et₃N;
IV. morfolina/Na-BH(OAc)₃/AcOH/CH₃CN; V. a. NaOH/EtOH/H₂O; b. HCl;
VI. compd 8/EDC/HOBt/DIPEA; VII. Separación de columna quiral

Compuesto 187

[0647] El compuesto 187 se compró de Aldrich.

Compuesto 188

5 [0648] El compuesto **188** (897 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **187** en vez de al compuesto **140a**. m/z: 298,0 (M+H)⁺.

Compuesto 189

10 [0649] El compuesto **189** (1,24 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **174**, excepto que se utilizó al compuesto **188** en vez de al compuesto **151**. m/z: 406,1 (M+H)⁺.

Compuesto 190

15 [0650] El compuesto **190** (712 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DV**, excepto que se utilizó al compuesto **189** en vez de al ejemplo **DU(c)**. m/z: 40,4,0 (M+H)⁺.

Compuesto 191

20 [0651] El compuesto **191** (384 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó al compuesto **190** y a morfolina en vez del compuesto **60** y a 1-acetilpiperacina. m/z: 475,1 (M+H)⁺.

Compuesto 192

25 [0652] El compuesto **192** (900 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **191** en vez de al compuesto **148a**. m/z: 385,0 (M+H)⁺.

Ejemplo EI

30 [0653] El ejemplo **EI** (151 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **192** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 776,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,97 (1H,s), 7,82(1H,s), 7,3-7,1 (11 H, m), 5,2 (2 H, s), 4,5 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,59 (4 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,97(3H,s), 2,8-2,5 (4 H, m), 2,5-2,1 (6 H, m), 1,9-1,6 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

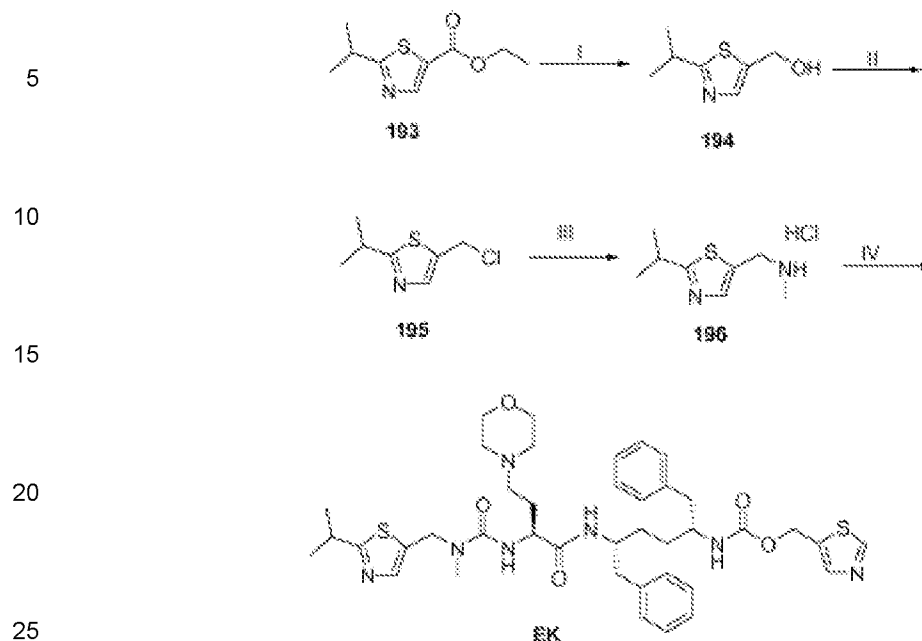
Ejemplo EJ

35 [0654] El ejemplo **EI** se purificó con HPLC (columna OD-H de células quirales de Chiral Technologies Inc, heptano/iPrOH = 70/30) para generar al ejemplo **EJ**. m/z: 776,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,75(m,1H); 7,40-7,00(m, 15H), 6,55 (br s, 1H); 5,92 (br s, 1H); 7,75 (d, 1H); 5,28, 5,19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4,70-4,37 (m,3H); 3,99(m,5H); 3,76 (br s, 1H); 3,65-3,30 (m, 3H); 2,97 (m, 5H); 2,90-2,60 (m, 7H); 2,28 (br s, 2H); 1,91 (br s, 2H); 1,6-1,3 (m, 12H).

Preparación del ejemplo EK

45 [0655]

Esquema 111



I. LiAlH_4 , THF; II. PCl_5 , tolueno; III. MeNH_2 en MeOH;
IV. a. CDI/DIPEA; b. compd 169

30 Compuesto 193

[0656] El compuesto **193** se sintetizó siguiendo el procedimiento de J. Med. Chem., 41(4), 1998, 602-617 (incorporado completamente para todo propósito a este documento mediante referencia).

35 Compuesto 194

[0657] El compuesto **193** (1,4 g, 7 mmol) se disolvió en THF anhídrido (7 ml) y se agregó en forma de gotas durante una hora a una solución de 1 M de LiAlH_4 en THF agitándose a 0 °C bajo gas de nitrógeno. A la mezcla de la reacción se le permitió entonces calentarse la temperatura del cuarto y se agitó durante una hora, en cuyo tiempo, el HPLC demostró que la región estaba completa. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó metano lentamente. Se agregó entonces a una solución acuosa de tartrato sódico de potasio. La solución orgánica se extrajo con acetato etílico y se secó entonces sobre sulfato sódico anhídrido y se concentró bajo presión reducida para generar al compuesto **194** (1 g, 91%), que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificaciones.

45 Compuesto 195

[0658] El compuesto **194** (1 g, 6,37 mmol) se disolvió en tolueno anhídrido (6 ml). A la solución resultante se le agregó PCl_5 (1,3 g, 6,37 mmol). Después de que la mezcla de la reacción se agitó durante una hora, la reacción estaba completa. Se agregó bicarbonato de sodio sólido a la mezcla de la reacción, la cual se diluyó con acetato etílico y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrido y se concentró bajo presión reducida para generar al compuesto **195** (0,91 g, 81%).

55 Compuesto 196

[0659] El compuesto **195** (0,91 g, 5,2 mmol) se disolvió en 2 M de metilamina en metanol (15 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 horas, y entonces se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en una solución diluida acuosa de HCl para generar a una solución con un pH de 2. La solución se lavó entonces con acetato etílico. La capa acuosa se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante un HPLC preparativo para generar al compuesto **196** (0,6 g, 56%).

60 Ejemplo EK

[0660] El ejemplo **EK** (14 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizaron a los compuestos **169** y **196** en vez de los compuestos **140a** y **9**. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (m, 10H), 5,21 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,79 (m, 1H),

3,64(m,4H),3,25(m,1H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 2,23-2,40 (m, 6H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,36 (d, J=6,9 Hz,6H).Espectro de masa(*m/e*): (M+H)⁺ 776,3, (M-H)⁻ 773,9.

Preparación del ejemplo EL

5

[0661]

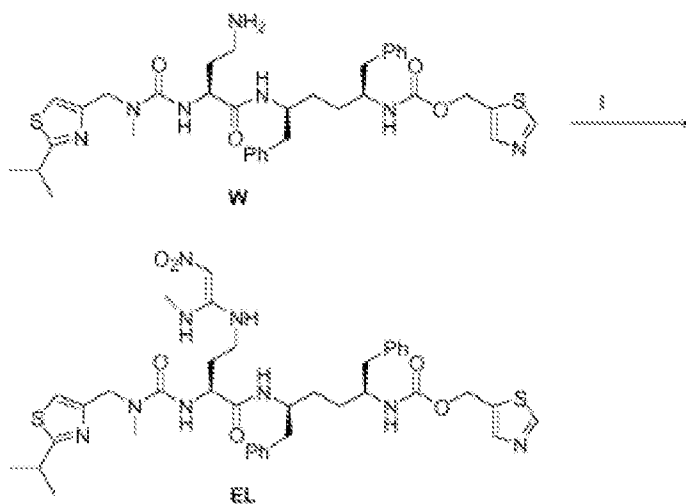
Esquema 112

10

15

20

25



I. a. 1,1-bis(metiltilio)-2-nitroetileno/DMF; b. MeNH₂/MeOH

30

Ejemplo EL

35

40

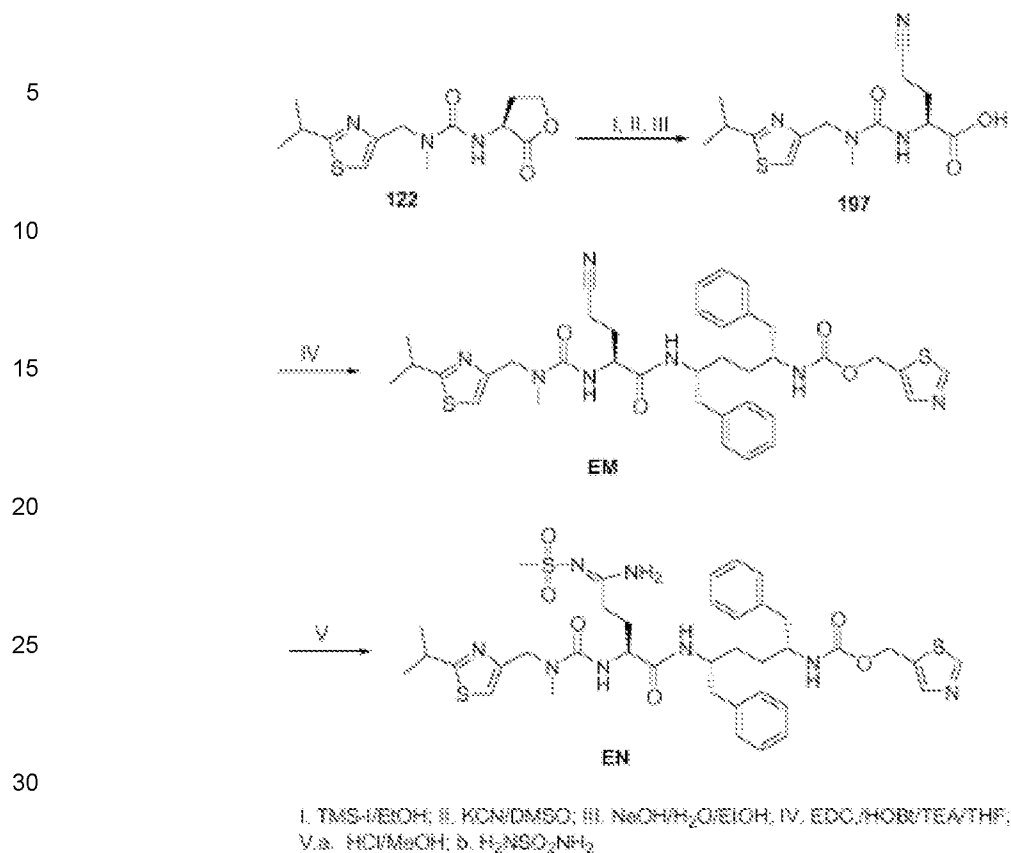
[0662] El ejemplo W (71 mg, 0,1 mmol) y 1,1-bis(metiltilio)-2-nitroetileno (17 mg, 0,1 mmol) se disolvieron en DMF anhídrido (2 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura del cuarto durante 90 minutos, seguido por otras 16 horas a 40 °C. Un 10% adicional de 1,1-bis(metiltilio)-2-nitroetileno se agregó y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas. Se agregó una solución de 2 M de metilamina en metanol (1,2 ml, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se diluyó con acetato etílico y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice de destellos (3-10% de MeOH en DCM). Una purificación final con un HPLC preparativo de fase reversa de C₁₈- generó al ejemplo EL (55 mg, 68%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,66 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 9H), 2,63 (m, 3H), 1,60-1,43 (m, 6H), 1,33 (d, J=7,2 Hz, 6H). Espectro de Masa (*m/e*): (M+H)⁺ 806,3, (M-H)⁻ 804,1.

45

Preparación de los ejemplos EM-EN

[0663]

Esquema 113

35 Compuesto 197

[0664] El compuesto **122** (460 mg, 1,5 mmol) se disolvió en DCM anhídrido. A la solución resultante se le agregó EtOH (540 microlitros, 9,28 mmol), seguido por TMS-I (663 μ l, 4,6 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó durante 2 horas a la temperatura del cuarto. Se agregó TMS-I adicional (200 μ l) y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en otra porción de EtOH. El aceite resultante se disolvió en DMSO anhídrido (5 ml). Se agregó KCN y la mezcla resultante se agitó a la temperatura del cuarto durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía de columna de gel sílice de destellos (EtOAc). El producto (260 mg, 0,74 mmol) se disolvió en una solución de EtOH y se agitó en un baño de agua helada. Se disolvió a NaOH (33 mg, 0,82 mmol) en agua y se agregó a la solución de EtOH en porciones. La mezcla de la reacción se acidificó con un 10% de ácido cítrico hasta un pH de 2-3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida. El compuesto resultante **197** (228 mg, 47%) se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones.

Ejemplo EM

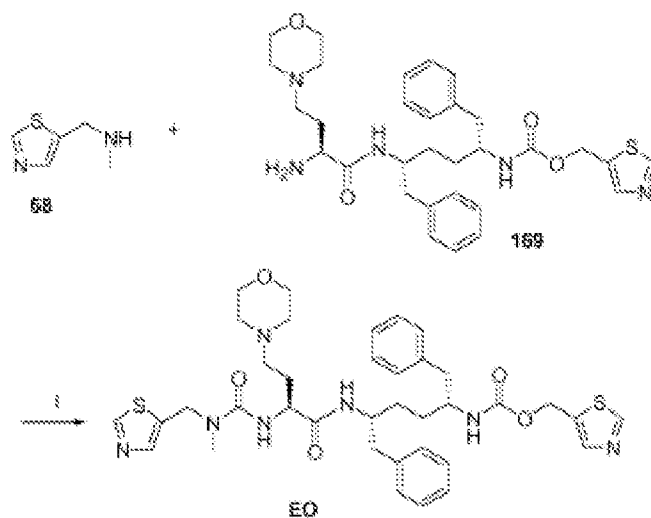
[0665] El compuesto **197** (228 mg, 0,7 mmol) se disolvió en THF anhídrido (5 ml). Se agregó EDC (202 mg, 1,05 mmol) y HOBt (162 mg, 1,05 mmol) a la solución y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El compuesto **8** (214 mg, 0,7 mmol) se agregó a la mezcla de la reacción junto con DMF anhídrido (3 ml) y TEA (294 μ l, 2,11 mmol). La mezcla se agitó durante 90 minutos, luego se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía de columna de gel sílice de destellos (0-10% de MeOH en DCM). Una purificación final con HPLC preparativo de fase en reversa de C₁₈ - genero al ejemplo **EM** (291 mg, 58%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,17 (m, 10H), 5,22 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,38 (d, J=7,2 Hz, 6H). Espectro de masa (*m/e*): (M+H)⁺ 716,2, (M-H)⁻ 713,9.

Ejemplo EN

[0666] El ejemplo EM (120 mg, 0,168 mmol) se disolvió en MeOH anhídrido (5 ml) y se concentró bajo presión reducida. Este proceso se repitió 2 veces con porciones frescas de MeOH. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL) y se agitó en un baño de hielo bajo gas de nitrógeno. El gas de HCl se burbujeó adentro de la solución de MeOH durante 5-10 minutos para saturar a la solución. El matraz de la reacción se selló y la mezcla de la reacción se agitó a 0 °C durante 8 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida a la temperatura del cuarto. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó 2 veces con un 10% de una solución acuosa de carbonato de sodio, seguido por una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol de 2-metoxi (5 ml). Se agregaron sulfamidas (161 mg, 1,68 mmol) a la solución, la cual se agitó a 80 °C durante 8 horas y luego a la temperatura del cuarto durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó con una cromatografía de columna de gel sílice de destellos (0-10% de MeOH en DCM). Una purificación final con un HPLC preparativo de fase en reversa de C₁₈- genero al ejemplo EN (16 mg, 12%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,82 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,68 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,35 (d, J=7,2 Hz, 6H). Espectro de masa (*m/e*): (M+H)⁺ 812,1, (M-H)⁻ 810,0.

Preparación del ejemplo EO

[0667]

Esquema 114

l. a. compd 169/CDI/DIPEA; b. compd 68

Compuesto 68

[0668] El compuesto 68 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

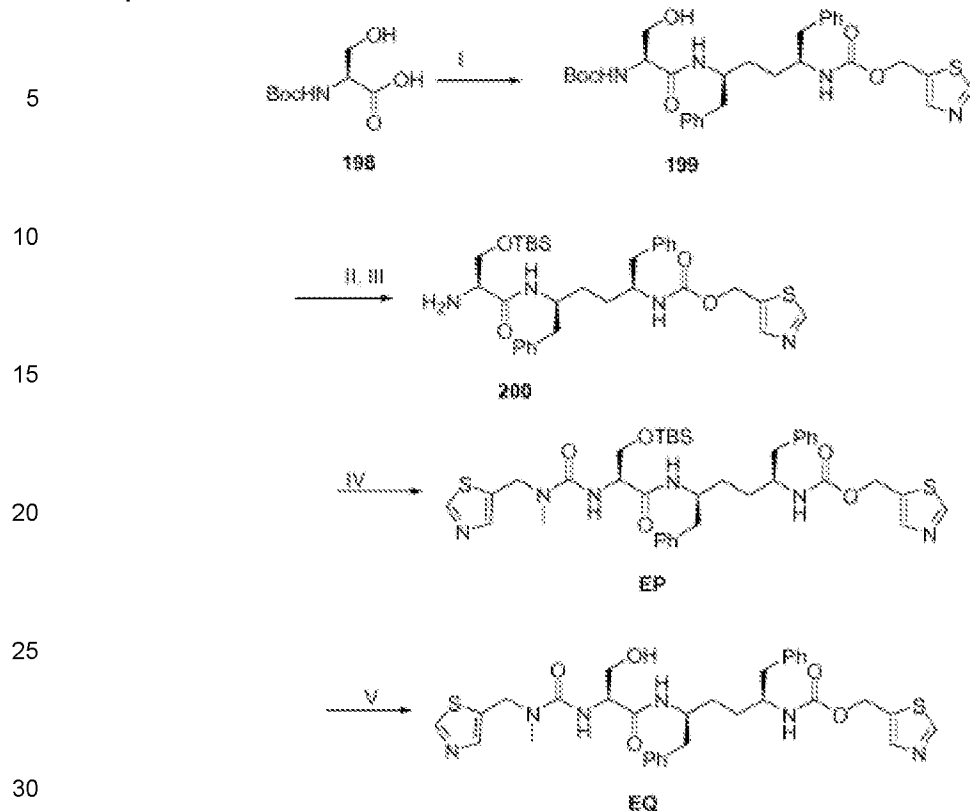
Ejemplo EO

[0669] El ejemplo EO (39 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo DM(a), excepto que se utilizó al compuesto 68 y al compuesto 169 en vez de a los compuestos 140a y 9. ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,98(s,1H),8,93(s,1H),7,82 (s, 2H), 7,19 (m, 10H), 5,21 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,77 (m, 1H),3,64(m,4H),2,93(s,3H), 2,74 (m, 4H), 2,38-2,28 (m, 6H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 4H). Espectro de Masa (*m/e*): (M+H)⁺ 734,3, (M-H)⁻ 731,9.

Preparación del ejemplo EP-EQ

[0670]

Esquema 115



I. compd 46/EDC/HOBt/DIPEA; II. HCl/dioxano; III. TBSCl/piridina;
IV. a. CDI/DIPEA; b. compd 68; V. HCl/dioxano

Compuesto 198

[0671] El compuesto **198** se obtuvo de Aldrich.

Compuesto 199

[0672] El compuesto **198** (205 mg, 1 mmol) se mezcló con el compuesto **46** (446 mg, 1 mmol) y HOBt (230 mg, 1,5 mmol) en DMF anhídrido (5 ml). Se agregó entonces a EDC (230 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó DIPEA (348 μ l, 2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, se diluyó entonces con EtOAc, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante una cromatografía de columna de gel sílice de destellos (0-100% de EtOAc en DCM) para generar al compuesto **199** (345 mg, 58% si).

Compuesto 200

[0673] El compuesto **199** (345 mg, 0,58 mmol) se disolvió en un monto pequeño de MeOH. Se agregó una solución de 4 N de HCl en dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante una hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM anhídrido (10 ml). Se agregó piridina (163 μ l, 2 mmol) y cloruro de t-butilmetilsililo (166 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 horas. Se agregó más piridina (163 μ l) y TBS-Cl (60 mg). La mezcla resultante se agitó durante otras 24 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y en una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante una cromatografía de columna de gel sílice de destellos (0-5% de MeOH en DCM) para generar al compuesto **200** (248 mg, 69% si).

Ejemplo EP

[0674] El ejemplo EP se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo DM(a), excepto que se utilizó a los compuestos 200 y 68 en vez de a los compuestos 140a y 9.

Ejemplo EQ

[0675] Al ejemplo EP se agregó 4 N de HCl en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó durante una hora y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con carbonato saturado acuoso de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y entonces se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de columna de destellos (10% de iPrOH en DCM) para generar al ejemplo EQ (35 mg). ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,97(s, 1H), 8,89(s, 1H), 7,81(s, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,19 (m, 10H), 6,92 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,22(m, 1H), 4,13(m, 1H), 3,78(m, 1H), 3,56 (d, J=5,4Hz, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 1,45 (m, 4H). Espectro de Masa (m/e): (M+H)⁺ 651,2, (MH)⁻ 648,8.

Determinaciones IC₅₀ para el citocromo de hígado humano P450Materiales y métodos generales

[0676] Una fracción agrupada microsómica hepática humana (n ≥ 15 donantes) se obtuvo de BD-Gentest (Woburn, MA) que también suministró a hidroxi-terfenadina, 4'-hidroxiclofenac y al sistema regenerador NADPH. Se preparó a ritonavir a partir de la solución oral comercial Norvir® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Otros reactivos provinieron de Sigma-Aldrich (St.Louis, MO) e incluyeron a terfenadina, fexofenadina, BRL 15572, diclofenac y al ácido mefenámico.

[0677] Las incubaciones se realizaron por duplicado en 50 mM de un amortiguador de fosfatos de potasio, pH 7,4 con el sistema regenerador NADPH utilizado tal como se describe por el fabricante. Las concentraciones proteínicas microsómicas finales se determinaron previamente que estaban dentro del rango lineal y resultaron en menos del 20% del consumo del sustrato durante el transcurso de la incubación. Las concentraciones finales utilizadas del sustrato fueron iguales a los valores aparentes de Km para las actividades determinadas bajo las mismas condiciones. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, y la concentración final de DMSO, provenientes del sustrato y de los portadores inhibidores, fue del 1% (volumen/volumen). Las incubaciones se realizaron a 37 °C agitándose y se iniciaron mediante la adición del sustrato. Las porciones se removieron entonces a 0, 7 y 15 minutos. Las muestras se desactivaron mediante el tratamiento con una mezcla de acetonitrilo, ácido fórmico, agua (94,8%/0,2%/5%, volumen/volumen/volumen) que contenía al estándar interno. La proteína precipitada se removió mediante centrifugación a 3000 revoluciones por minuto durante 10 minutos y las porciones de sobrenadante se expusieron entonces a un análisis LC-MS.

[0678] El sistema LC-MS consistió de un UPLC Waters Acquity, con un administrador de solventes binarios y un organizador de muestras refrigeradas (8 °C) y un administrador de muestras, que interactúa con un espectrómetro de masa de tándem Micromass Quattro Premier que opera en una modalidad de ionización de electro aerosol. La columna fue una Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ de 2,1 × 50 mm, y un tamaño de poros de 1,7 μm. Las fases móviles consistieron de mezclas de acetonitrilo, ácido fórmico y agua, la composición para la fase móvil A fue de 1%/0,2%/98,8% (volumen/volumen/volumen) y aquella para la fase móvil B fue de 94,8%/0,2%/5%/(volumen/volumen/volumen). Los volúmenes de inyección fueron de 5 μl y el caudal fue de 0,8 ml/minuto. Las concentraciones de los metabolitos se determinaron mediante referencias a curvas estándar generadas con analitos auténticos bajo las mismas condiciones que las incubaciones.

[0679] Los valores IC₅₀ (la concentración del inhibidor que reduce a la actividad CYP3A por un 50%) se calcularon mediante regresiones no lineales utilizando el software GraphPad Prism 4,0 y un modelo sigmoide.

Ensayo de inhibición de CYP3A

[0680] Las potencias de los compuestos en su calidad de inhibidores de citocromos hepáticos humanos P450 de la subfamilia CYP3A (CYP3A4 específicamente) se evaluaron utilizando oxidasas de terfenadina, una actividad selectiva de CYP3A bien caracterizada descrita en Ling, K.-H.J., et al Drug (Medicamentos) Metab. Dispos. 23, 631-636, (1995) y Jurima-Romet, et al Drug (Medicamentos) Metab. Discos. 22, 849-857, (1994). Las concentraciones finales de las proteínas microsómicas y de los sustratos de terfenadinas fueron de 0,25 mg/mililitro y de 3 μM, respectivamente. Las reacciones metabólicas finalizaron mediante el tratamiento de 7 volúmenes de soluciones de desactivación que contenían a 0,1 μM de BRL 15572 como un estándar interno. 8 volúmenes adicionales de agua se agregaron antes de la centrifugación y las porciones de sobrenadante se removieron para su análisis.

[0681] Para el análisis LC-MS, se logró una elusión mediante una serie de gradiente lineales que empezaron en el 20% de B y se mantuvieron durante 0,1 minutos, y luego se incrementaron al 80% de B sobre 1,5 minutos, manteniéndose durante 0,4 minutos y luego regresando a las condiciones iniciales durante 0,05 minutos. Al sistema se le permitió re-equilibrarse durante por lo menos 0,25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masa se operó en una modalidad de iones positivos y el siguiente precursor ([M+H]⁺) las parejas de productos iónicos se monitorearon y se cuantificaron utilizando el software MassLynx 4,0 (SP4, 525): hidroxi-terfenadina 488,7/452,4,

fexofenadina 502,7/466,4 y BRL 15572 407,5/209,1. La actividad de las oxidasas de terfenadina se determinó a partir de la suma de los metabolitos hidroxiterfenadina y carboxiterfenadinas (fexofenadinas).

Ensayo de inhibición de CYP2C9

[0682] Las potencias de los compuestos en calidad de inhibidores de CYP2C9 hepáticos humanos se evaluaron utilizando diclofenaco 4'-hidroxilasa, una actividad específica para esta enzima, tal como se describió en Leeman, T., et al Life Sci. 52, 29-34, (1992). Las concentraciones finales de proteínas microsomales y de sustratos de diclofenaco fueron de 0,08 mg/mililitro y de 4 μ M, respectivamente. Las reacciones metabólicas finalizaron mediante el tratamiento con 3 volúmenes de una solución de desactivación que contenía a 1 μ M de ácido mefenámico como una norma interna. Después de la centrifugación, se agregaron 4 volúmenes adicionales de agua. Porciones de sobrenadantes se expusieron a un análisis LC-MS.

[0683] Para un análisis LC-MS, se logró una elución cromatográfica mediante una serie de gradientes lineales que empezaron en un 20% de B y se mantuvieron durante 0,3 minutos, luego se incrementaron a un 99% de B en el transcurso de 1,2 minutos, manteniéndose durante 0,5 minutos y luego regresando a las condiciones iniciales durante 0,25 minutos. Al sistema se le permitió re-equilibrarse durante por lo menos 0,25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masa funcionó en una modalidad de iones negativos y el siguiente precursor ([M-H]⁻)/pares de productos iónicos se monitorearon y se cuantificaron: 4'-hidroxidiclofenaco 312,4/294,2 y ácido mefenámico 242,4/224,2.

Ensayo biológico utilizado para la caracterización de los inhibidores de las Proteasas del VIH

Ensayo enzimático de proteasa del VIH-1 (K_i)

[0684] El ensayo se basa en la detección fluorimétrica de la división de sustratos de hexapéptidos sintéticos por parte de las proteasas de VIH-1 en un amortiguador definido de reacciones tal como se describió inicialmente por M.V. Toth y G.R. Marshall, Int. J. Peptide Protein (Proteínas de Péptidos) Res. 36, 544 (1990) (que se incorpora por completo para todo propósito a este documento mediante referencia).

[0685] El ensayo utilizó a (2-aminobenzil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y la proteasa recombinante de VIH-1 se expresó en el E. Colli como la enzima. Ambos de los reactivos fueron facilitados por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992). El amortiguador para esta reacción fue 100 mM de acetato de amonio, pH 5,3, 1 M de cloruro de sodio, 1 mM de ácido etilendiaminotetraacético, 1 mM de ditioitrol y un 10% de dimetilsulfóxido.

[0686] Para determinar la constante de inhibición K_i, una serie de soluciones se prepararon que contenían un monto idéntico de la enzima (1 a 2,5 nM) y el inhibidor que se está probando con diferentes concentraciones en el amortiguador de la acción. La solución se transfirió subsiguientemente a una placa blanca de 96 pozos (190 μ l cada una) y se incubó previamente durante 15 minutos a 37 °C. El sustrato se solubilizó en un 100% de dimetilsulfóxido con una concentración de 800 μ M y se agregaron 10 μ l un sustrato de 800 μ M a cada pozo para alcanzar una concentración final del sustrato de 40 μ M. La cinética de la reacción en tiempo real se midió a 37 °C utilizando un fluorímetro de placas de 96 pozos Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a λ (Ex) = 330 nm y a λ (Em) 420 nm. Se determinaron las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones inhibitoras y el valor K_i (en unidades de concentración picomolares) se calcularon utilizando el programa EnzFitter (Biosoft, Cambridge, Reino Unido) de acuerdo a un algoritmo para la inhibición competitiva de enlace ajustado descrito por Ermolieff J., Lin X., y Tang J., Biochemistry (Bioquímica) 36, 12364 (1997).

Ensayo enzimático de proteasa de VIH-1 (IC₅₀)

[0687] En cuanto al ensayo K_i, que se acaba de mencionar, el ensayo IC₅₀ se basa en la detección fluorimétrica de la división de sustratos de hexapéptidos sintéticos mediante proteasas de VIH-1 en un amortiguador definido de reacción tal como se describió inicialmente por M.V. Toth y G.R. Marshall, Int. J. Peptide Protein (Proteínas de Péptidos) Res. 36, 544 (1990).

[0688] El ensayo utilizó a (2-aminobenzil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y a la proteasa recombinante de VIH-1 expresada en E. Colli como la enzima. Ambos de los reactivos los facilitó Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. nos. H-2992 y H-9040, respectivamente). El amortiguador para esta reacción fue 100 mM de acetato de amonio, pH 5,5, 1 M de cloruro de sodio, 1 mM de ácido etilendiaminotetraacético, y 1 mM de ditioitrol, y un 10% de dimetilsulfóxido.

[0689] Para determinar el valor IC₅₀, se transfirieron 170 μ l del amortiguador de reacción a los pozos de una placa blanca de micro titulación de 96 pozos. Se preparó una serie de diluciones triples en DMSO del inhibidor que se examinó, y se transfirieron 10 μ l de las diluciones resultantes a los pozos de la placa de micro titulación. Se agregaron a cada pozo de la placa de 96 pozos a 10 μ l de una solución de 20-50 nM de enzimas almacenadas en el amortiguador de reacción para facilitar una concentración enzimática final de 1-2,5 nM. Las placas se incubaron previamente durante

10 minutos a 37 °C. El sustrato se solubilizó en un 100% de dimetilsulfóxido con una concentración de 400 µM y se agregaron 10 µl del sustrato de 400 µM a cada pozo para alcanzar una concentración final del sustrato de 20 µM. La cinética de la reacción en tiempo real se midió utilizando al fluorímetro de placas de 96 pozos Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con A(Ex) = 330 nm y λ(Em) = 420 nm. Se determinaron las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidores y se calculó el valor IC₅₀ (en unidades nanomolares de concentración) utilizando el software GraphPad Prism™ para delinear a curvas de regresión no lineal.

Ensayo de cultivos celulares anti-VIH-1 (EC50)

[0690] El ensayo se basó en la cuantificación del efecto citopático asociado al VIH-1 mediante una detección clorimétrica de la viabilidad de las células infectadas con el virus en la presencia o en la ausencia de los inhibidores examinados. La muerte celular inducida por el VIH-1 se determinó utilizando el sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) que se convierte únicamente por células intactas en un producto con características de absorción específicas tal como lo describen Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer (Cáncer) Inst. 81, 577 (1989) (que se incorpora completamente para todo propósito a este documento por referencia).

[0691] Las células MT2 (programa de reactivos de VIH de NIH, Cat # 237) mantenidas en el medio RPMI-1640 suplementado con un 5% de suero bovino fetal y antibióticos se infectaron con la cepa IIB de VIH de tipo silvestre (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) durante 3 horas a 37 °C utilizando el inóculo del virus correspondiente a una multiplicidad de infecciones = 0,01. Las células infectadas en el medio de cultivo se distribuyeron a una placa de 96 pozos (20.000 células en 100 microlitros/pozo), y se incubaron en la presencia de un conjunto de soluciones se contenían 5 veces las diluciones seriales del inhibidor examinado (100 microlitros/pozo) durante 5 días a 37 °C. Las muestras con células infectadas no tratadas y células de control infectadas por el ensayo también se distribuyeron en la placa de 96 pozos y se incubaron bajo las mismas condiciones.

[0692] Para determinar la actividad antiviral de los inhibidores examinados, una solución del sustrato XTT (6 ml por cada placa del ensayo) a una concentración de 2 mg/mililitro en una sustancia salina amortiguada con fosfato pH 7,4 se calentó en un baño de agua durante 5 minutos a 55 °C antes de que 50 µl del metasulfato de N-metilfazonio (5 µg/mililitros) se agregaran por cada 6 ml de la solución XTT. Después de remover a 100 microlitros del medio de cada pozo en la placa del ensayo, se agregaron 100 µl de la solución del sustrato XTT a cada pozo. Las células y la solución XTT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 minutos en una incubadora de CO₂. Se agregaron 20 µl de un 2% de Tritón X-100 a cada pozo para desactivar al virus. La viabilidad, tal como la determinó el monto de metabolitos XTT producidos, se cuantificó en una forma espectrofotométrica mediante la absorción a 450 nm (sustrayendo la absorción del entorno a 650 nm). La información del ensayo se expresó como la absorción porcentual en relación al control no tratado y el 50% de la concentración efectiva (EC₅₀ – effective concentration) se calculó como la concentración del compuesto que ejerció un incremento en el porcentaje de la producción de metabolitos XTT en células infectadas tratadas por el compuesto en relación al 50% de aquellas producidas por células que no fueron infectadas y que no contenían al compuesto.

Ensayo de los cultivos celulares anti-VIH-1 (EC50) en la presencia de un 40% de suero humano o de proteínas séricas humanas

[0693] Este ensayo es casi idéntico al ensayo de cultivos celulares anti-VIH-1 descrito anteriormente, excepto que la infección se realizó en la presencia o en la ausencia de un 40% de suero humano (de tipo Cambrex 14-498E masculino AB) o de proteínas séricas humanas (glicoproteínas de α-ácido humano, Sigma G-9885; Albumina Sérica Humana, Sigma A1653, 96-99%) con una concentración fisiológica. La muerte celular inducida por el VIH-1 se determinó tal como se describió anteriormente, excepto que las células infectadas distribuidas en la placa de 96 pozos se incubaron en un 80% de suero humano (concentración de 2X) o en 2 mg/mililitro de glicoproteínas de α-ácido humano + 70 mg/mililitro de HSA (concentración de 2X) en vez de en el medio de cultivo.

Ensayo de la citotoxicidad de cultivos celulares (CC₅₀)

[0694] El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos examinados utilizando el sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) tal como lo describieron Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer (Cáncer) Inst. 81, 577 (1989). Este ensayo es casi idéntico al ensayo descrito previamente (Anti-HIV-1 Cell Culture Assay - Ensayo de Cultivos Celulares Anti-VIH-1), excepto que las células no estaban infectadas. La muerte celular inducida por el compuesto (o la reducción de crecimiento) se determinó tal como se describió previamente.

[0695] Las células MT-2 mantenidas en el medio RPMI-1640 suplementado con un 5% de suero bovino fetal y antibióticos se distribuyeron en una placa de 96 pozos (20.000 células en 100 microlitros/pozo) y se incubaron en la presencia o en la ausencia de 5 veces las diluciones en serie del inhibidor examinado (100 µl/pozo) durante 5 días a 37 °C. Los controles incluyeron a células no tratadas infectadas y a células infectadas protegidas por 1 µM de P4405 (Podophyllotoxin, Sigma Cat # P4405).

5 [0696] Para determinar la citotoxicidad, una solución XTT (6 µl por cada placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/mililitro en una sustancia salina amortiguada con fosfato pH 7,4 se calentó en la oscuridad con un baño de agua durante 5 minutos a 55 °C antes de que se agreguen 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/mililitros) por cada 6 ml de la solución XTT. Después de remover 100 µl del medio de cada pozo en la placa del ensayo, se agregaron 100 µl de la solución del sustrato XTT a cada pozo. Las células y la solución XTT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 minutos en una incubadora de CO₂. Para desactivar al virus, se agregaron a cada pozo 20 µl de un 2% de Tritón X-100. La viabilidad, tal como lo determinó el monto de metabolitos XTT producidos, se cuantificó espectrofotométricamente mediante una absorción a 450 nm (sustrayendo la absorción del entorno 650 nm). La información del ensayo se expresa como la absorción porcentual en relación al control no tratado, y el 50% de concentración de citotoxicidad (EC₅₀) se calculó como la concentración del compuesto que ejerció un incremento en el porcentaje de crecimiento celular en las células tratadas con el compuesto en relación a un 50% del crecimiento celular facilitado por las células no infectadas que no tenían al compuesto.

15 [0697] La información experimental basada en los ejemplos representativos A-EQ demuestra que los compuestos de la fórmula (IV) de este invento pueden tener una actividad de inhibición de CYP450 3A4 en un rango representado por un IC₅₀ que varía desde alrededor de 100 nM a alrededor de 10.000 nM.

20 [0698] La información experimental que se basa en los ejemplos representativos A-EQ demuestran que los compuestos de la fórmula (IV) de este invento pueden tener una actividad de inhibición de proteasa en un rango representado por el EC₅₀ del VIH que varía desde alrededor de 140 nM a más de alrededor de 30.000 nM.

25 [0699] La información experimental que se basa en los ejemplos representativos P, S y T tiene una actividad inhibidora de CYP450 3A4 en un rango representado por un IC₅₀ que varía desde alrededor de 80-150 nM, una actividad inhibidora CYP450 2C9 en un rango representado por un IC₅₀ que varía desde alrededor de 1000-10.000 nM, y una actividad inhibidora de proteasas en un rango representado por una EC₅₀ de VIH superior alrededor de los 30.000 nM.

REIVINDICACIONES

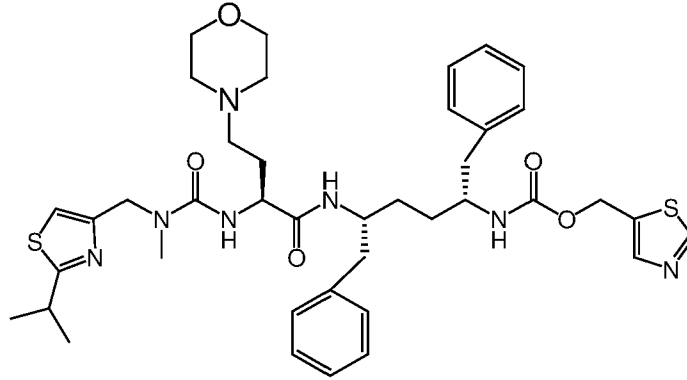
1. Una composición farmacéutica que comprende al compuesto de la fórmula IIBb:

5

10

15

20



(IIBb)

o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o un solvato del mismo, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un agente terapéutico adicional.

25

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un agente terapéutico adicional es metabolizado por el citocromo P450 monooxigenasa.