



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 328 589**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05723594 .7**

(96) Fecha de presentación : **24.02.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1737821**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

(54) Título: **Compuestos de la prolina 3,4(ciclopentil) fusionados como inhibidores de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C.**

(30) Prioridad: **27.02.2004 US 548655 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2009

(73) Titular/es: **Schering Corporation**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US

(72) Inventor/es: **Njoroge, F., George;**
Venkatraman, Srikanth;
Arasappan, Ashok;
Velazquez, Francisco y
Girijavallabhan, Viyyoor, M.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de la prolina 3,4(ciclopentil) fusionados como inhibidores de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C.

La presente invención se refiere a inhibidores de proteasa del virus de la hepatitis C ("VHC") novedosos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de tales inhibidores, métodos para preparar tales inhibidores y métodos para fabricar medicamentos utilizando tales inhibidores para el tratamiento de la hepatitis C y trastornos relacionados. Esta invención describe adicionalmente compuestos novedosos que contienen radicales P2 bicíclicos como inhibidores de la serina proteasa NS3/NS4a de VHC. Esta solicitud reclama la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos con el Número de Serie 60/548.655 presentada el 27 de Febrero de 2004.

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus con ARN monocatenario de sentido (+) que ha sido implicado como agente causal principal de la hepatitis no A, no B (HNANB), particularmente HNANB asociada a la sangre (HNANB-AS) (véanse, la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Núm. WO 89/04669 y la Publicación de la Solicitud de Patente Europea Núm. EP 381 216). La HNANB se debe distinguir de otros tipos de enfermedades hepáticas inducidas por virus, tales como el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis delta (VHD), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB), así como de otras formas de enfermedades hepáticas tales como el alcoholismo y la cirrosis biliar primaria.

Recientemente, se ha identificado, clonado y expresado una proteasa de VHC necesaria para el procesamiento de polipéptidos y la replicación viral. (Véase, p. ej., la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.712.145). Esta poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos contiene, desde el extremo amino al extremo carboxi, una proteína de la nucleocápside (C), las proteínas de la envoltura (E1 y E2) y varias proteínas no estructurales (NS1, 2, 3, 4a, 5a y 5b). NS3 es una proteína de aproximadamente 68 kda, codificada por aproximadamente 1893 nucleótidos del genoma de VHC, y tiene dos dominios distintos: (a) un dominio serina proteasa que consiste en aproximadamente 200 de los aminoácidos N-terminales; y (b) un dominio ATPasa dependiente de ARN en el extremo C de la proteína. Se considera que la proteasa NS3 es un miembro de la familia de la quimotripsina debido a similitudes en la secuencia proteica, la estructura tridimensional global y el mecanismo de catálisis. Otras enzimas de tipo quimotripsina son la elastasa, el factor Xa, la trombina, la tripsina, la plasmina, la uroquinasa, el tPA y el PSA. La serina proteasa NS3 de VHC es responsable de la proteólisis del polipéptido (poliproteína) en los empalmes NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b y de este modo es responsable de la generación de cuatro proteínas virales durante la replicación viral. Esto ha hecho de la serina proteasa NS3 de VHC una diana atractiva para la quimioterapia antiviral. Los compuestos de la invención pueden inhibir tal proteasa. También pueden modular el procesamiento del polipéptido del virus de la hepatitis C (VHC).

Se ha determinado que la proteína NS4a, un polipéptido de aproximadamente 6 kda, es un cofactor para la actividad de la serina proteasa de NS3, la autoescisión del empalme NS3/NS4a por la serina proteasa NS3/NS4a se produce intramolecularmente (es decir, *cis*) mientras que los otros sitios de escisión se procesan intermolecularmente (es decir, *trans*).

El análisis de los sitios de escisión naturales para la proteasa de VHC revelaron la presencia de cisteína en P1 y serina en P1' y que estos residuos se conservan estrictamente en los empalmes NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b. El empalme NS3/NS4a contiene una treonina en P1 y una serina en P1'. Se postula que la sustitución Cis→Thr en NS3/NS4a cuenta con el requerimiento de un procesamiento *cis* en lugar de *trans* en este empalme. Véanse, p. ej., Pizzi *et al.* (1994) Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 91:888-892, Failla *et al.* (1996) Folding & Design 1:35-42. El sitio de escisión NS3/NS4a también es más tolerante a la mutagénesis que los otros sitios. Véase, p. ej., Kollykhalov *et al.* (1994) J. Virol. 68:7525-7533, También se ha encontrado que se requieren residuos ácidos en la región aguas arriba del sitio de escisión para una escisión eficaz. Véase, p. ej., Komoda *et al.* (1994) J. Virol. 68:7351-7357.

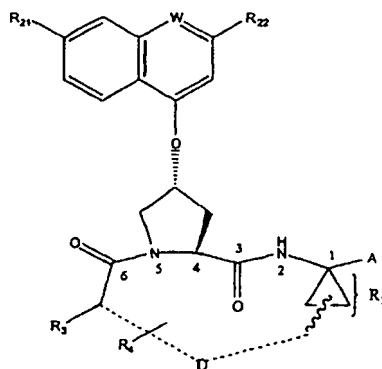
Los inhibidores de la proteasa de VHC que han sido referidos incluyen antioxidantes (véase, la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Núm. WO 98/14181), algunos péptidos y análogos peptídicos (véanse, Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Núm. WO 98/17679, Landro *et al.* (1997) Biochem. 36:9340-9348, Ingallinella *et al.* (1998) Biochem. 37:8906-8914, Llinàs-Brunet *et al.* (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1713-1718), inhibidores basados el polipéptido de 70 aminoácidos eglina c (Martin *et al.* (1998) Biochem. 37:11459-11468, inhibidores de afinidad seleccionados entre el inhibidor del secretor pancreático de tripsina (hPSTI-C3) y repertorios de minibodies (MBip) (Dimasi *et al.* (1997) J. Virol. 71:7461-7469), cV_HE2 (un fragmento de anticuerpo del dominio variable de "camélido") (Martin *et al.* (1997) Protein Eng. 10:607-614), y α 1-antiquimotripsina (ACT) (Elzouki *et al.* (1997) J. Hepat. 27:42-28). Recientemente se ha descrito una ribozima diseñada para destruir selectivamente el ARN del virus de la hepatitis C (véase, BioWorld Today 9(217): 4 (10 de Noviembre de 1998)).

También se hace referencia a las Publicaciones PCT, Núm. WO 98/17679, publicada el 30 de Abril de 1998 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496, publicada el 28 de Mayo de 1998 (F. Hoffmann-La Roche AG); y WO 99/07734, publicada el 18 de Febrero de 1999 (Boehringer Ingelheim Canadá Ltd.).

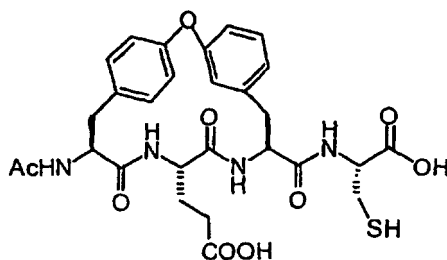
El VHC ha sido implicado en la cirrosis hepática y en la inducción del carcinoma hepatocelular. La prognosis de los pacientes que sufren la infección por VHC es mala actualmente. La infección por VHC es más difícil de tratar que otras formas de hepatitis debido a la carencia de inmunidad o remisión asociada con la infección por VHC. Los datos

actuales indican una tasa de supervivencia de menos de 50% a los cuatro años del diagnóstico de cirrosis. Los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular extirpable localizado tienen una tasa de supervivencia a los cinco años de 10-30%, mientras que aquellos con carcinoma hepatocelular no extirpable localizado tienen una tasa de supervivencia a los cinco años menor de 1%.

Se hace referencia al documento WO 00/59929 (US 6.608.027, Cesionario: Boehringer Ingelheim (Canadá) Ltd.; Publicado el 12 de Octubre de 2000) que describe derivados peptídicos de fórmula:

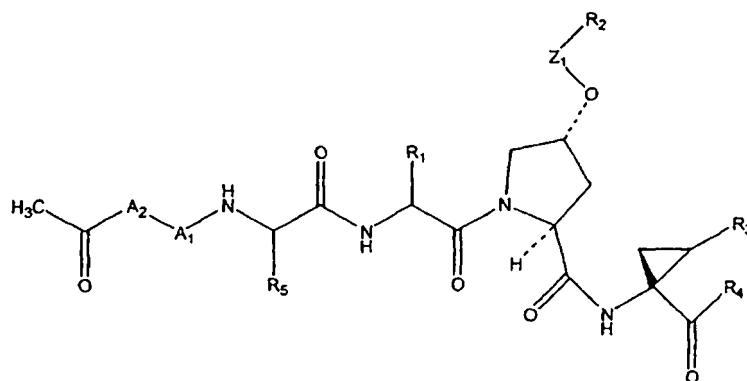


Se hace referencia a A. Marchetti *et al*, Sinlett, S1, 1000-1002 (1999) que describe la síntesis de análogos bicíclicos de un inhibidor de la proteasa NS3 de VHC. Un compuesto descrito ahí tiene la fórmula:



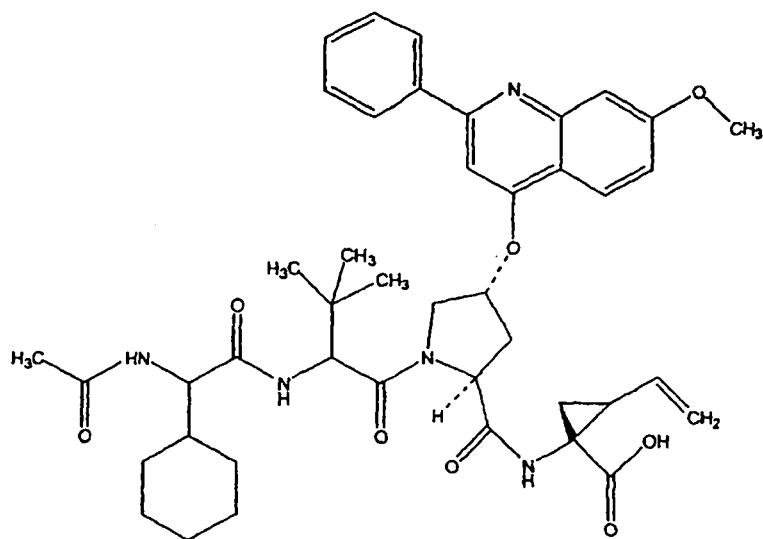
También se hace referencia a W. Han *et al*, Bioorganics & Medicinal Chem. Lett, (2000) 10, 711-713, que describe la preparación de ciertas α -cetoamidas, α -cetoésteres y α -dicetonas que contienen funcionalidades alilo y etilo.

También se hace referencia al documento WO 00/09558 (Cesionario: Boehringer Ingelheim Limited; Publicado el 24 de Febrero de 2000) que describe derivados peptídicos de fórmula:

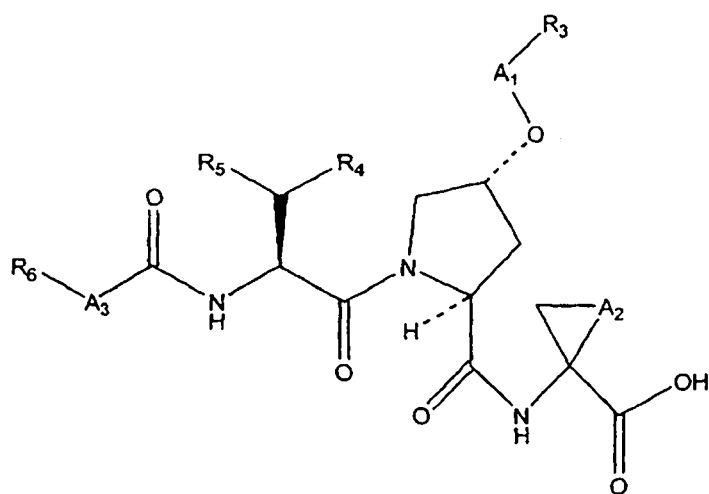


ES 2 328 589 T3

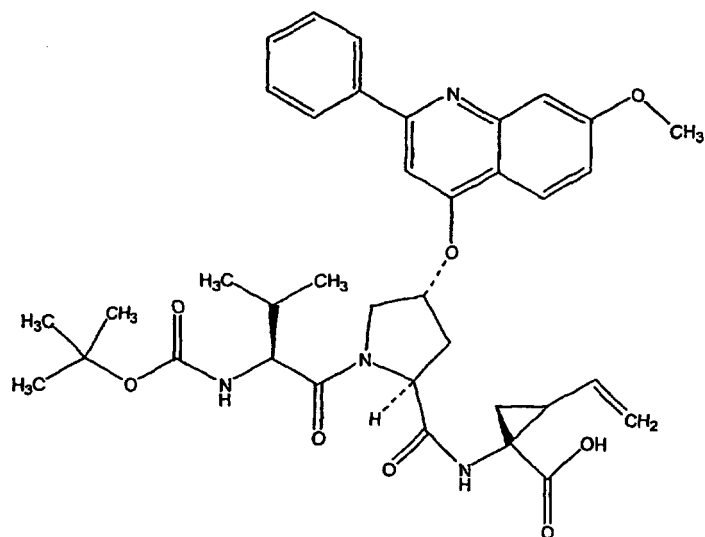
donde los diferentes elementos se definen ahí. Un compuesto ilustrativo de esa serie es:



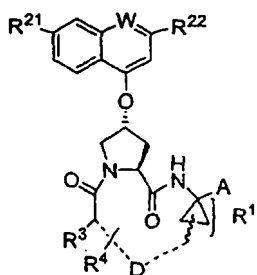
También se hace referencia al documento WO 00/09543 (Cesionario: Boehringer Ingelheim Limited; Publicado el 24 de Febrero de 2000) que describe derivados peptídicos de fórmula:



donde los diferentes elementos se definen ahí. Un compuesto ilustrativo de esta serie es:



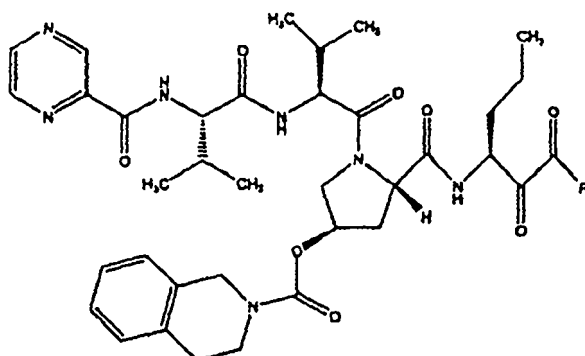
También se hace referencia al documento U.S. 6.608.027 (Boehringer Ingelheim, Canadá) que describe inhibidores de proteasa NS3 de tipo:



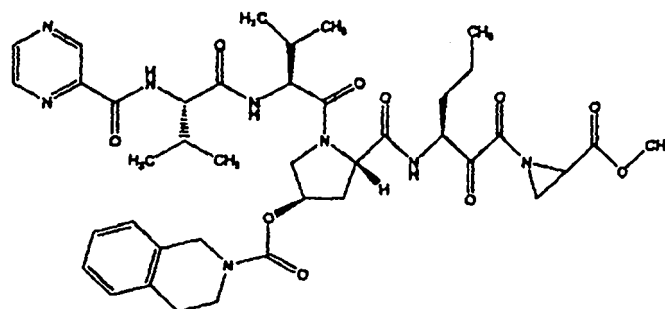
donde los diferentes radicales se definen ahí.

Las terapias actuales para la hepatitis C incluyen interferón α (INF α) y terapia combinada con ribavirina e interferón. Véase, p. ej., Berenguer *et al.* (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2):98-112. Estas terapias adolecen de una baja tasa de respuesta sostenida y frecuentes efectos secundarios. Véase, p. ej., Hoofnagle *et al.* (1997) N. Engl. J. Med. 336:347. Actualmente, no está disponible una vacuna para la infección por VHC.

Se hace referencia adicionalmente al documento WO 01/74768 (Cesionario: Vertex Pharmaceuticals Inc.) publicado el 11 de Octubre de 2001, que describe algunos compuestos de la siguiente fórmula general (R se define ahí) como inhibidores de proteasa de serina NS3 del virus de la hepatitis C:



Un compuesto específico descrito en el documento WO 01/74768 anteriormente mencionado tiene la siguiente fórmula:



Las Publicaciones PCT WO 01/77113; WO 01/081325; WO 02/08198; WO 02/08256; WO 02/08187; WO 02/08244; WO 02/48172; WO 02/08251; y la solicitud de patente de los Estados Unidos con el Núm. de Serie 10/052.386, presentada el 18 de Enero de 2002, describen diferentes tipos de péptidos y/u otros compuestos como inhibidores de proteasa de serina NS-3 del virus de la hepatitis C.

Existe la necesidad de nuevos tratamientos y terapias para la infección por VHC. Existe la necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o la prevención o la mejora de uno o más síntomas de la hepatitis C.

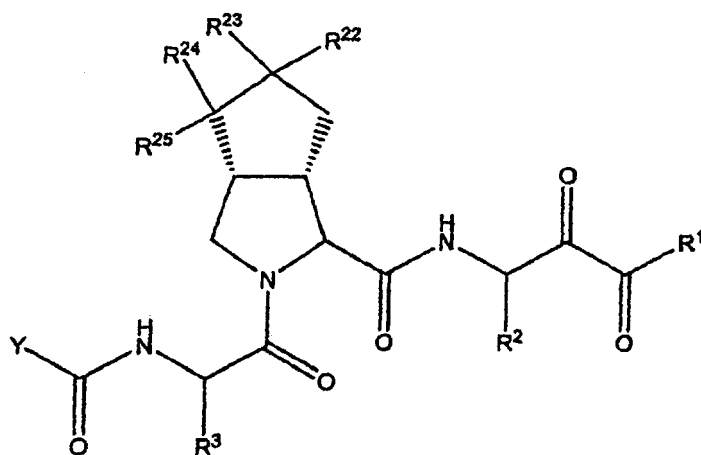
Existe la necesidad de métodos de tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas de la hepatitis C.

Existe la necesidad de métodos para modular la actividad de las serina proteasas, particularmente la serina proteasa NS3/NS4a de VHC, utilizando los compuestos proporcionados en la presente memoria.

Existe la necesidad de métodos para modular el procesamiento del polipéptido de VHC utilizando los compuestos proporcionados en la presente memoria.

Compendio de la invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona una clase novedosa de inhibidores de la proteasa de VHC, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos, métodos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, y métodos de tratamiento o prevención de VHC o mejora de uno o más de los síntomas de la hepatitis C utilizando uno o más de tales compuestos o una o más de tales formulaciones. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden utilizar en métodos para modular la interacción de un polipéptido de VHC con la proteasa de VHC. Entre los compuestos proporcionados en la presente memoria, se prefieren los compuestos que inhiben la actividad de la proteasa de serina NS3/NS4a de VHC. La presente invención describe compuestos que tienen la estructura general mostrada en la Fórmula estructural 1:



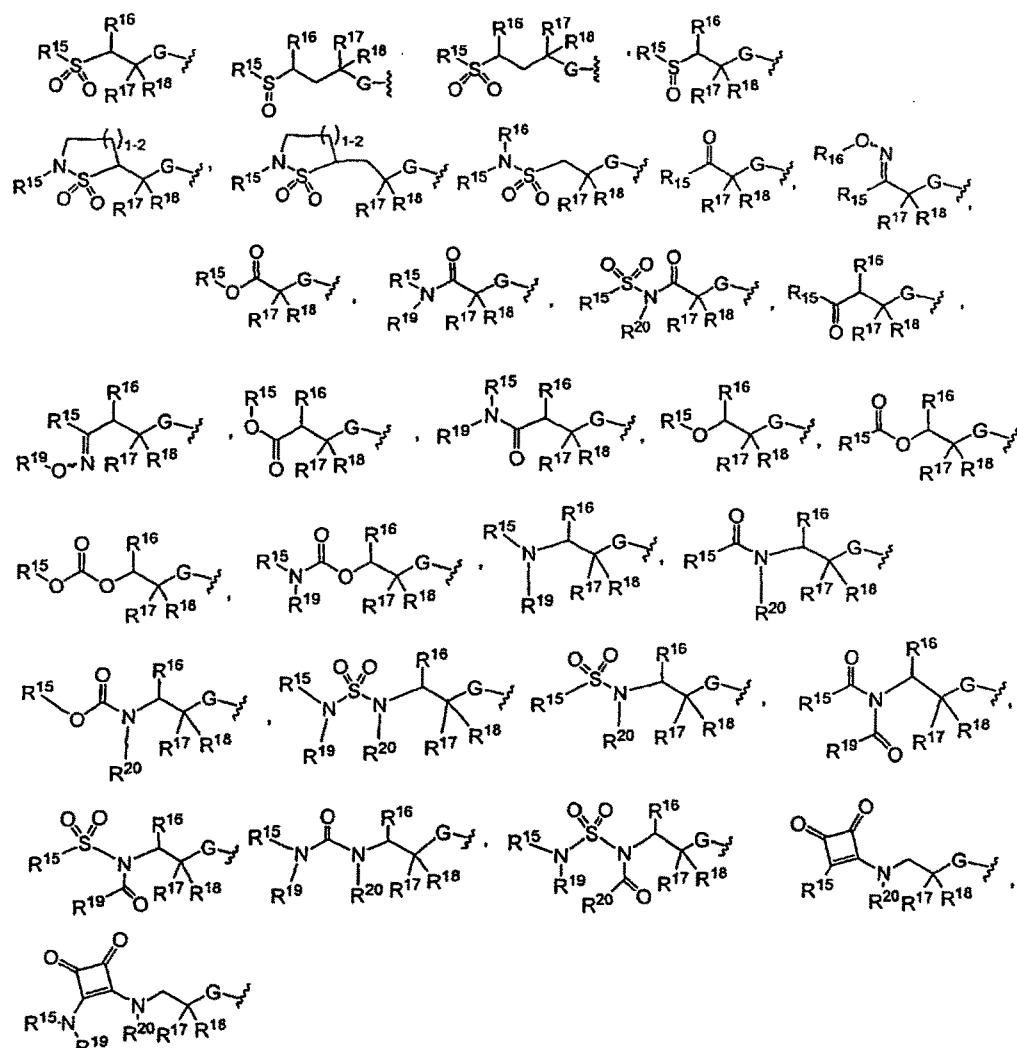
Fórmula 1

donde:

R^1 es H, OR^8 , NR^9R^{10} , o CHR^9R^{10} , donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo-, alquenilo-, alquinilo-, arilo-, heteroalquilo-, heteroarilo-, cicloalquilo-, heterociclilo-, arilalquilo-, y heteroarilalquilo, o alternativamente R^9 y R^{10} en NR^9R^{10} se conectan entre sí de manera que NR^9R^{10} forma a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros, y asimismo independientemente R^9 y R^{10} en CHR^9R^{10} se conectan entre sí de manera que CHR^9R^{10} forma un cicloalquilo de cuatro a ocho miembros;

R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

Y se selecciona entre los siguientes radicales:



donde G es NH u O; y R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, o alternativamente (i) R^{17} y R^{18} independientemente se conectan entre sí para formar un cicloalquilo o heterociclilo de tres a ocho miembros; (ii) asimismo R^{15} y R^{19} independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; (iii) asimismo R^{15} y R^{16} independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; (iv) asimismo R^{15} y R^{20} independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; (v) asimismo R^{22} y R^{23} independientemente se conectan entre sí para formar un cicloalquilo de tres a ocho miembros o un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; y (vi) asimismo independiente-

mente R^{24} y R^{25} se conectan entre sí para formar un cicloalquilo de tres a ocho miembros o un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar insustituidos u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfonamido, alquilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcocarbonilamino, alcocarboniloxi, alquilureido, arilureido, halo, ciano, y nitro.

En las definiciones indicadas antes, el alquilo preferido está formado por uno a diez átomos de carbono, el alqueno preferido está formado por dos a diez átomos de carbono, el cicloalquilo preferido está formado por tres a ocho átomos de carbono, y el heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo (heterociclilo) preferido tiene de uno a seis átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo.

Algunos compuestos de Fórmula I forman un primer aspecto de la presente invención. La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos representados por la Fórmula I, por sí mismos o combinados con uno o más de otros agentes adecuados descritos en la presente memoria, pueden ser útiles para tratar enfermedades tales como, por ejemplo, VHC, VIH, SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), y trastornos relacionados, así como para modular la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC), prevenir el VHC, o mejorar uno o más síntomas de la hepatitis C. Tal modulación, tratamiento, prevención o mejora se puede realizar con los compuestos de la invención así como con composiciones farmacéuticas o formulaciones que comprenden tales compuestos. Sin estar limitado por la teoría, se cree que la proteasa de VHC puede ser la proteasa NS3 o NS4a. Los compuestos de la invención pueden inhibir tal proteasa. También pueden modular el procesamiento del polipéptido del virus de la hepatitis C (VHC).

Descripción detallada

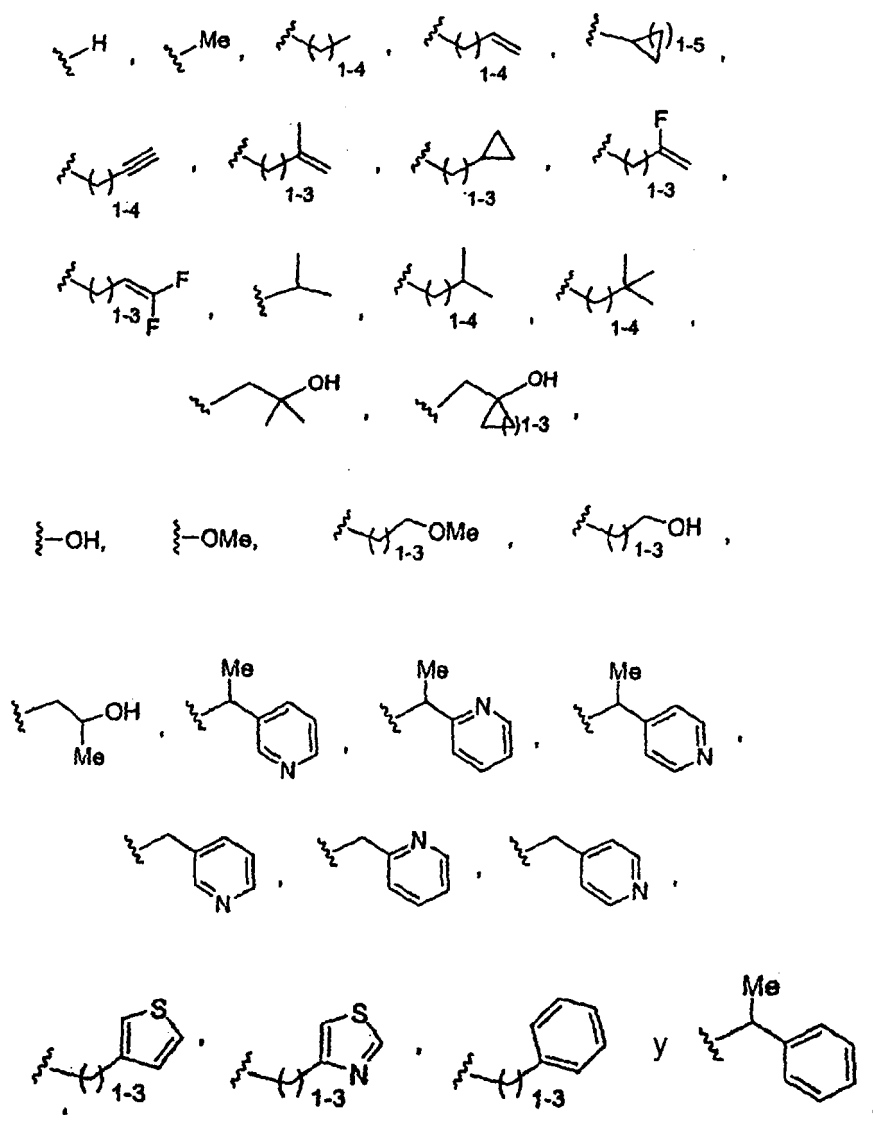
En un caso, la descripción proporciona compuestos que están representados por la Fórmula estructural 1, p. ej. compuestos de la invención, o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, donde los diferentes radicales se definen como antes.

En otro caso, R^1 es NR^9R^{10} , y R^9 es H, R^{10} es H, o R^{14} donde R^{14} es H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquilo, alqueno, alquino o heteroaril-alquilo.

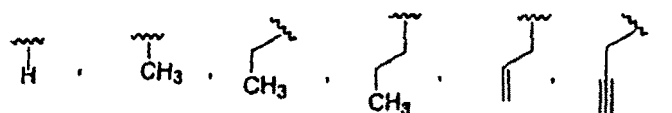
(Esquema pasa a página siguiente)

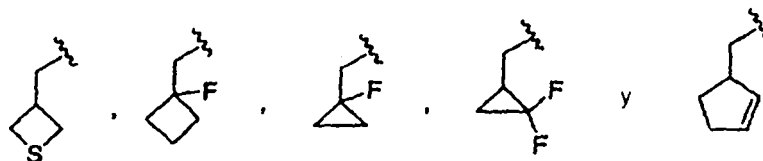
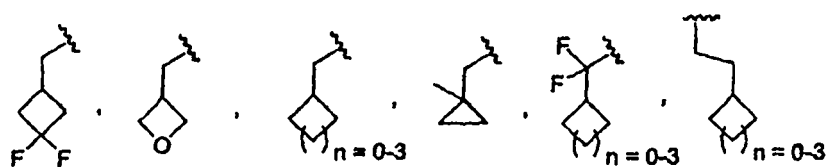
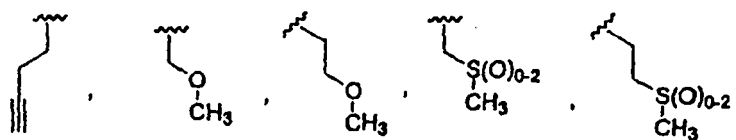
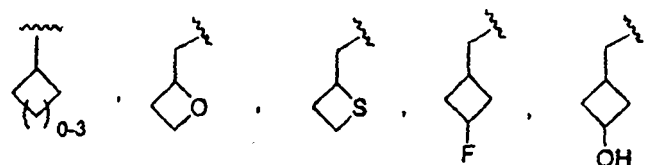
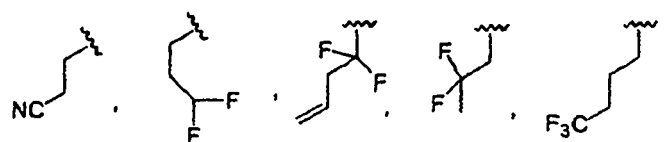
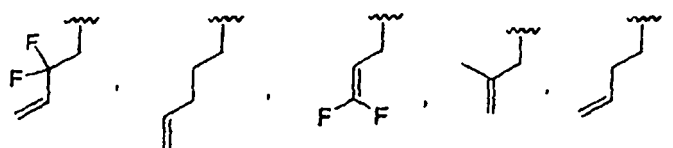
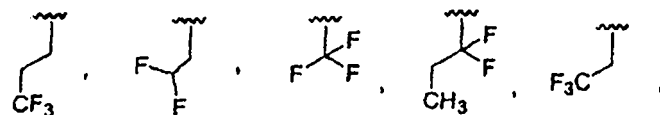
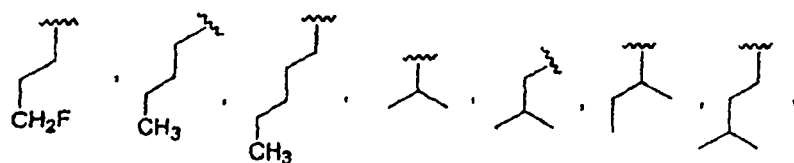
ES 2 328 589 T3

En otro caso, R^{14} se selecciona del grupo que consiste en:



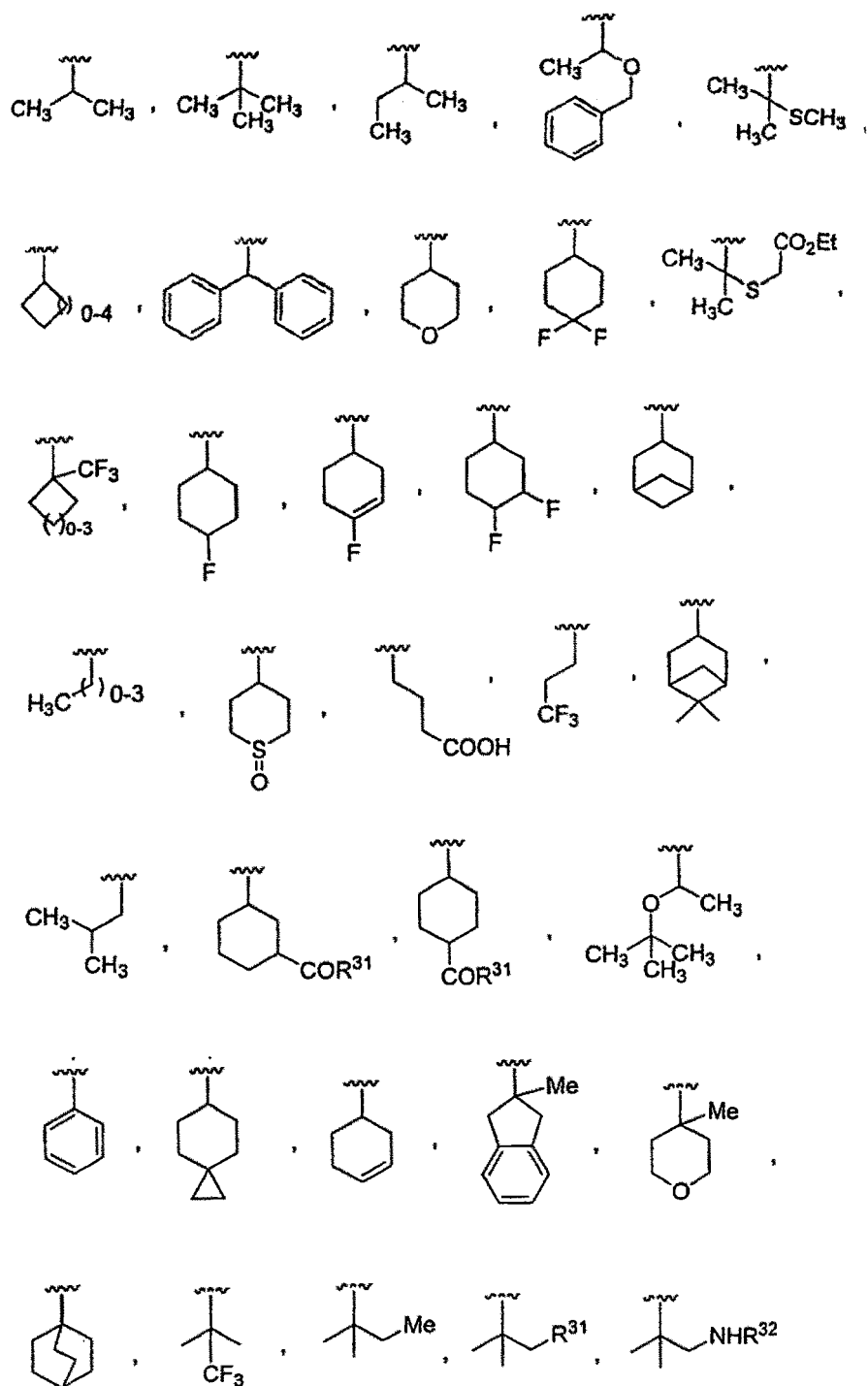
En otro caso, R^2 se selecciona del grupo que consiste en los siguientes radicales:

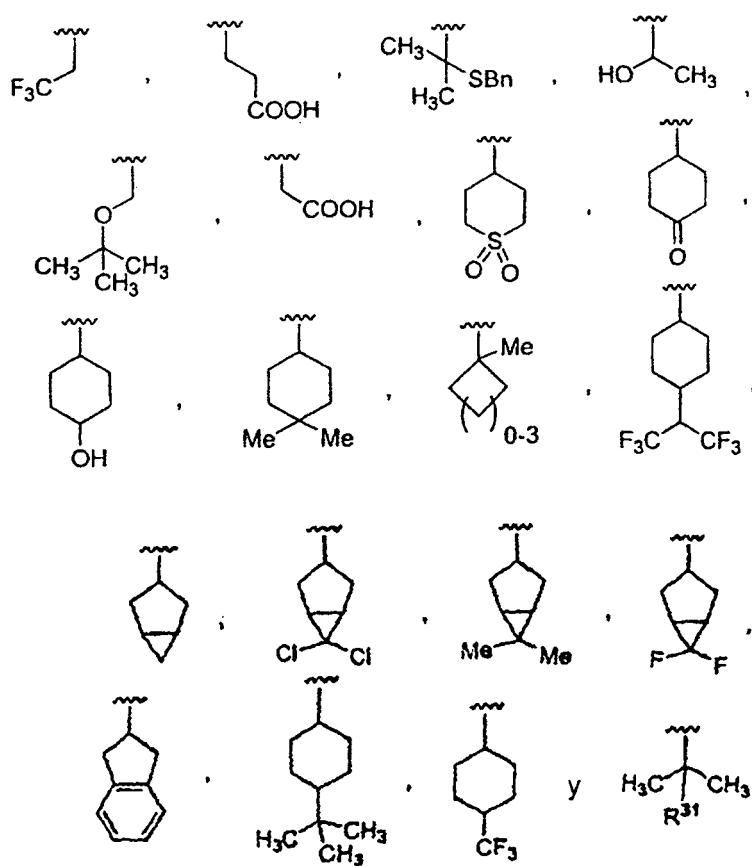




ES 2 328 589 T3

En un caso adicional, R³ se selecciona del grupo que consiste en:



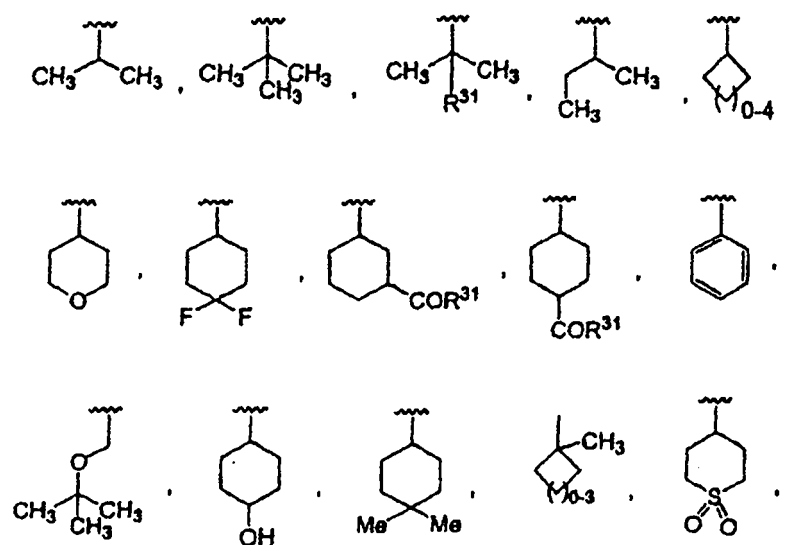


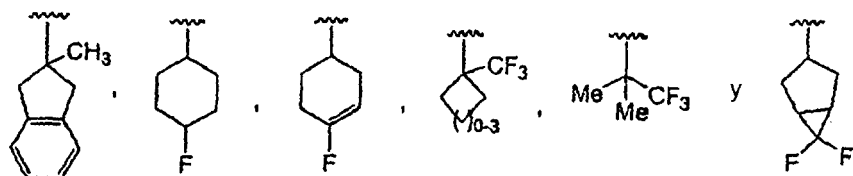
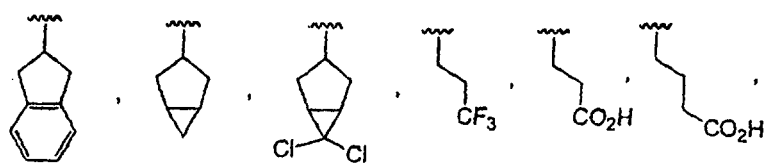
donde

R^{31} es OH u O-alquilo; y

R^{32} es H, $C(O)CH_3$, $C(O)OtBu$ o $C(O)N(H)tBu$.

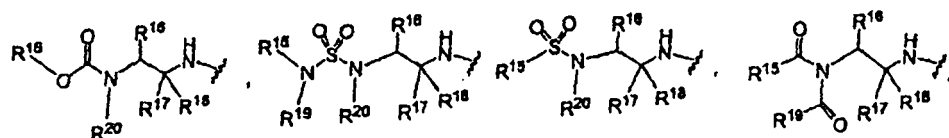
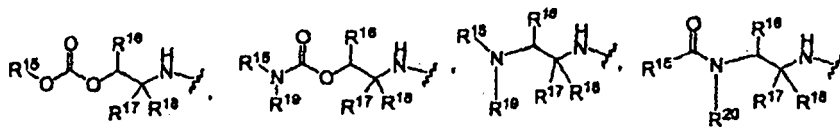
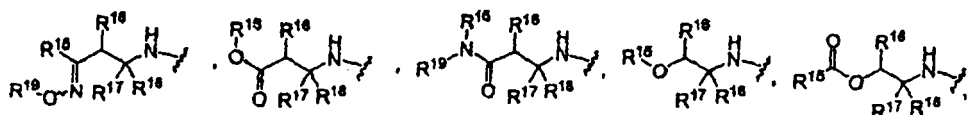
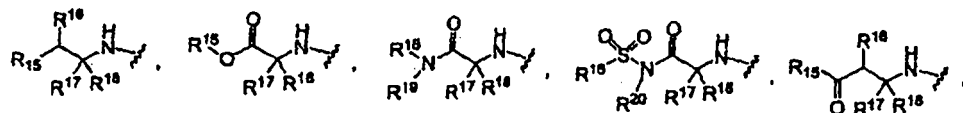
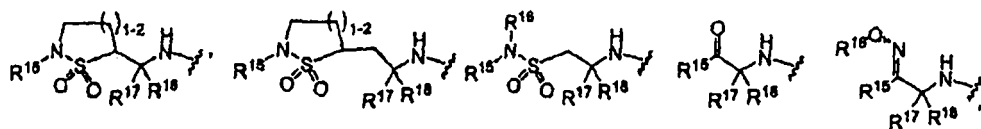
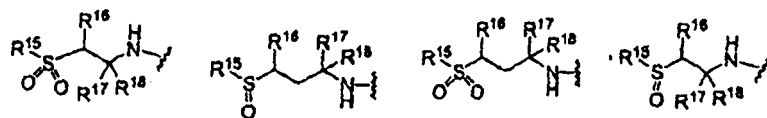
En un caso adicional, R^3 se selecciona del grupo que consiste en los siguientes radicales;

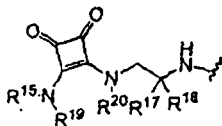
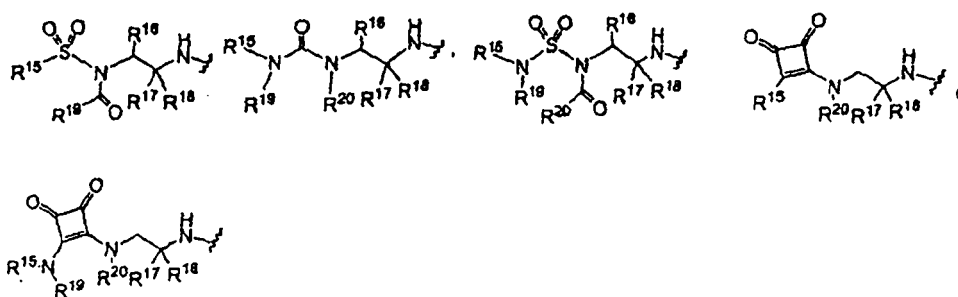




En otro caso más, G es NH.

En un caso adicional, Y se selecciona entre los siguientes radicales:

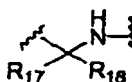




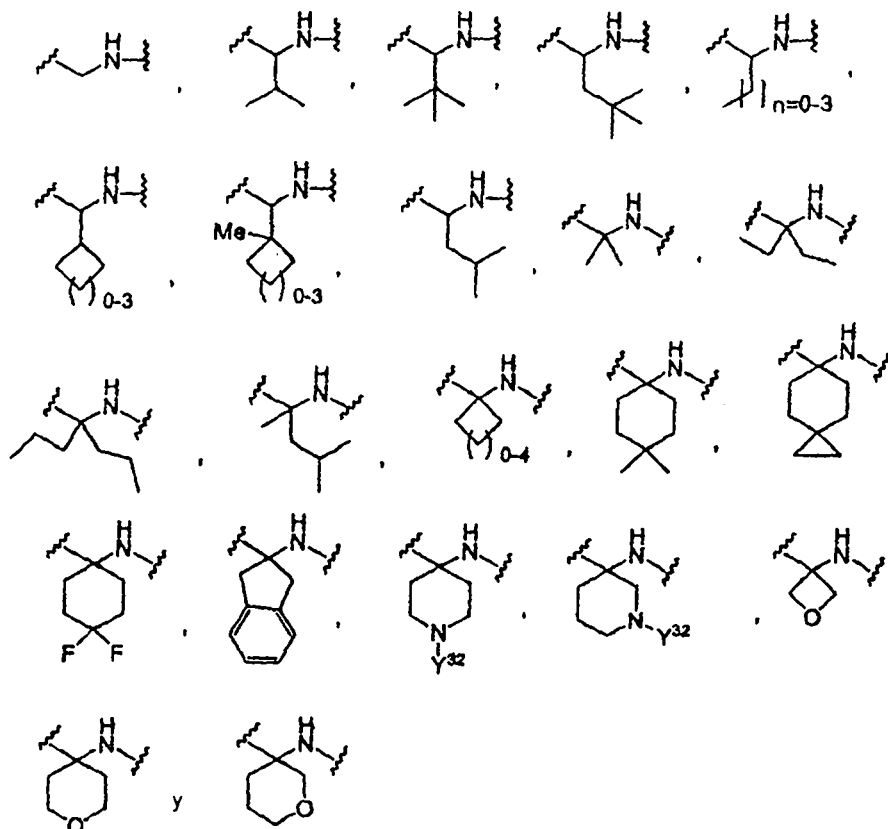
donde R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , y R^{25} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, o alternatively (i) R^{17} y R^{18} independientemente se conectan entre sí para formar un cicloalquilo o heterociclilo de tres a ocho miembros; (ii) asimismo R^{15} y R^{19} independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; (iii) asimismo R^{15} y R^{16} independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; y (iv) asimismo R^{15} y R^{20} independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros;

donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar insustituídos u opcionalmente independientemente sustituidos con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfonamido, alquilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcocarbonilamino, alcocarboniloxi, alquileido, arileido, halo, ciano, y nitro.

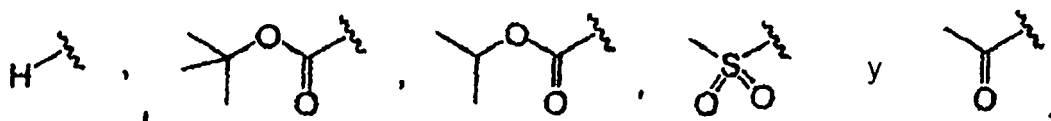
En otro caso adicional, el radical:



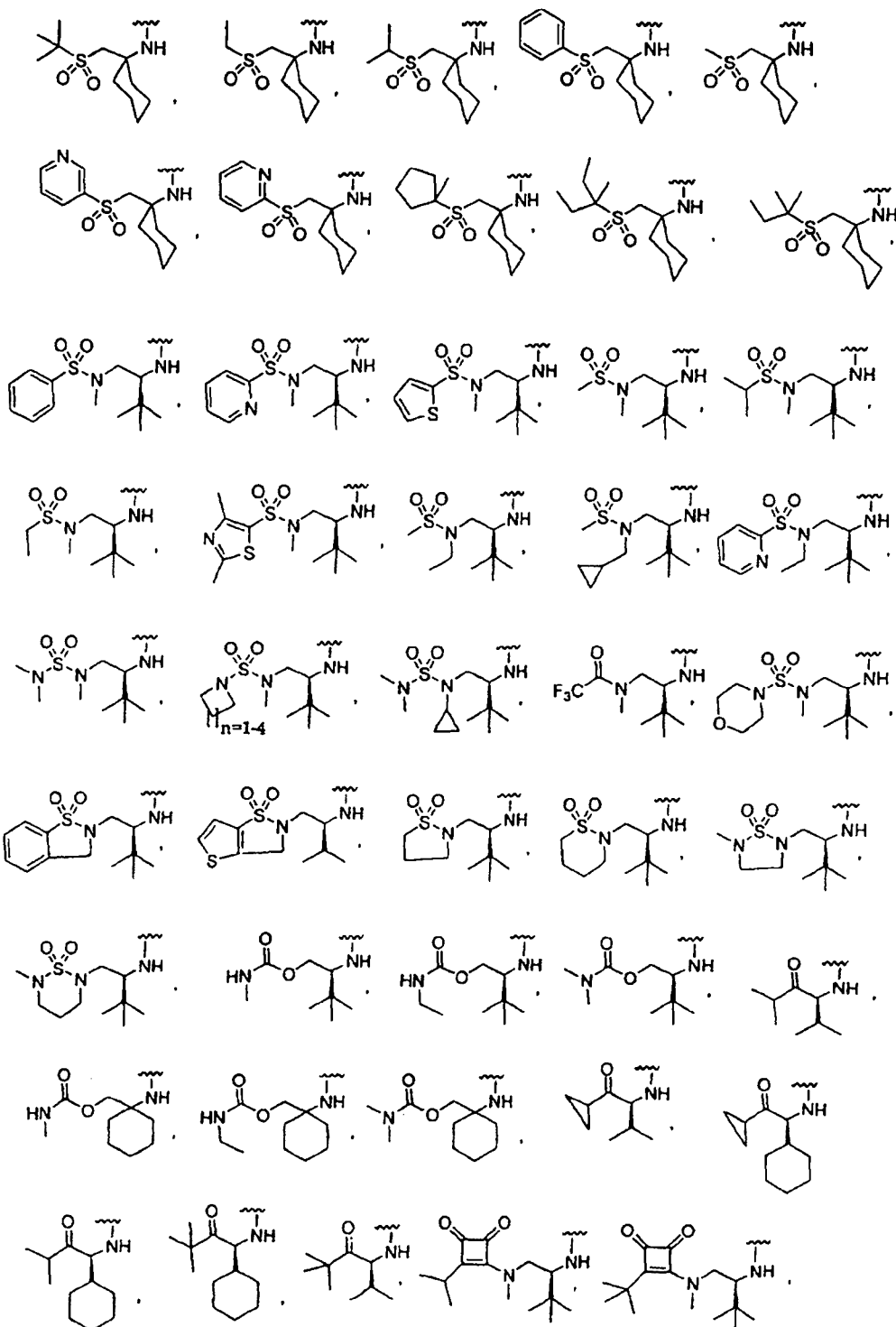
se selecciona entre los siguientes:

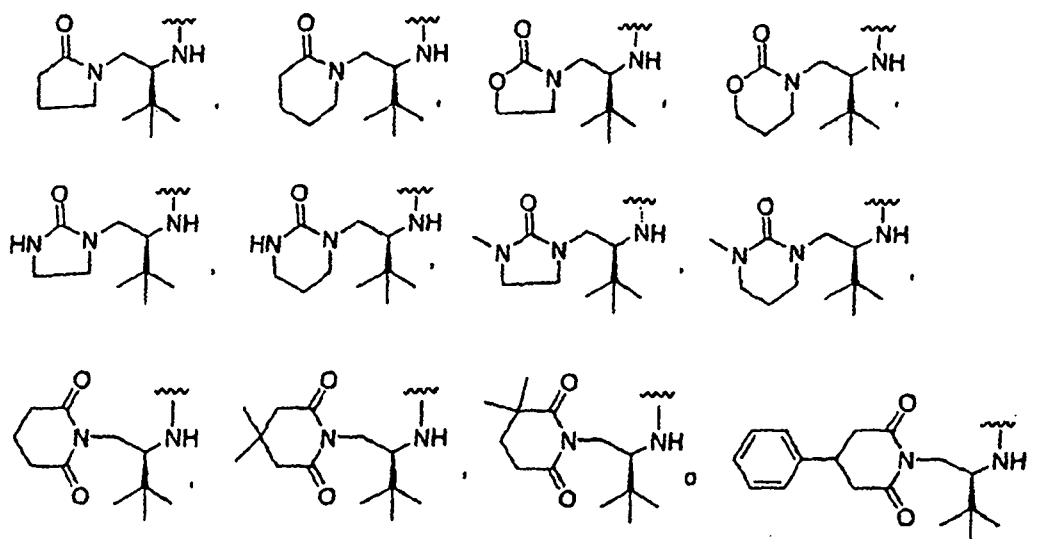


donde Y³² se selecciona del grupo que consiste en:

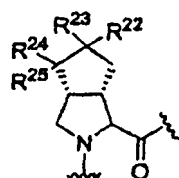


En un caso adicional, Y se selecciona entre:

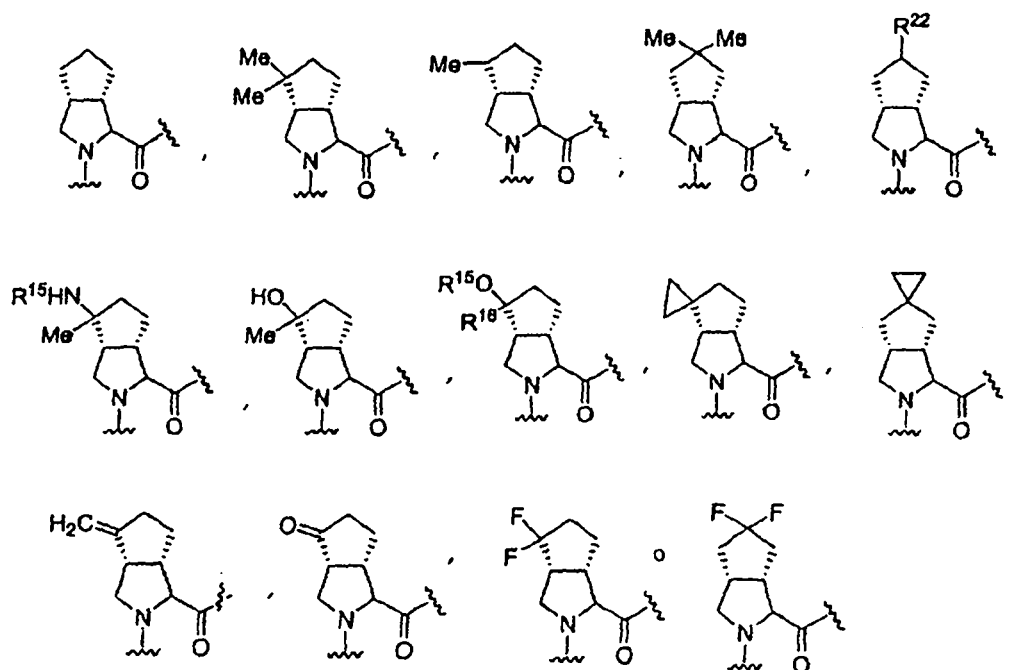




En un caso adicional el radical:

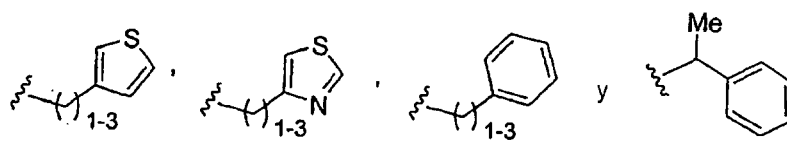
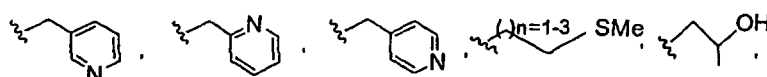
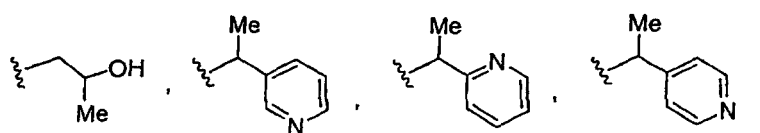
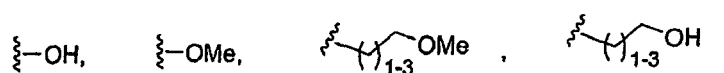
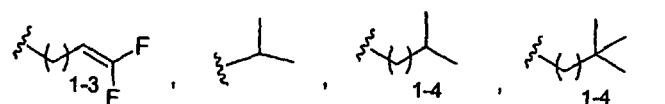
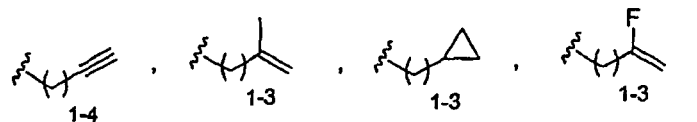
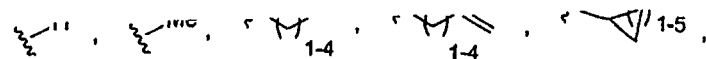


se selecciona entre las siguientes estructuras:

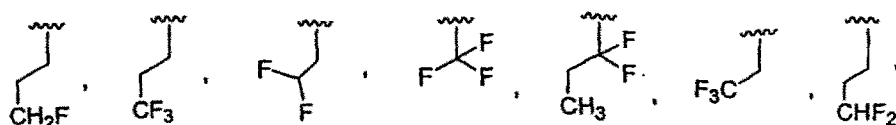
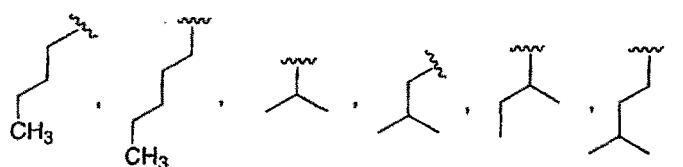
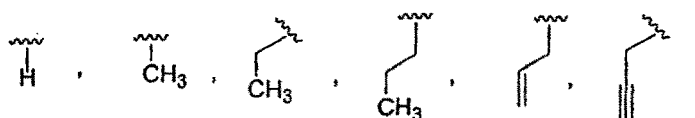


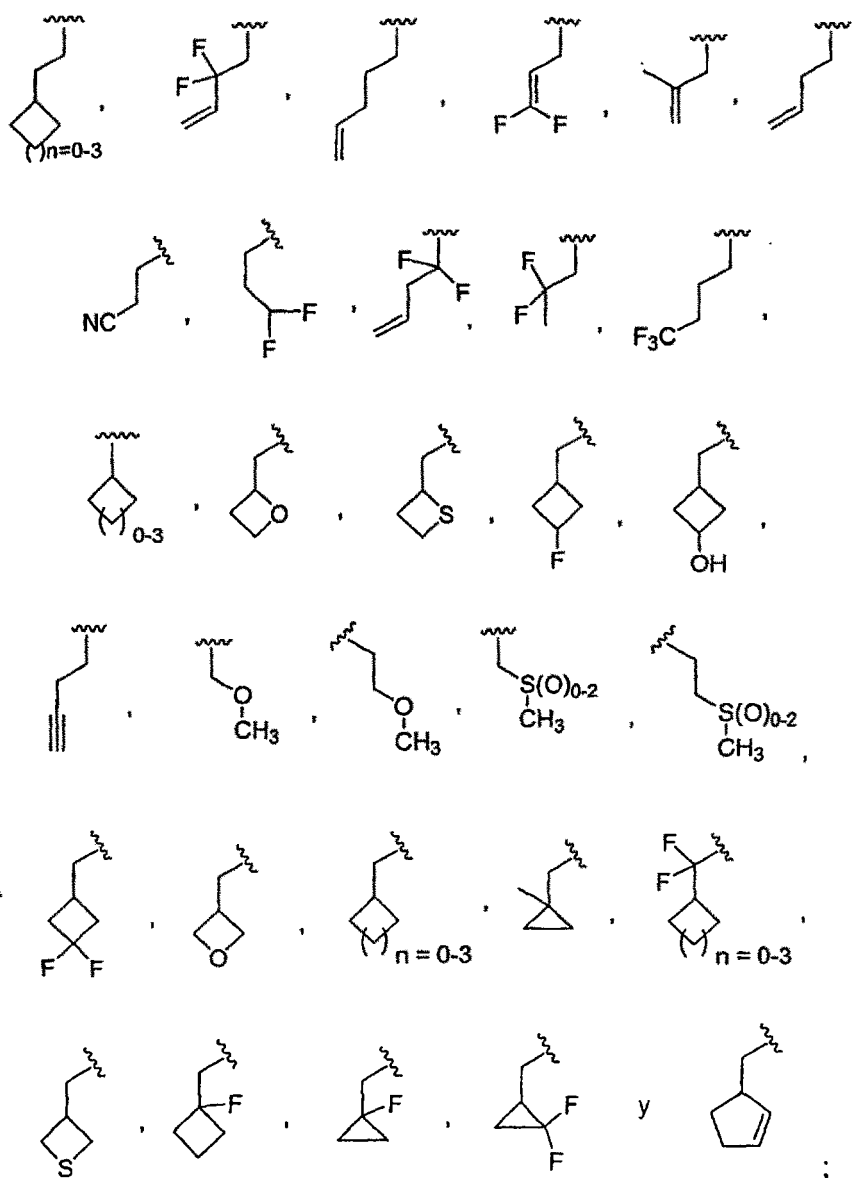
ES 2 328 589 T3

En otro caso adicional, R^1 es NHR^{14} , donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste en:

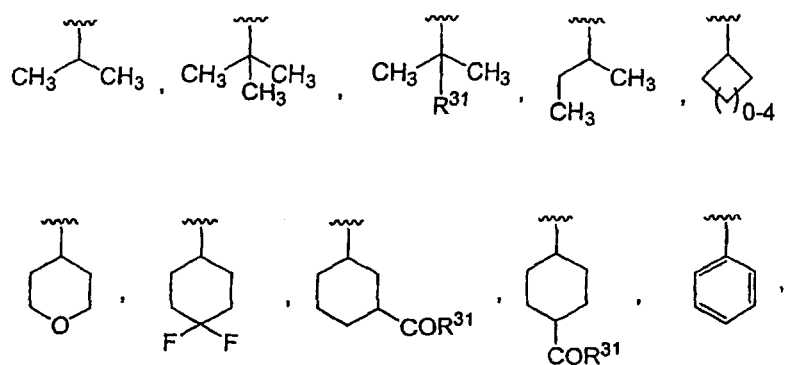


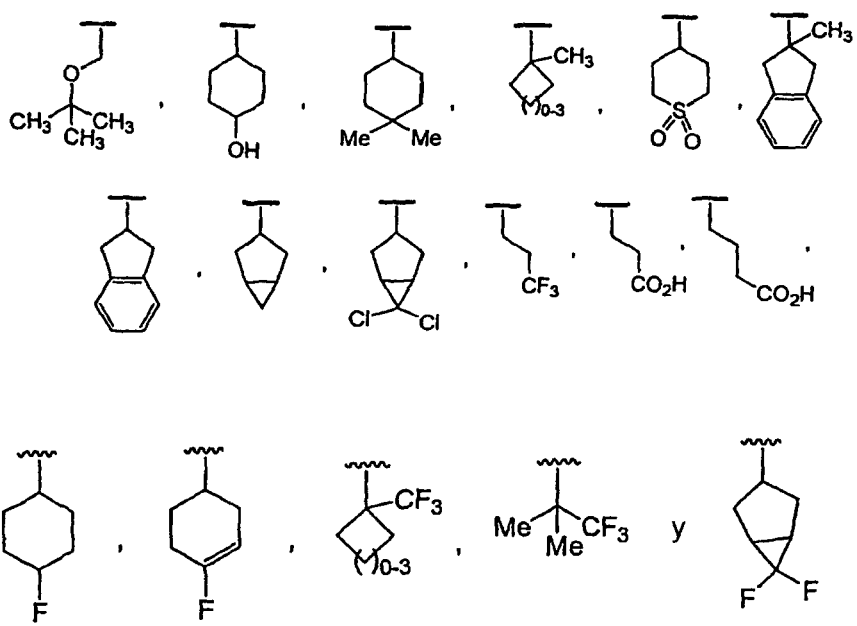
R^2 se selecciona del grupo que consiste en los siguientes radicales:



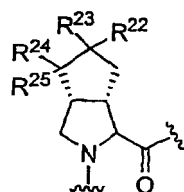


R³ se selecciona del grupo que consiste en los siguientes radicales:

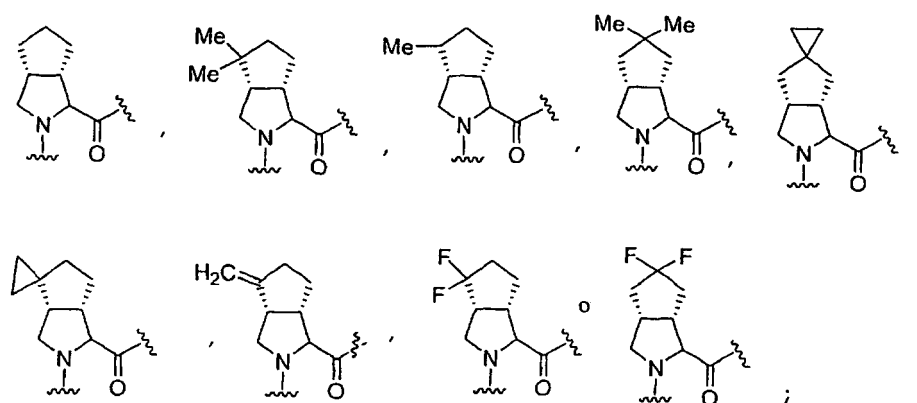




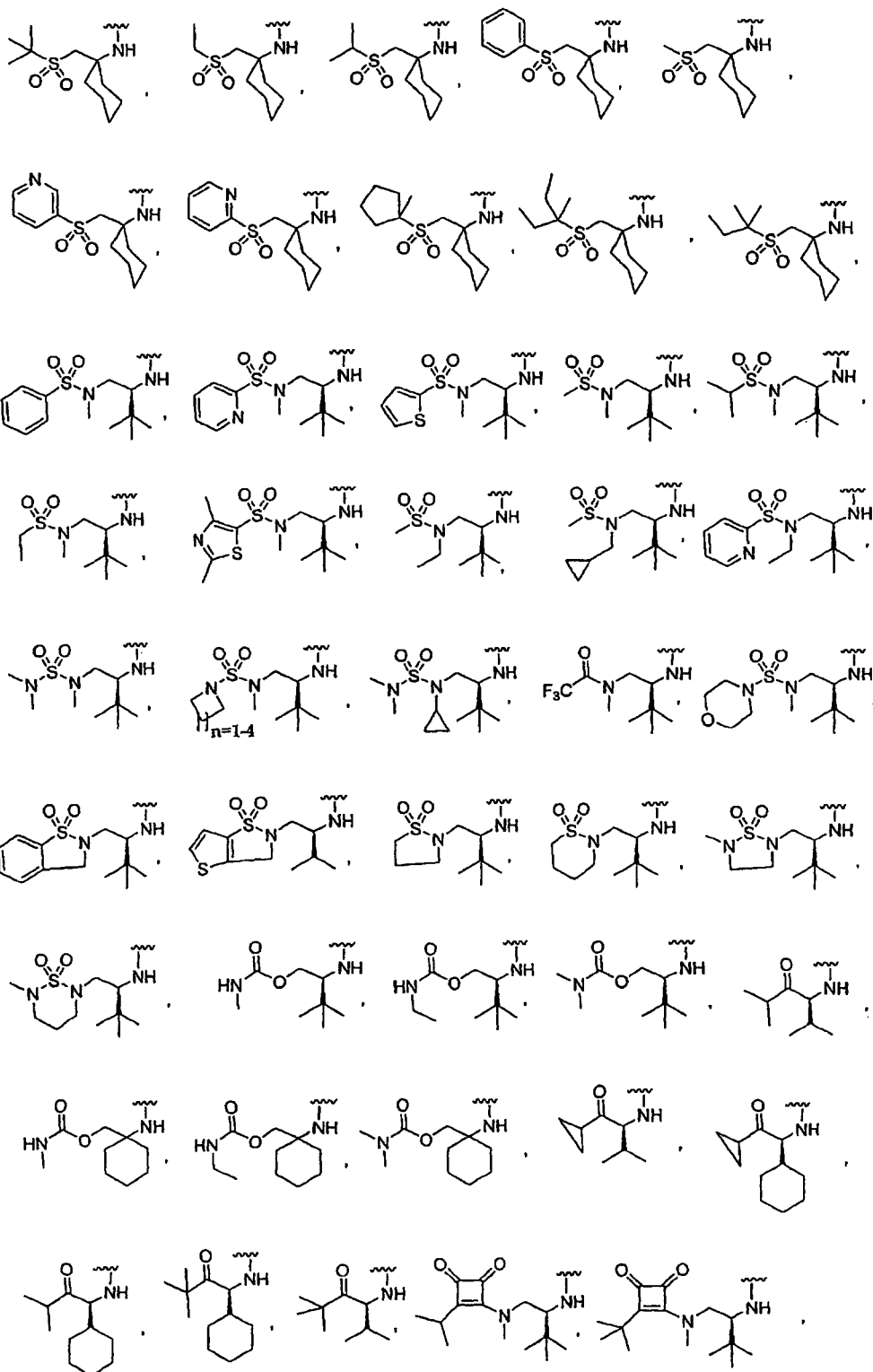
el radical:

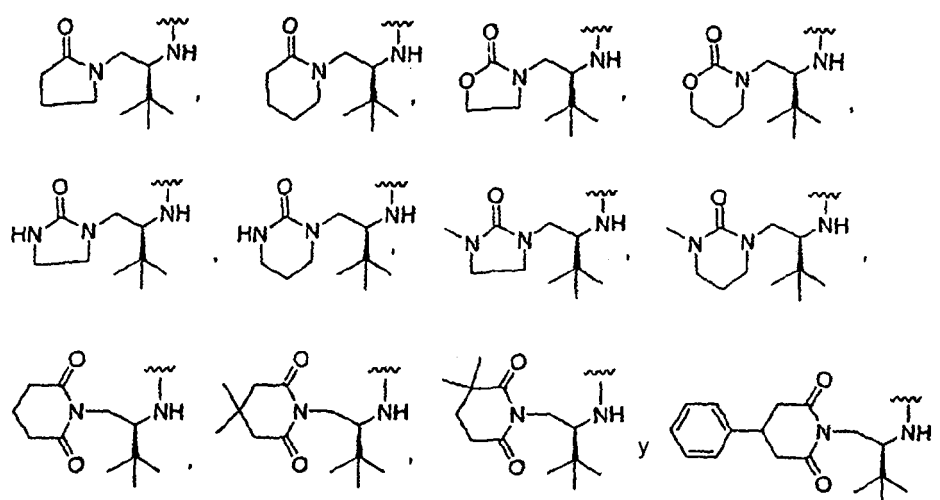


se selecciona entre



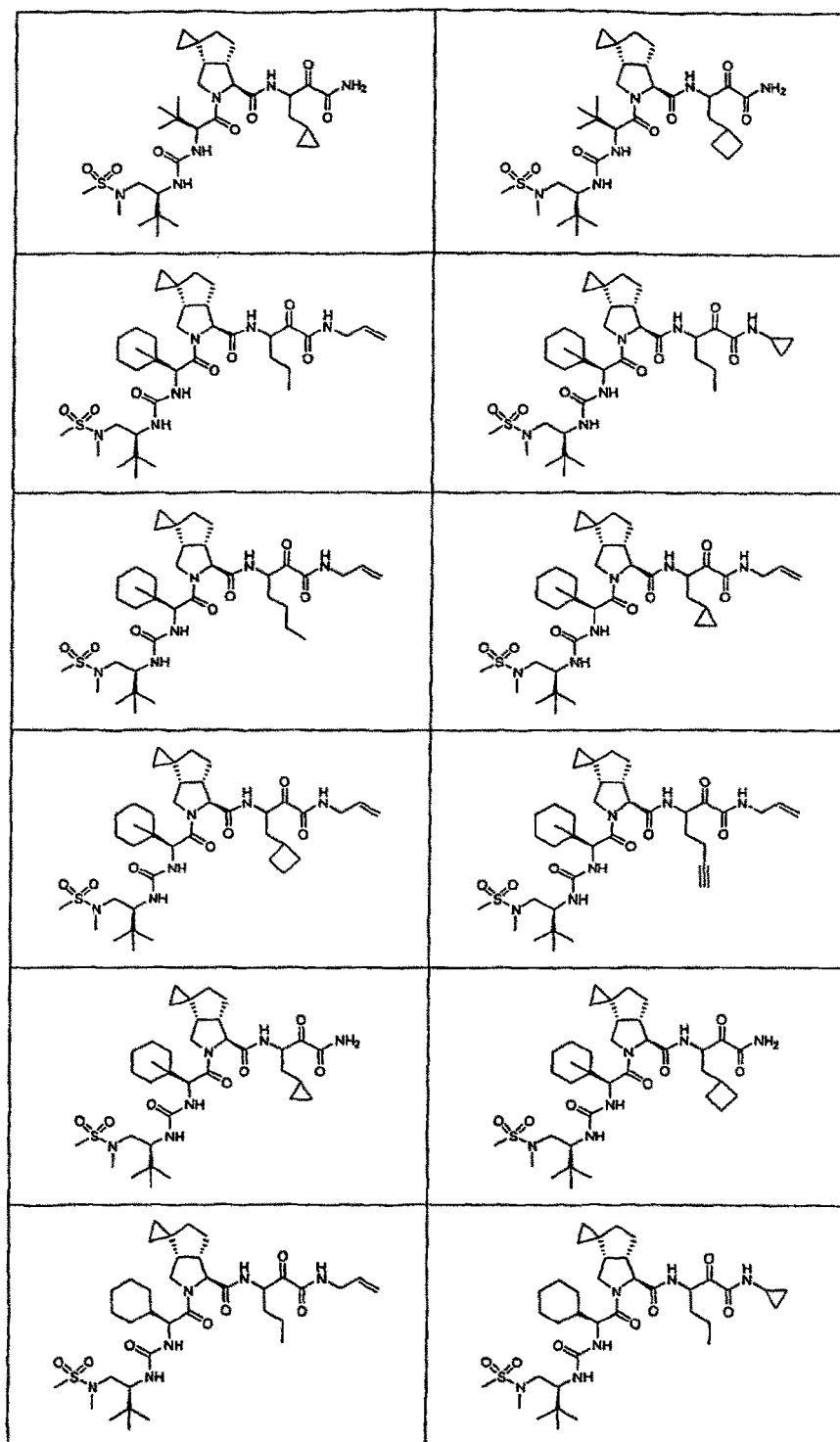
e Y se selecciona entre:

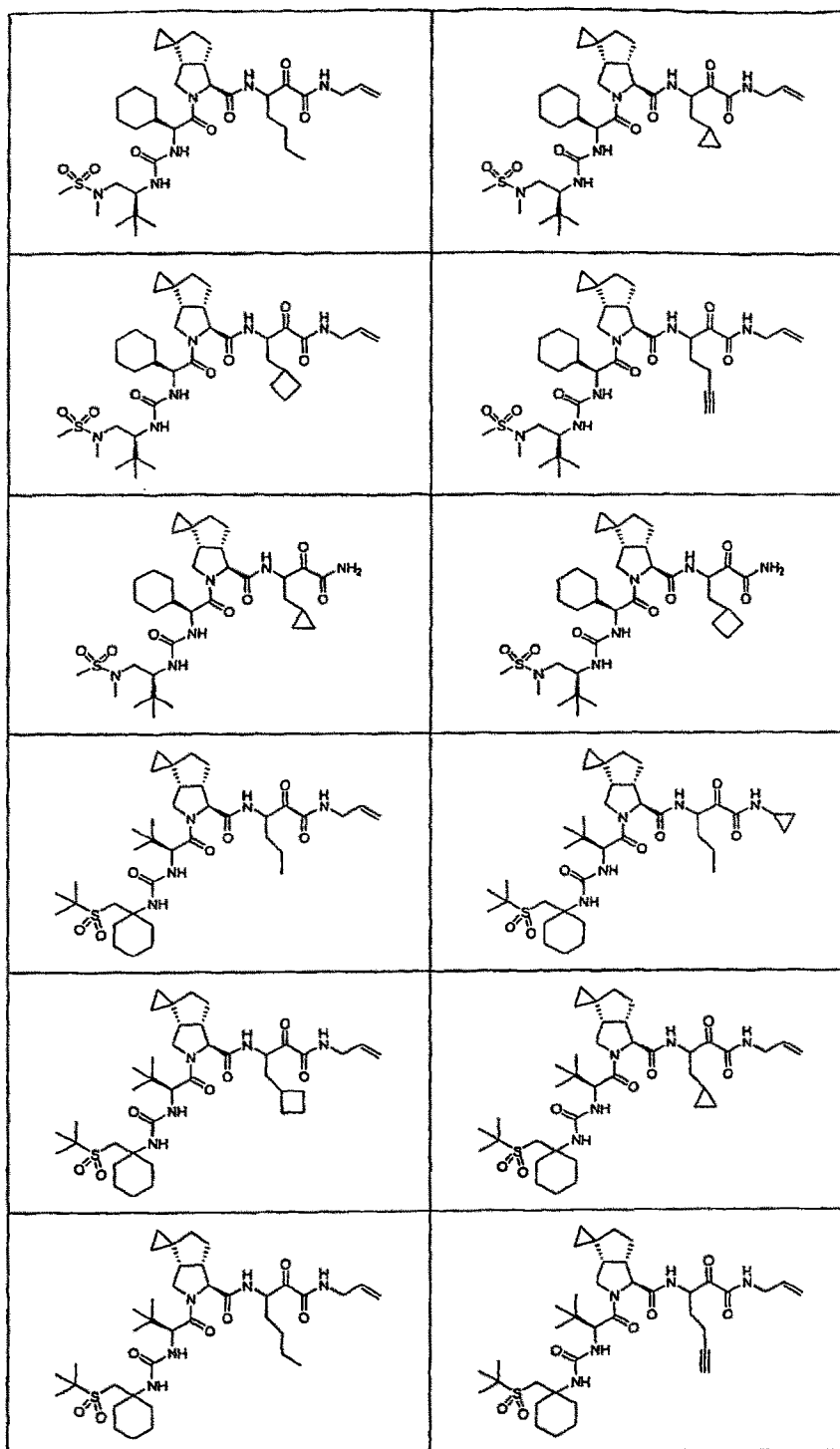


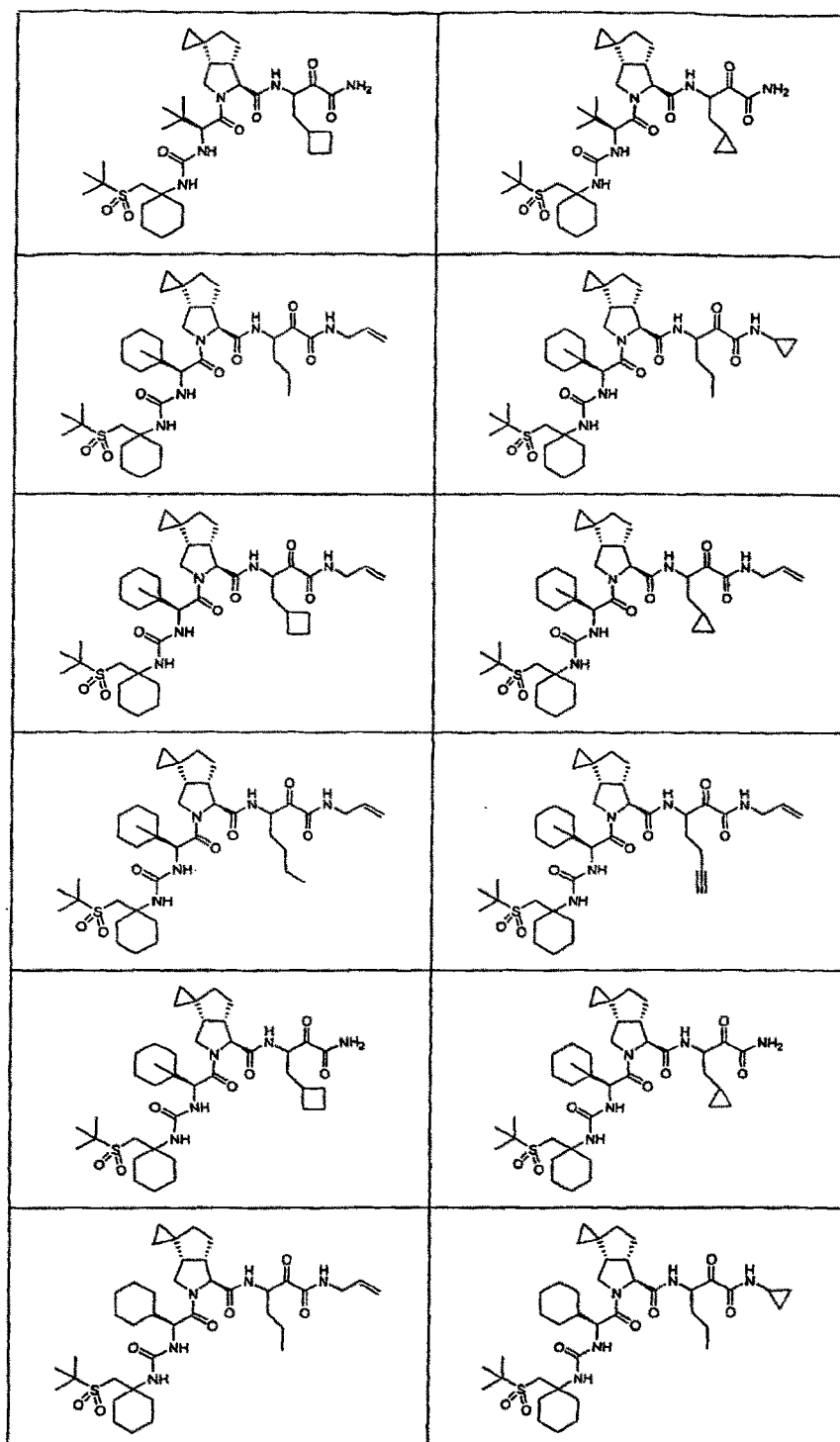


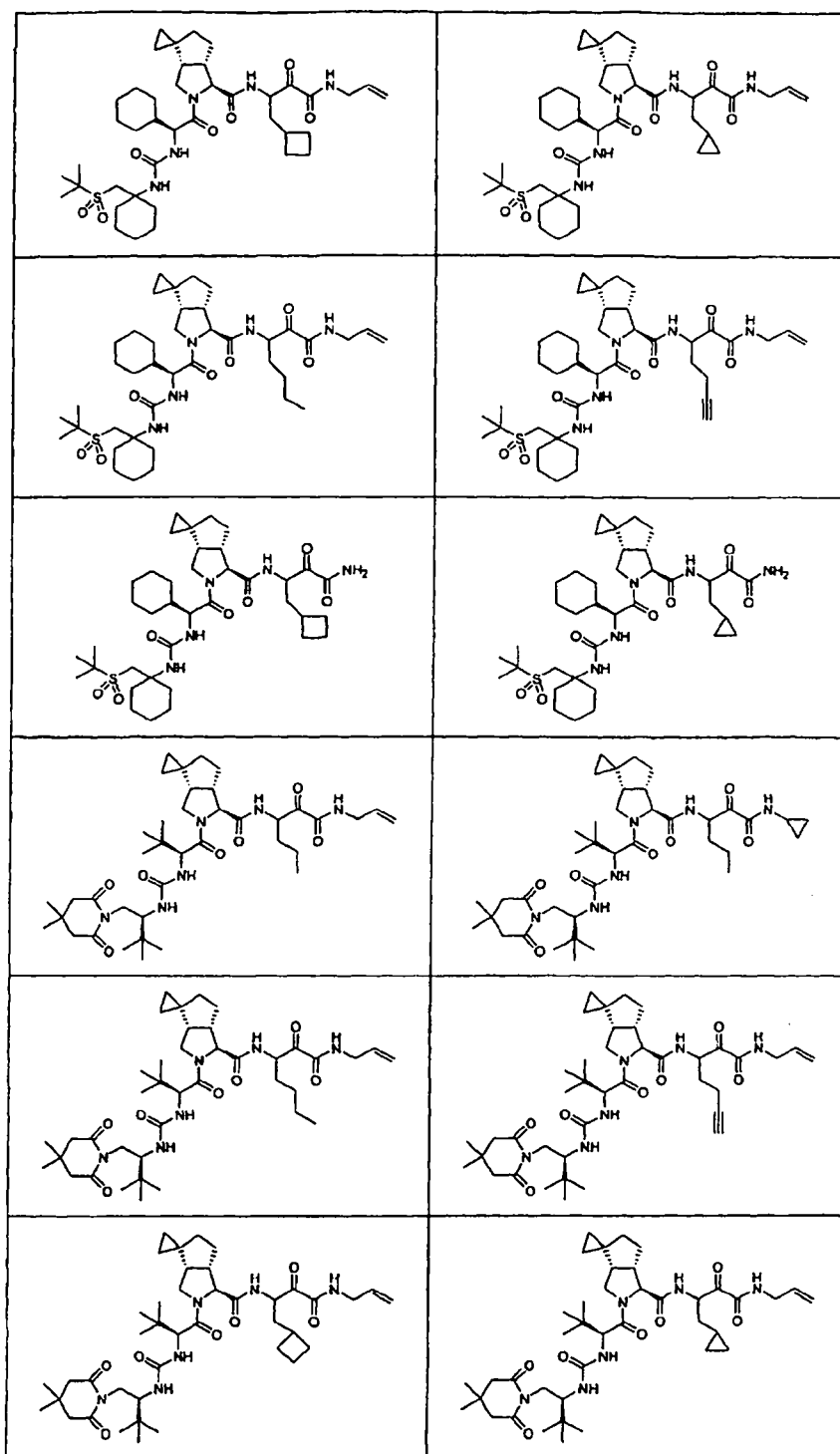
Los ejemplos de los compuestos de Fórmula I se muestran en la Tabla 1.

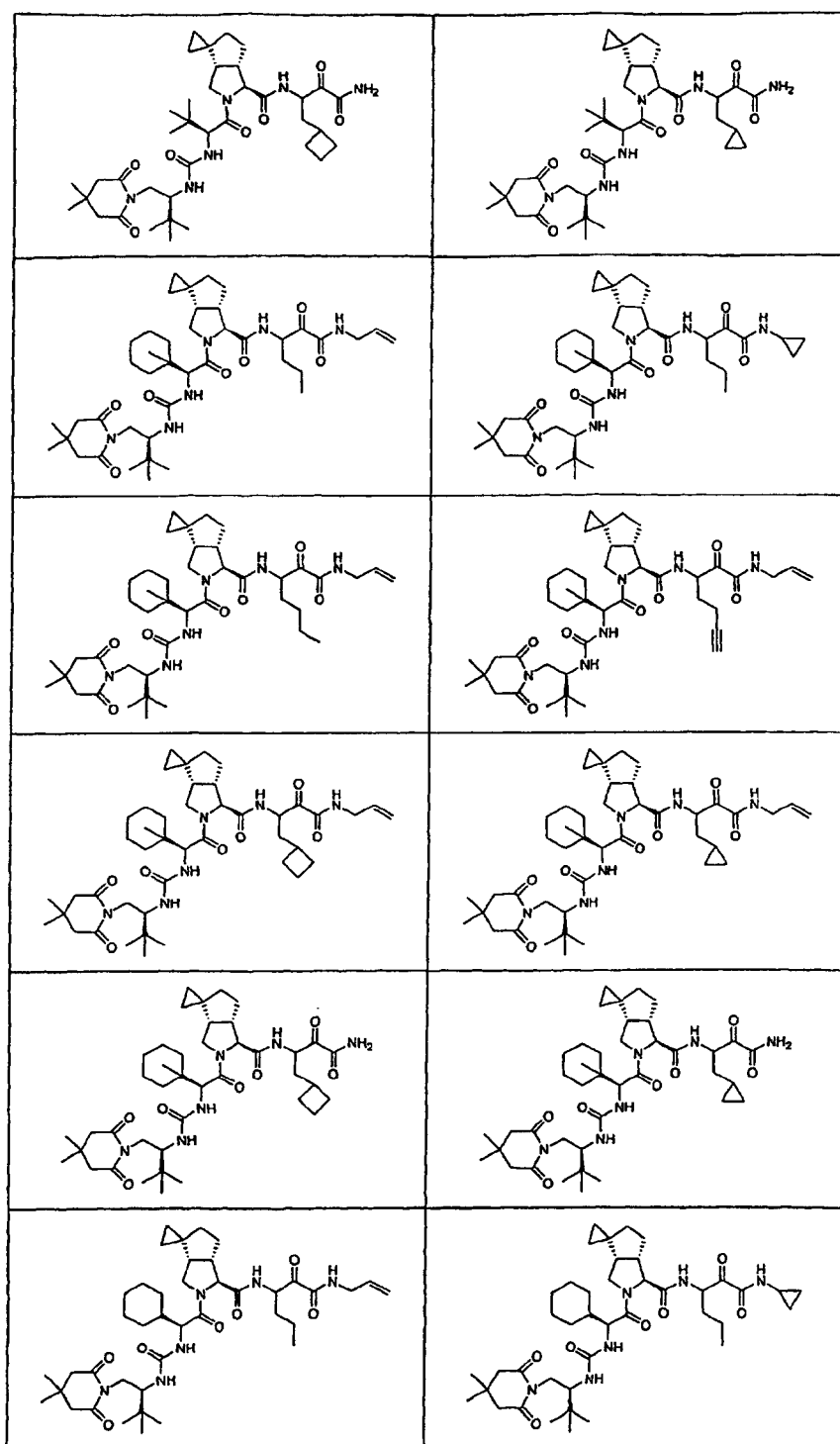
TABLA 1

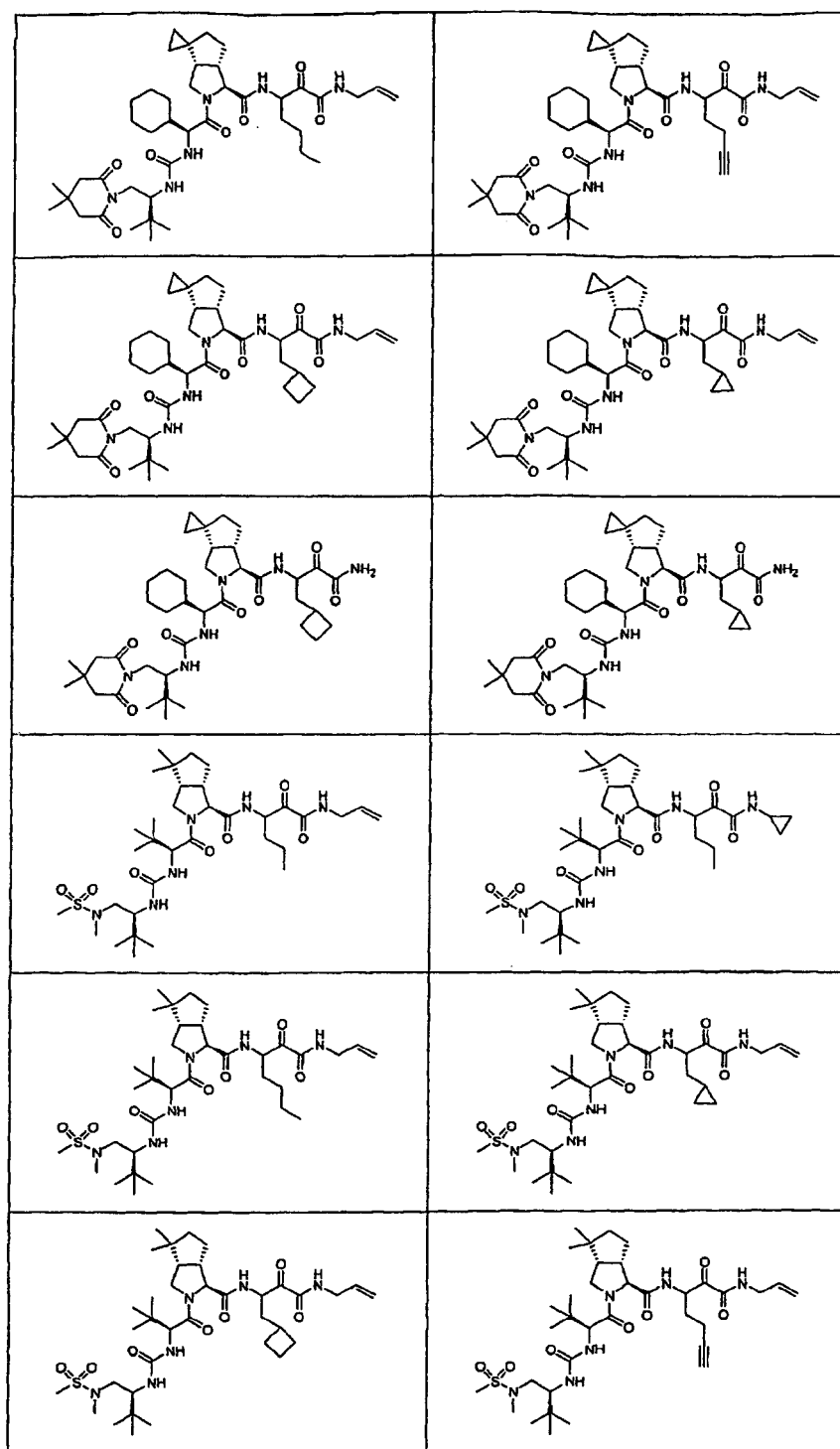


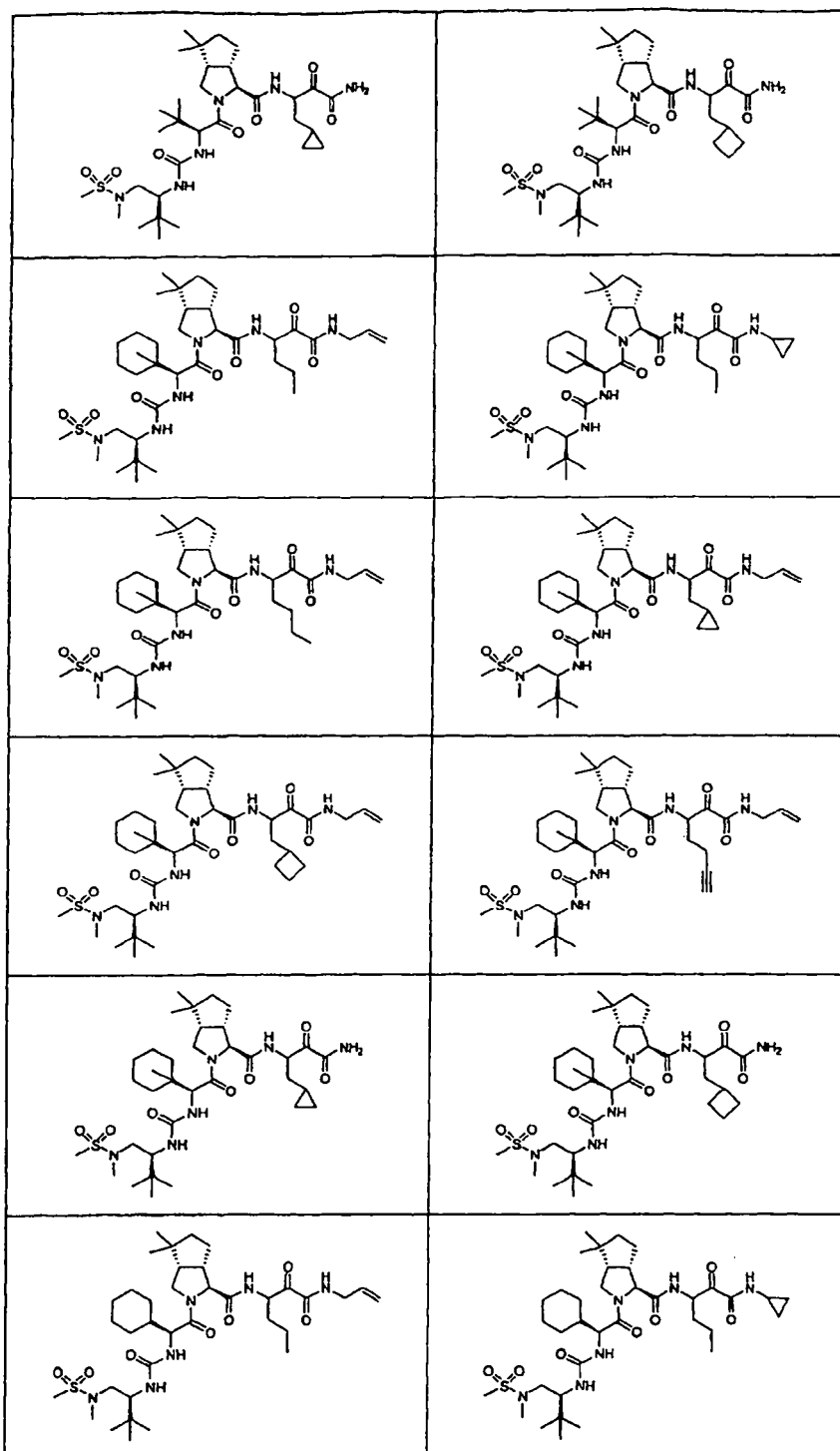


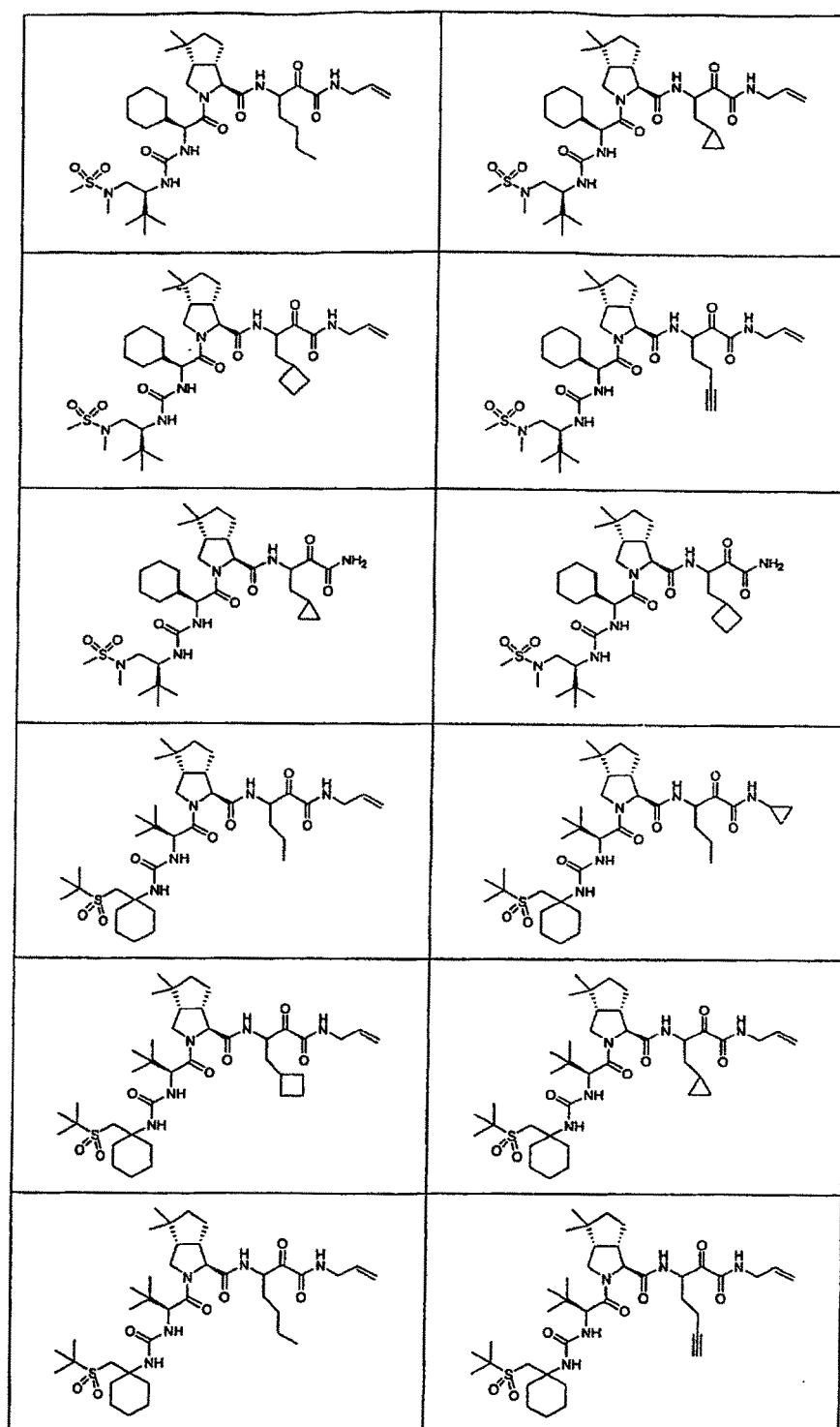


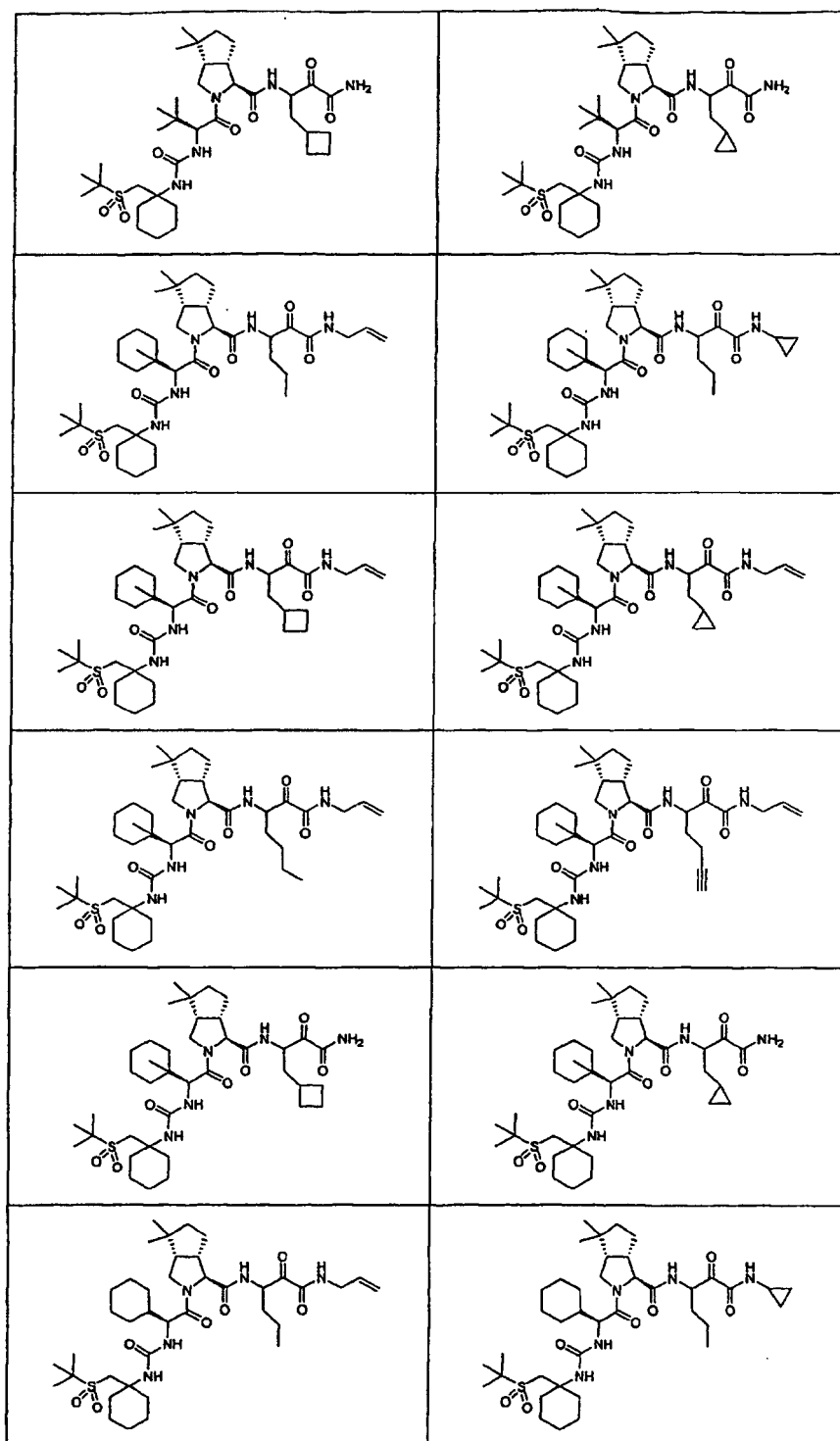


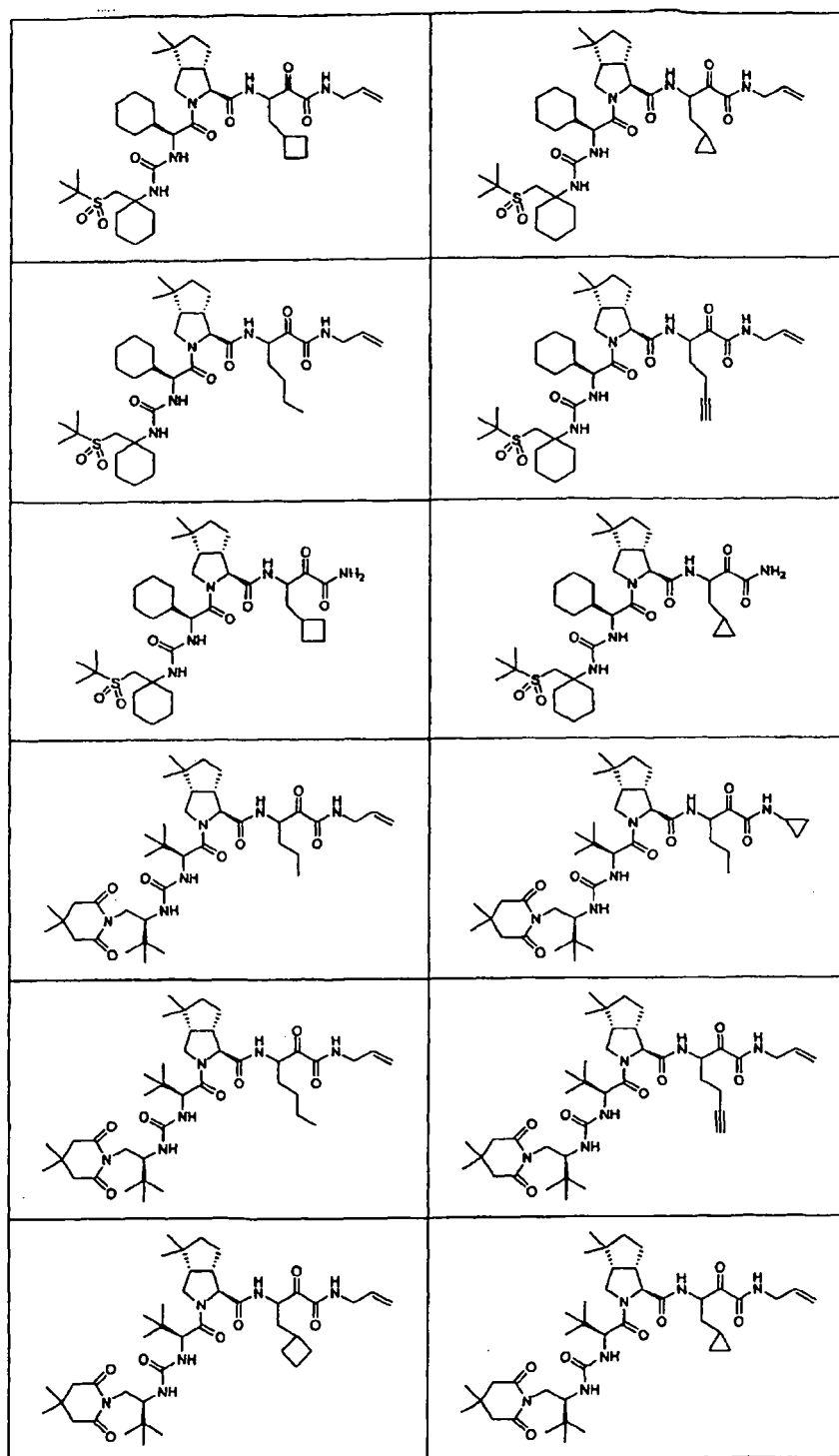


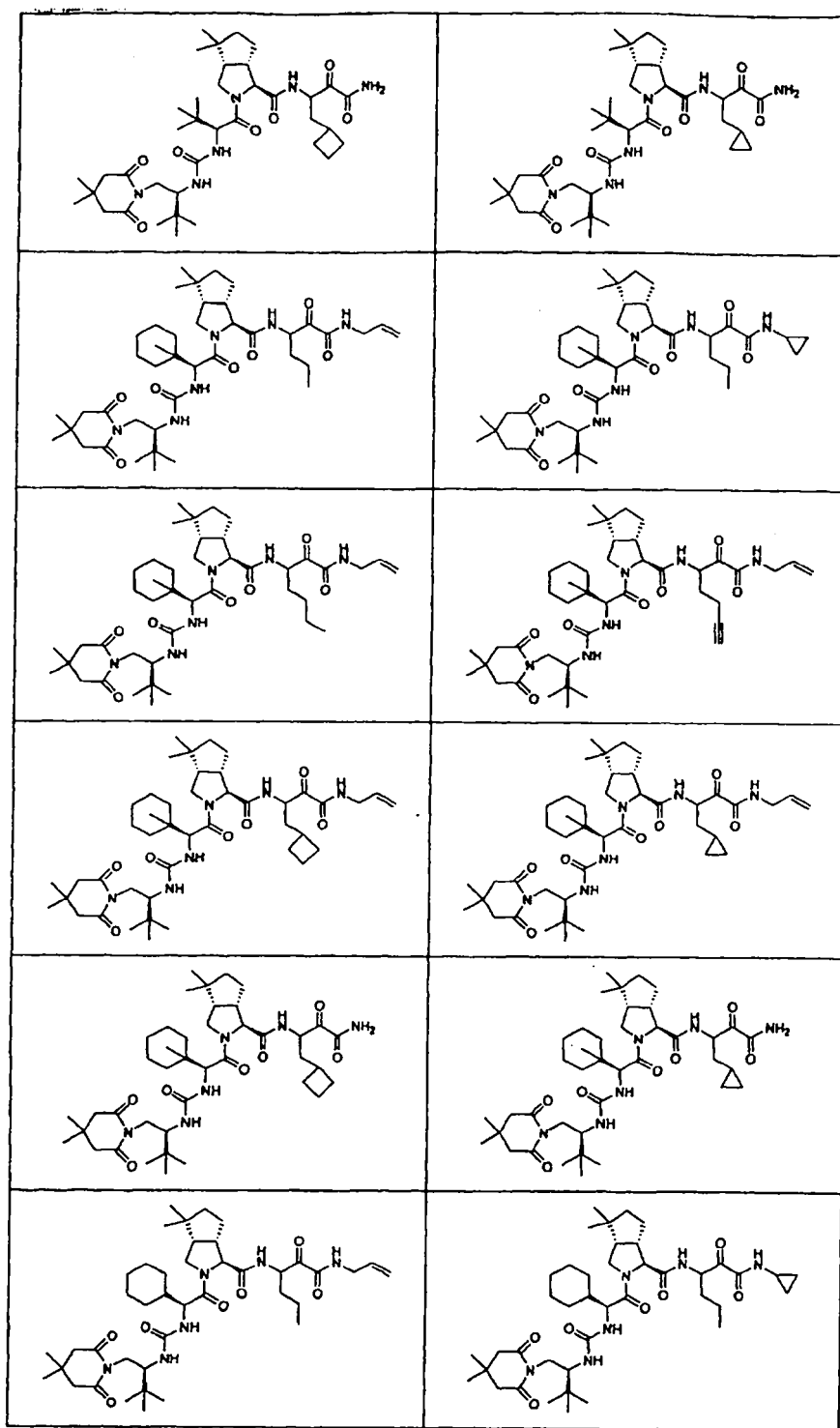


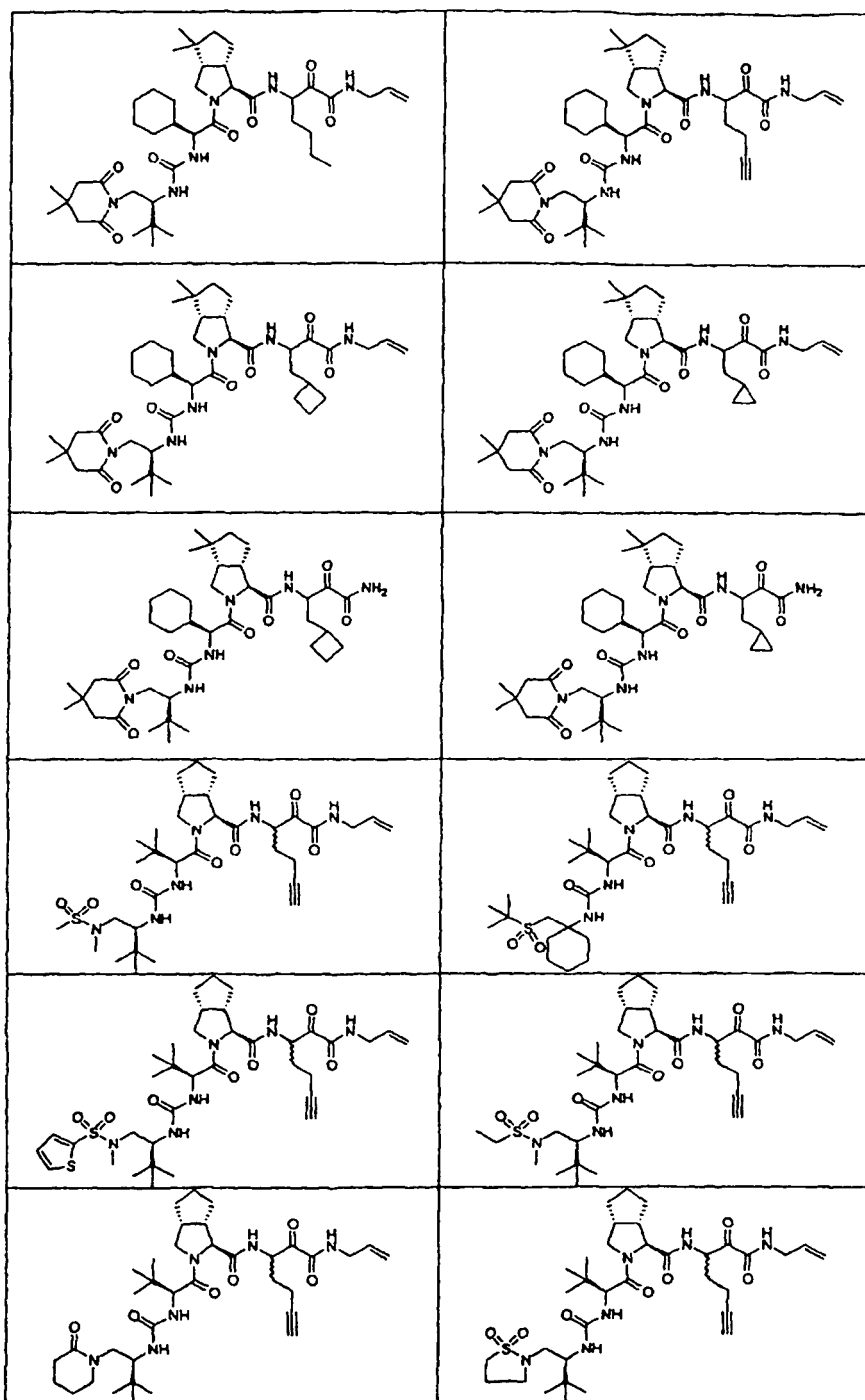


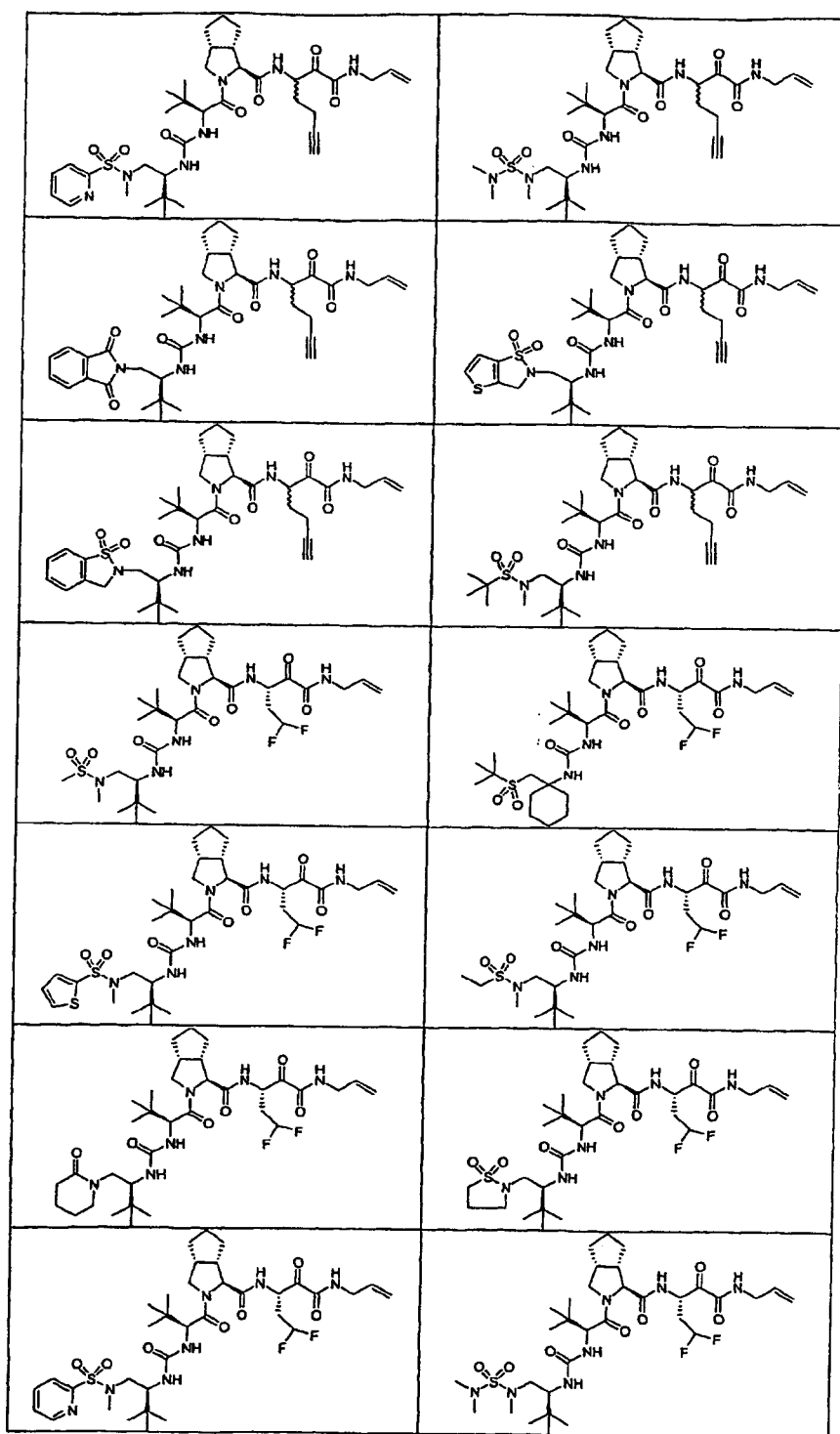


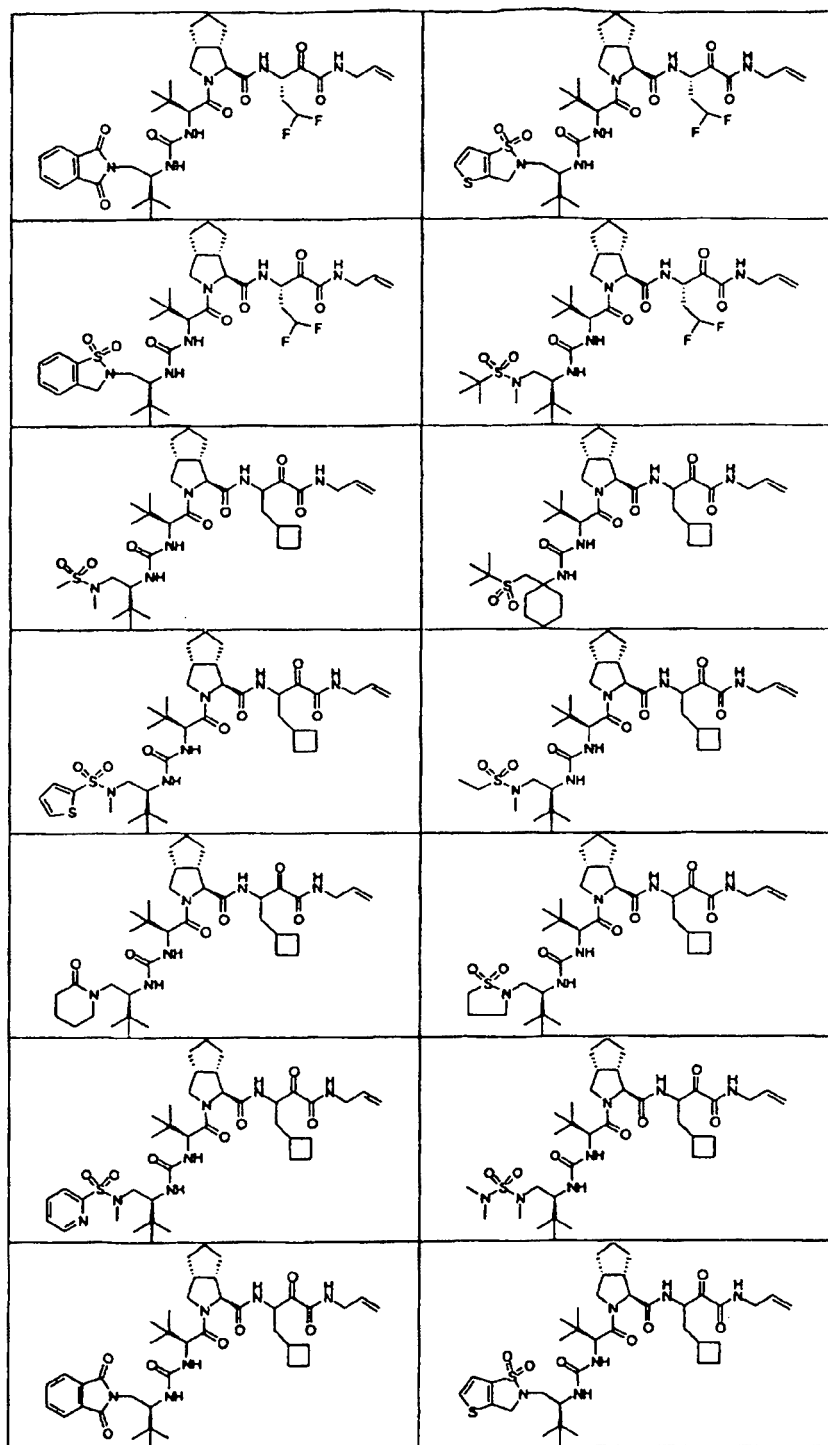


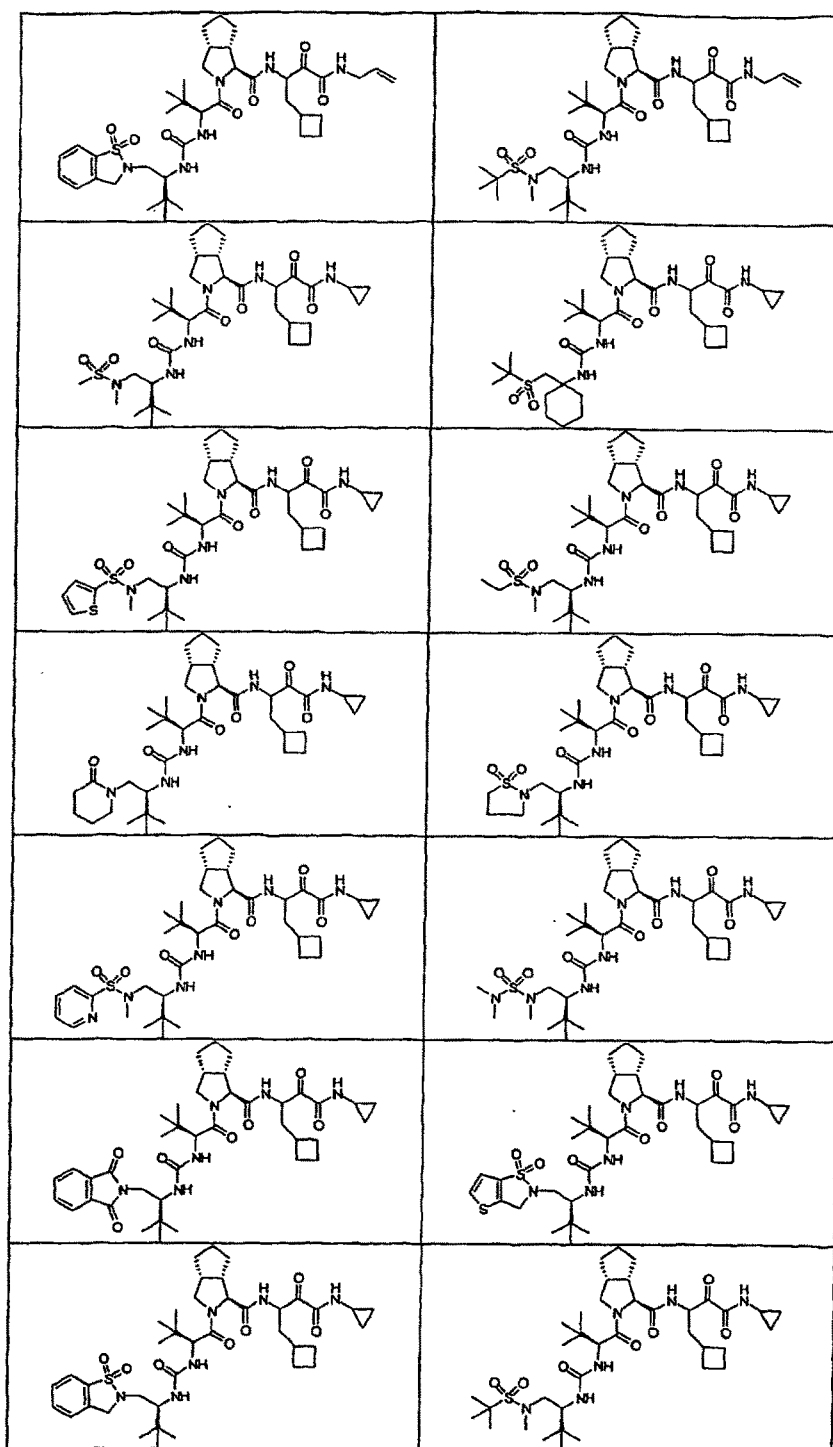


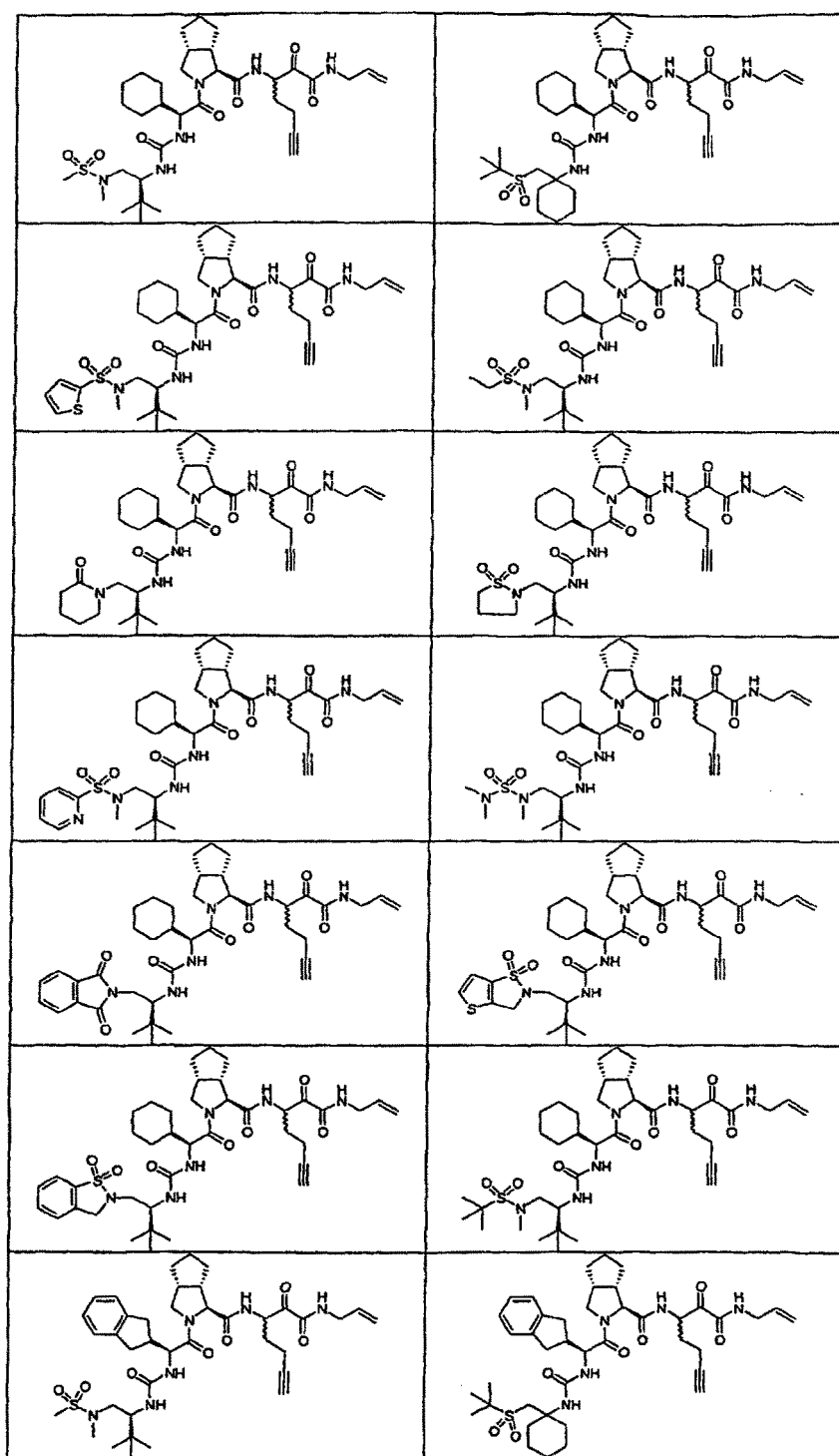


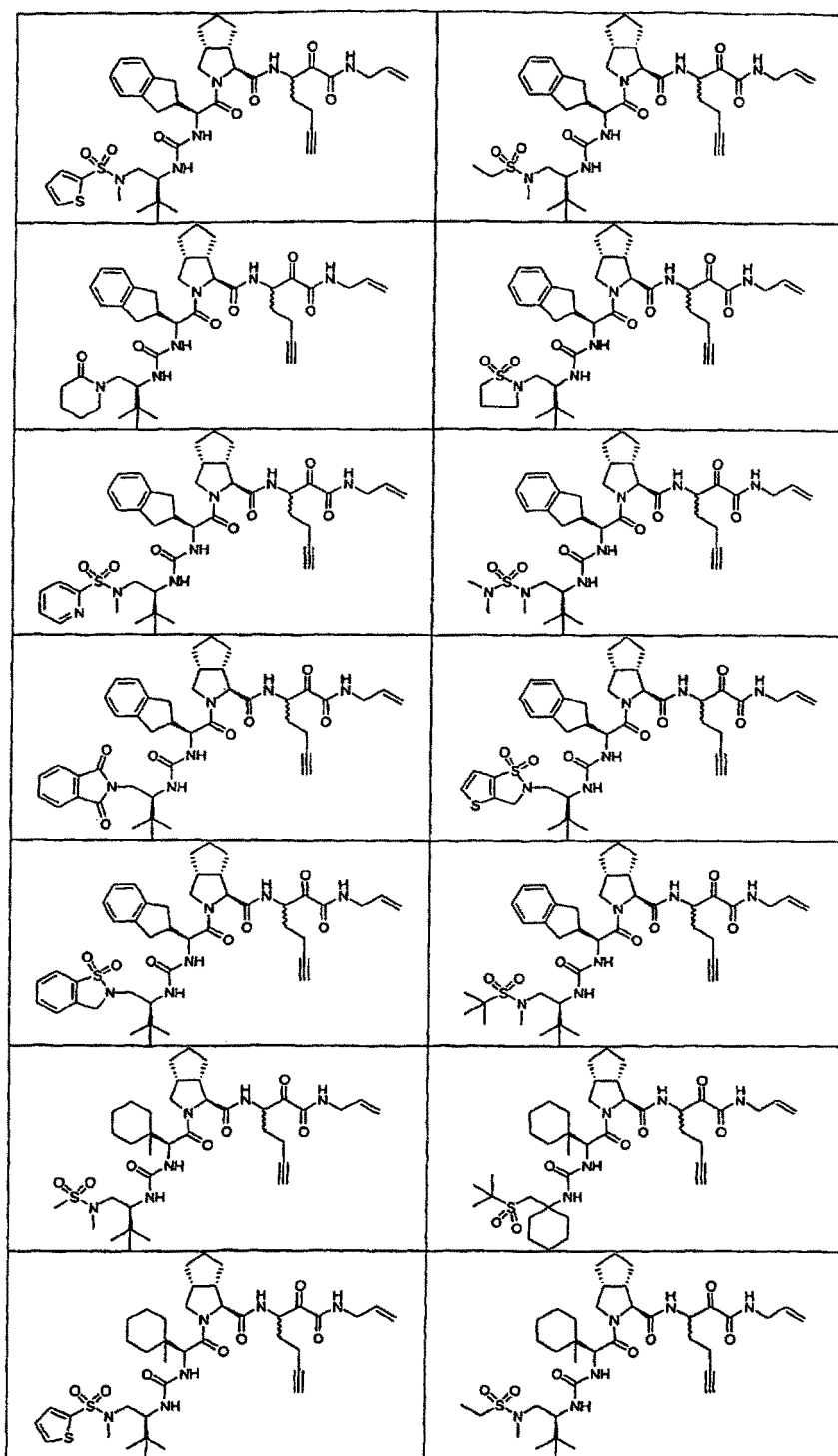


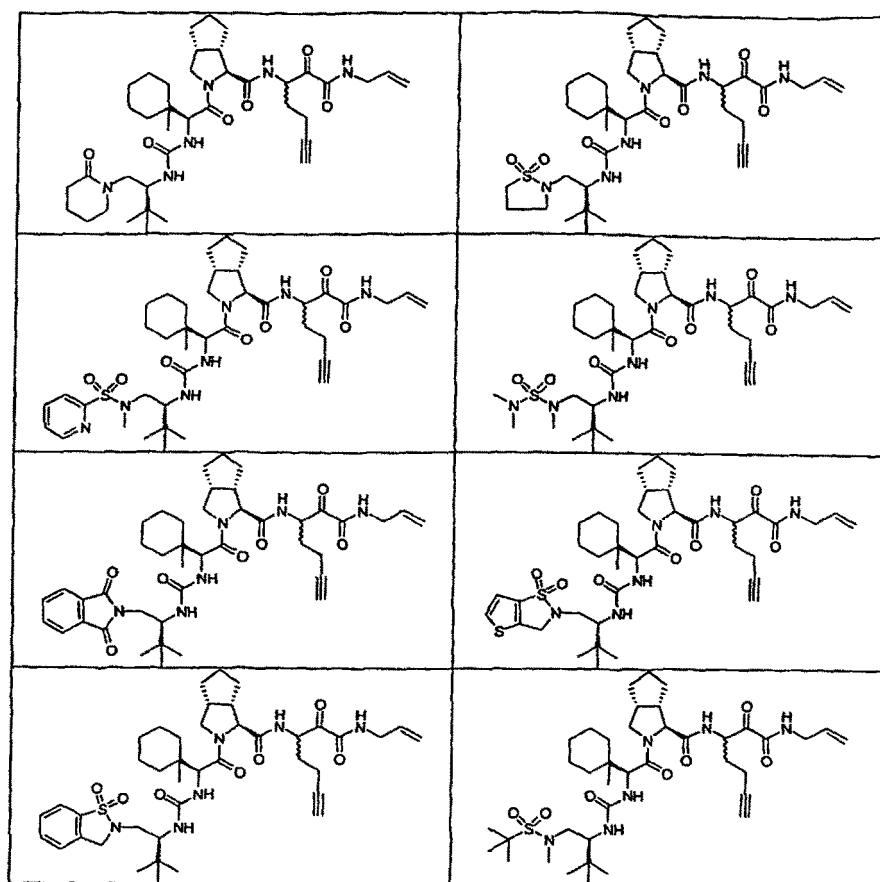






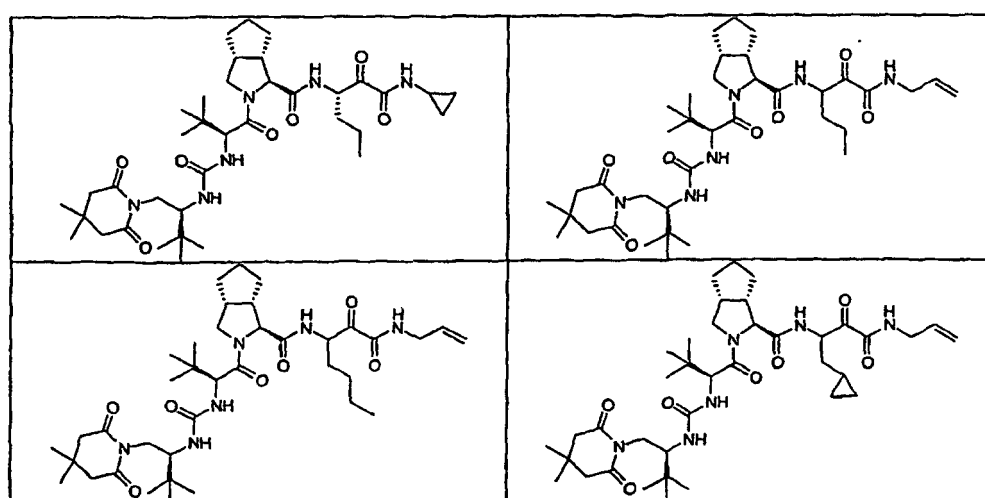


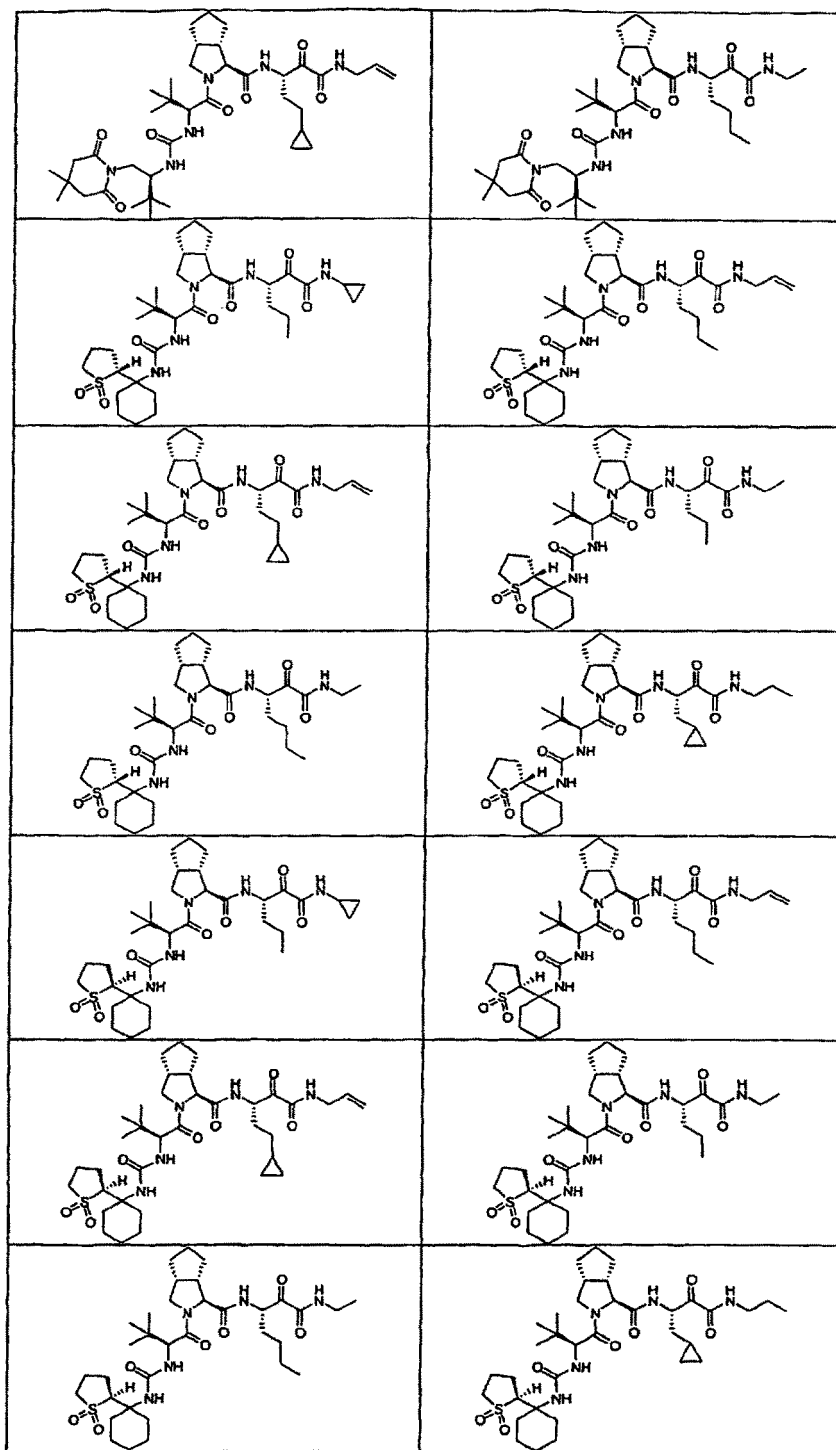


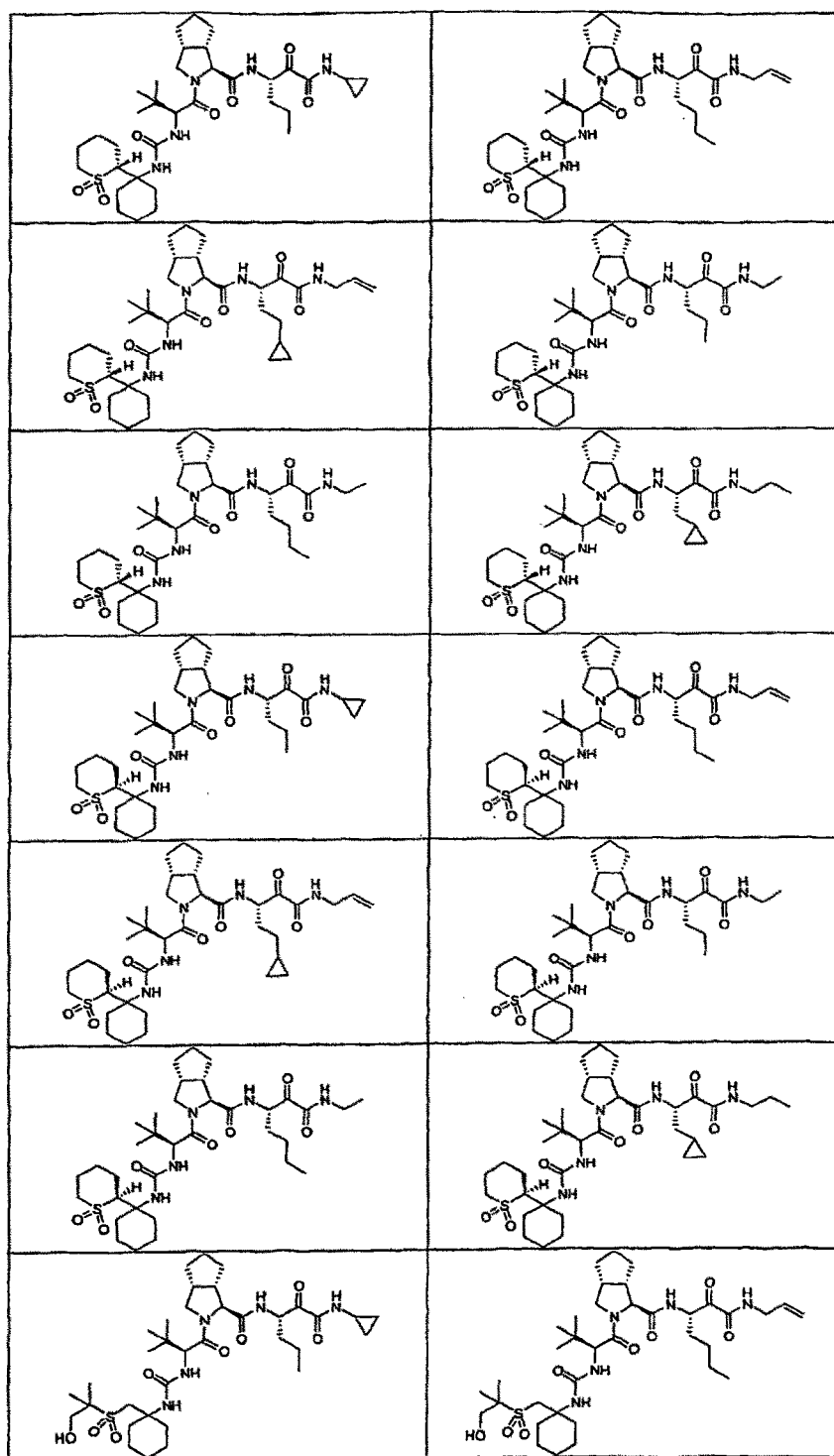


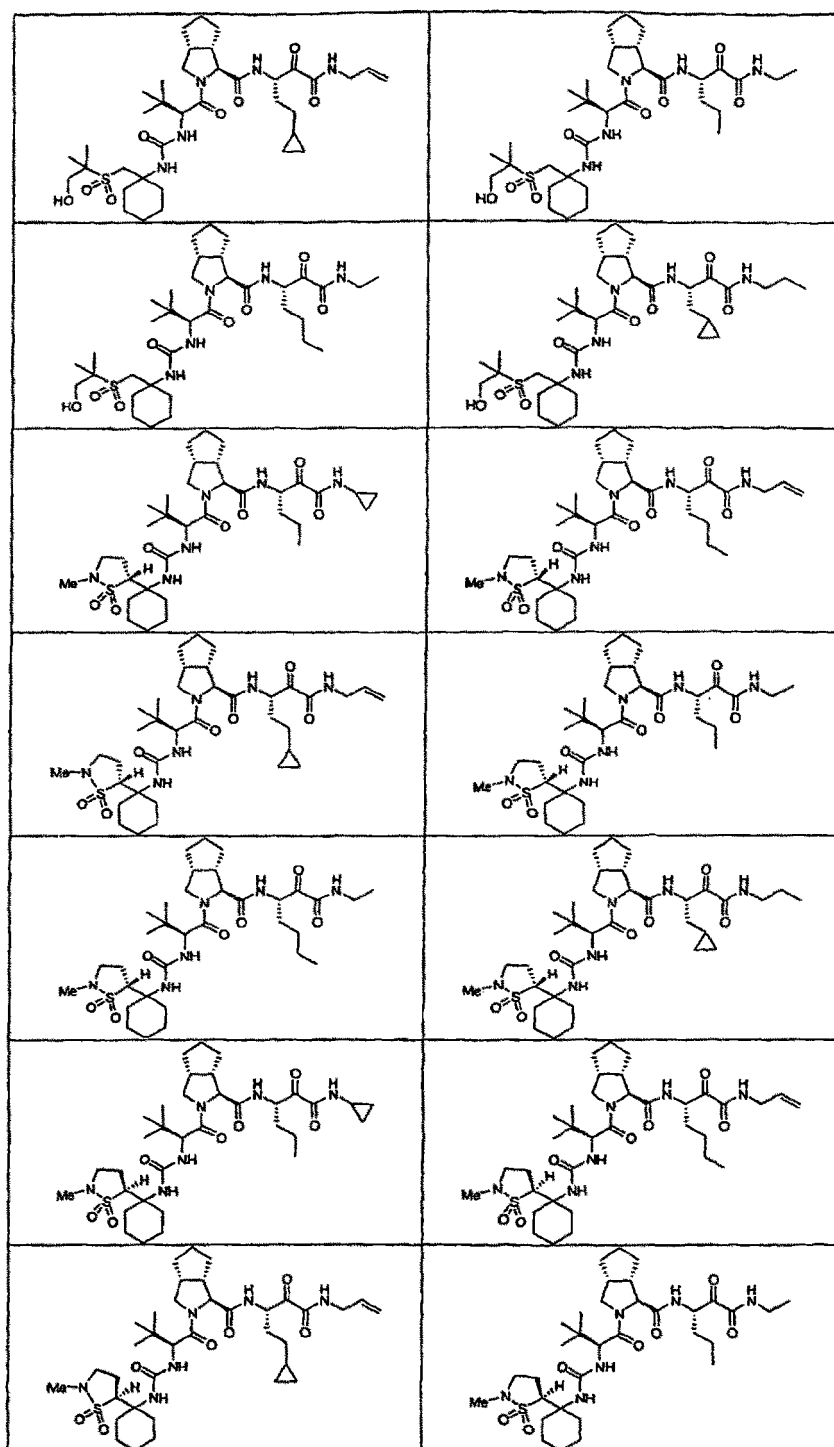
En la Tabla 1A también se presentan compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención:

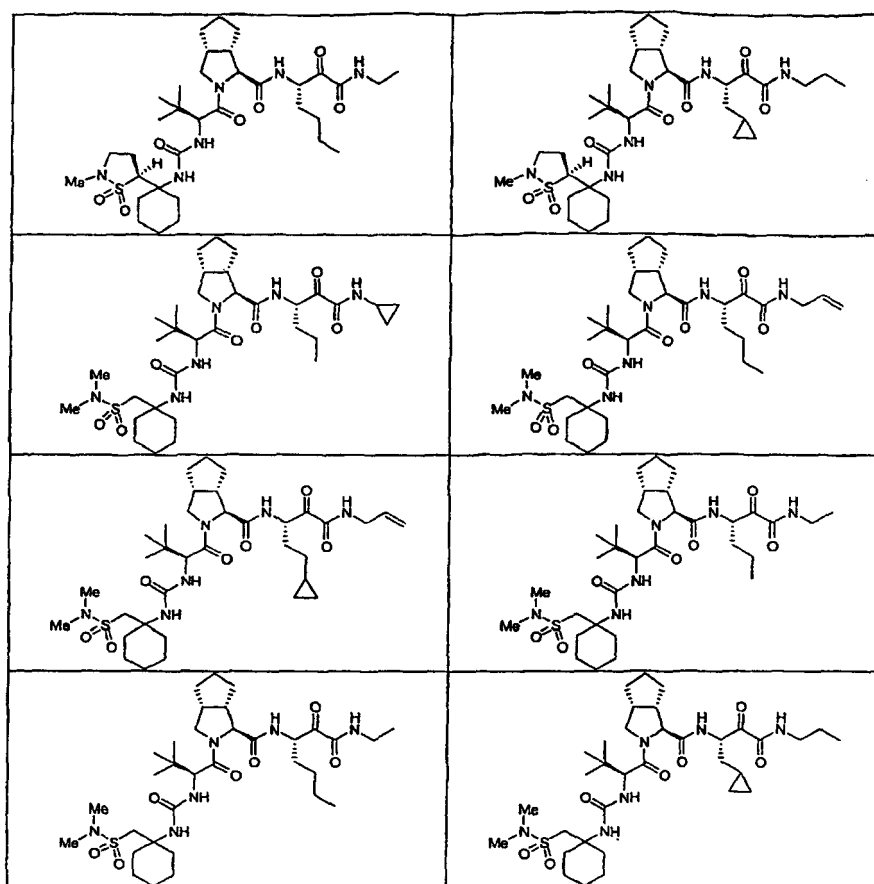
TABLA 1A











Según se han utilizado antes, y a lo largo de esta descripción, se deberá entender que los siguientes términos, a no ser que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

“Paciente” incluye tanto seres humanos como animales.

“Mamífero” significa seres humanos y otros animales mamíferos.

“Alquilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquímica lineal. “Alquilo inferior” significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El término “alquilo sustituido” significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

“Alqueno” significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquénica lineal. “Alqueno inferior” significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El término “alqueno sustituido” significa que el grupo alqueno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y -S(alquilo). Los ejemplos no limitantes de los grupos alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

“Alquinilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena.

5 Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquínica lineal. “Alquinilo inferior” significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. El término “alquinilo sustituido” significa que el grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose independientemente

10 cada sustituyente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

“Arilo” significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más “sustituyentes del sistema anular” que pueden ser iguales o diferentes, y se definen como en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

15

“Heteroarilo” significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos anulares, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos anulares, donde uno o más de los átomos anulares es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o combinado. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos anulares. El “heteroarilo” puede estar sustituido opcionalmente con uno o más “sustituyentes del sistema anular” que pueden ser iguales o diferentes, y se definen como en la presente memoria. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente,

20 está presente como átomo anular. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se puede oxidar opcionalmente al N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de los heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxoindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término “heteroarilo” también se refiere a radicales heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

25

“Aralquilo” o “arilalquilo” significa un grupo aril-alquilo donde el arilo y el alquilo se describen como antes. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de los grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace hacia el radical de origen es a través del alquilo.

35

“Alquilarilo” significa un grupo alquil-arilo donde el alquilo y el arilo se describen como antes. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitante de un grupo alquilarilo adecuado es toliolo. El enlace hacia el radical de origen es a través del arilo.

40

“Cicloalquilo” significa un sistema anular no aromático mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos anulares. El cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más “sustituyentes del sistema anular” que pueden ser iguales o diferentes, y se definen como antes. Los ejemplos no limitantes de los cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de los cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares, así como especies parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares.

45

50

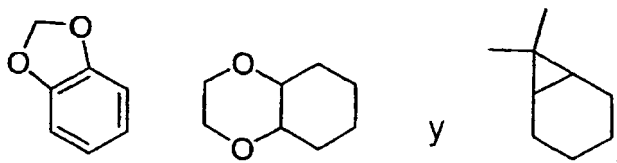
“Halógeno” o “halo” significa fluoro, cloro, bromo, o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

“Sustituyente del sistema anular” significa un sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema anular. Los sustituyentes del sistema anular pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueni-

55 lo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalqueniolo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxi, hidroxi alquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(\text{alquilo})$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N\text{-alquilo-}$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, y aralquilo. “Sustituyente del sistema anular” puede significar también un radical sencillo que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema anular. Los ejemplos de tal

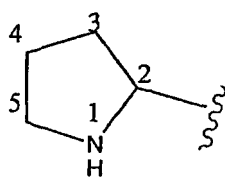
60 radical son metilendioxi, etilendioxi, $-C(CH_3)_2-$ y similares que forman radicales tales como, por ejemplo:

65



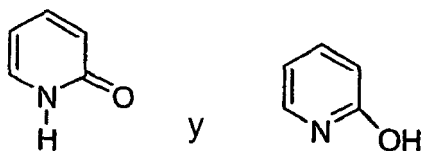
“Heterociclilo” significa un sistema anular monocíclico o multicíclico saturado no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos anulares, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos anulares, donde uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o combinado. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema anular. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos anulares. El prefijo aza, oxa o tia después del nombre raíz del heterociclilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente como átomo anular. Cualquier -NH en un anillo de heterociclilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; tales protecciones son también consideradas parte de esta invención. El heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más “sustituyentes del sistema anular” que pueden ser iguales o diferentes, y se definen como en la presente memoria. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo se puede oxidar opcionalmente al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de los anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona, y similares.

Se debe observar que en los sistemas anulares que contienen heteroátomos de esta invención, no hay grupos hidroxilo en átomos de carbono adyacentes a N, O o S, así como no hay grupos N o S en carbonos adyacentes a otros heteroátomos. Así, por ejemplo, en el anillo:



no hay -OH anclado directamente a los carbonos indicados como 2 y 5.

También se debe observar que la forma tautomérica tal como, por ejemplo, los radicales:



se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

“Alquinilalquilo” significa un grupo alquinil-alquilo- donde el alquinilo y el alquilo se describen como antes. Los alquinilalquilos preferidos contienen un alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace hacia el radical de origen es a través del alquilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquinilalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

“Heteroaralquilo” significa un grupo heteroaril-alquilo- donde el heteroarilo y el alquilo se describen como antes. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de los grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, y quinolin-3-ilmetilo. El enlace hacia el radical de origen es a través del alquilo.

“Hidroxialquilo” significa un grupo HO-alquilo- donde el alquilo se define como antes. Los hidroxialquilos preferidos contienen alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de los grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

“Acilo” significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)-, donde los diferentes grupos se describen como antes. El enlace hacia el radical de origen es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de los grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

“Aroilo” significa un grupo aril-C(O)- donde el grupo arilo se describe como antes. El enlace hacia el radical de origen es a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos adecuados incluyen benzoilo y 1-naftoilo.

5 “Alcoxi” significa un grupo alquil-O- donde el grupo alquilo se describe como antes. Los ejemplos no limitantes de los grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace hacia el radical de origen es a través del oxígeno del éter.

10 “Ariloxi” significa un grupo aril-O- donde el grupo arilo se describe como antes. Los ejemplos no limitantes de los grupos ariloxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace hacia el radical de origen es a través del oxígeno del éter.

15 “Aralquiloxi” significa un grupo aralquil-O- donde el grupo aralquilo se describe como antes. Los ejemplos no limitantes de los grupos aralquiloxi adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace hacia el radical de origen es a través del oxígeno del éter.

“Alquiltio” significa un grupo alquil-S- donde el grupo alquilo se describe como antes. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace hacia el radical de origen es a través del azufre.

20 “Arlitio” significa un grupo aril-S- donde el grupo arilo se describe como antes. Los ejemplos no limitantes de los grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace hacia el radical de origen es a través del azufre.

“Aralquiltio” significa un grupo aralquil-S- donde el grupo aralquilo se describe como antes. Un ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace hacia el radical de origen es a través del azufre.

25 “Alcoxycarbonilo” significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de los grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace hacia el radical de origen es a través del carbonilo.

30 “Ariloxycarbonilo” significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de los grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace hacia el radical de origen es a través del carbonilo.

“Aralcoxycarbonilo” significa un grupo aralquil-O-C(O)-. El ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es bencilloxycarbonilo. El enlace hacia el radical de origen es a través del carbonilo.

35 “Alquilsulfonilo” significa un grupo alquil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos donde el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace hacia el radical de origen es a través del sulfonilo.

“Arilsulfonilo” significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace hacia el radical de origen es a través del sulfonilo.

40 El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se remplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal de los átomos designados en las circunstancias existentes, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por “compuesto estable” o “estructura estable” se significa un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

50 El término “uno o más” o “al menos uno”, cuando indica el número de sustituyentes, los compuestos, los agentes combinados y similares, hace referencia al menos a uno, y hasta el número máximo de sustituyentes, compuestos, agentes combinados y similares químicamente y físicamente permisibles, que están presentes o se añaden, dependiendo del contexto. Tales técnicas y conocimientos son bien conocidos por los expertos en la técnica implicados.

El término “sustituido opcionalmente” significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o porciones especificados.

55 El término “aislado” o “en forma aislada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado de un procedimiento sintético o una fuente natural o de sus combinaciones. El término “purificado” o “en forma purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser obtenido de un procedimiento o varios procedimientos de purificación descritos en la presente memoria o bien conocidos por los expertos en la técnica, con una pureza suficiente para ser caracterizable mediante las técnicas analíticas convencionales descritas en la presente memoria o bien conocidas por los expertos en la técnica.

65 También se debe observar que también se supone que cualquier carbono o heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, los esquemas, los ejemplos y las Tablas en la presente memoria tiene el átomo o los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina “protegido”, esto significa que el grupo está en forma modificada para excluir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto es sometido a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos normales en la técnica así como

mediante la referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, New York.

Cuando cualquier variable (p. ej., arilo, heterociclo, R^2 , etc.) aparece más de una vez en cada elemento o en la Fórmula 1, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones.

Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término “composición” abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la descripción, por ejemplo los compuestos de la invención, también se contemplan en la presente memoria. El término “profármaco”, según se emplea en la presente memoria, indica un compuesto que es un precursor de un fármaco que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de Fórmula 1, por ejemplo un compuesto de la invención, o una de sus sales y/o solvatos. Se proporciona un estudio de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-Drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, ambas las cuales se incorporan a la presente memoria como referencia.

“Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta descripción, por ejemplo un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En algunos casos el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan al entramado cristalino del sólido cristalino. “Solvato” abarca los solvatos en fase de solución y aislables. Los ejemplos no limitantes de los solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. “Hidrato” es un solvato donde la molécula de disolvente es H_2O .

Se pretende que “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” describa una cantidad de compuesto o composición de la descripción, por ejemplo un compuesto o una composición de la presente invención eficaz para inhibir las CDK y producir de este modo el efecto terapéutico, mejorador, inhibidor o preventivo deseado.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden formar sales que están también dentro del alcance de esta descripción. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula 1 en la presente memoria incluye la referencia a sus sales, a no ser que se indique lo contrario. El término “sal o sales”, según se emplea en la presente memoria, indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales alcalinas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula 1 contiene tanto un radical alcalino, tal como, pero no limitado a piridina o imidazol, y un radical ácido, tal como, pero no limitado a un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones (“sales internas”) y están incluidos en el término “sal o sales” según se utiliza en la presente memoria. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables, no tóxicas), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de Fórmula 1, por ejemplo los compuestos de la invención, se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que precipite la sal o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácido ilustrativas incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, hidroccloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), y similares. Adicionalmente, los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos alcalinos, por ejemplo, son comentados por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio en la red).

Las sales alcalinas ilustrativas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio, litio, y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno alcalino se pueden cuaternarizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (p. ej. cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (p. ej. sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (p. ej. cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, y estearilo), haluros de aralquilo (p. ej. bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Se pretende que todas estas sales de ácido y sales de bases sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la descripción y todas las sales de ácidos y de bases son consideradas equivalentes a la forma libre de los compuestos correspondientes, por ejemplo los compuestos de la invención, para los fines de la descripción.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el radical no carbonílico de la porción ácido carboxílico del agrupamiento del éster se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejem-

plo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₄ o amino); (2) ésteres sulfonato, tales como alquil- o aralkilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres fosfonato y (5) ésteres mono-, di- o trifosfato. Los ésteres fosfato pueden estar esterificados adicionalmente, por ejemplo, con un alcohol C₁-C₂₀ o uno de sus derivados reactivos, o con un 2,3-diacil(C₆-C₂₄)glicerol.

Los compuestos de Fórmula 1, incluyendo los compuestos de la invención, y sus sales, solvatos, ésteres y profármacos pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, en forma de una amida o iminoéter). Están contempladas todas estas formas tautoméricas.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos, incluyendo los compuestos de la invención, incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos, así como las sales y solvatos de los profármacos, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diferentes sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros, y las formas diastereoméricas, están contemplados dentro del alcance de la descripción puesto que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la descripción, incluyendo los compuestos de la invención, pueden estar, por ejemplo, esencialmente libres de otros isómeros, o se pueden mezclar, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de los compuestos pueden tener la configuración S o R como se define en *IUPAC 1974 Recommendations*. Se pretende que el uso de los términos “sal”, “solvato”, “profármaco” y similares, se aplique igualmente a la sal, solvato y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la descripción y de los compuestos de la invención.

Se pretende que las formas polimórficas de los compuestos de fórmula 1, incluyendo los compuestos de la invención, y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de fórmula 1, incluyendo los compuestos de la invención, estén incluidas en la presente descripción.

Se debe entender que la utilidad de los compuestos de Fórmula 1 incluyendo los compuestos de la invención para las aplicaciones terapéuticas comentadas en la presente memoria es aplicable a cada compuesto por sí mismo o a la combinación o combinaciones de uno o más compuestos de Fórmula 1 como se ilustra, por ejemplo, en el siguiente párrafo inmediato. La misma interpretación se aplica también a la composición o las composiciones farmacéuticas que comprenden tal compuesto o tales compuestos y al método o los métodos de tratamiento que implican a tal compuesto o tales compuestos.

Los compuestos de acuerdo con la descripción, incluyendo los compuestos de la invención, pueden tener propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de Fórmula 1 puede ser inhibidores de la proteasa de VHC, cada compuesto por sí mismo o uno o más compuestos de Fórmula 1 pueden ser combinados con uno o más compuestos seleccionados entre los de Fórmula 1. El compuesto o los compuestos pueden ser útiles para tratar enfermedades tales como, por ejemplo, VHC, VIH, (SIDA, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), y trastornos relacionados, así como para modular la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC), prevenir el VHC, o mejorar uno o más síntomas de la hepatitis C.

Los compuestos de Fórmula 1, incluyendo los compuestos de la invención, se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos asociados con la proteasa de VHC, por ejemplo, comprendiendo el método poner en contacto íntimo un compuesto de Fórmula 1, por ejemplo un compuesto de la invención, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, esta descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o los compuestos de Fórmula 1, por ejemplo un compuesto de la invención como ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas generalmente comprenden adicionalmente al menos un diluyente portador, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable (colectivamente referido en la presente memoria como sustancias portadoras). Debido a su actividad inhibidora de VHC, tales composiciones farmacéuticas poseen utilidad para tratar la hepatitis C y los trastornos relacionados.

En otro aspecto más, la descripción hace referencia a métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I por ejemplo un compuesto de la invención, como ingrediente activo. En las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente descripción, los ingredientes activos se administrarán típicamente mezclados con sustancias portadoras adecuadas seleccionadas adecuadamente con respecto a la forma de administración deseada, es decir comprimidos orales, cápsulas (cargadas con sólido, cargadas como semisólido o cargadas con líquido), polvos para su reconstitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones, y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente farmacológico activo se puede combinar con cualquier portador inerte farmacéuticamente aceptable oral no tóxico, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (forma líquida) y similares. Por otra parte, cuando se desee o necesite, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los polvos y los comprimidos pueden comprender de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición de la invención.

Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes se pueden mencionar para su uso en estas formas de dosificación, ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares.

También se pueden incluir agentes edulcorantes y aromatizantes y conservantes cuando sea apropiado. Algunos de los términos indicados antes, por ejemplo disgregantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se comentan con más detalle más abajo.

Adicionalmente, las composiciones de la descripción, incluyendo las composiciones de la presente invención se pueden formular en una forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de uno o más cualesquiera de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir la actividad inhibidora de VHC y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen capas con velocidades de disgregación variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y moldeadas en forma de comprimido o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se pueden mencionar el agua o las soluciones de agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes y opacificadores para las soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida pueden incluir también soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que se pueden combinar con un portador farmacéuticamente aceptable tal como un gas comprimido inerte, p. ej. nitrógeno.

Para preparar supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tales como manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa ahí homogéneamente agitando o mezclando de uno modo similar. La mezcla homogénea reblandecida se vierte después en moldes del tamaño conveniente, se deja enfriar y de ese modo se solidifica.

También están incluidas las preparaciones en forma sólida que se pretende convertir, inmediatamente después de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la descripción, por ejemplo los compuestos de la invención, pueden ser también liberables transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden estar incluidas en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio como es convencional en la técnica para este propósito.

Los compuestos de la descripción, por ejemplo los compuestos de la invención, se pueden administrar también oralmente, intravenosamente, intranasalmente o subcutáneamente.

Los compuestos de la descripción, por ejemplo los compuestos de la invención pueden comprender también preparaciones que están en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias del tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, p. ej., una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de composición activa en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse generalmente de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 950 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligramos, y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación concreta. La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de la edad, el sexo, el peso del paciente y de la gravedad de la afección que esté siendo tratada. Tales mecanismos son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Generalmente, la forma de dosificación oral para seres humanos que contiene los ingredientes activos puede ser administrada 1 o 2 veces al día. La cantidad y la frecuencia de la administración serán reguladas de acuerdo con el criterio del médico clínico que atienda. Un régimen de dosificación diario recomendado generalmente para la administración oral puede variar de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos al día, en dosis únicas o divididas. Más abajo se describen algunos términos útiles:

Cápsula - hace referencia a un recipiente o receptáculo especial elaborado de metilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos), o gelatinas o almidón desnaturalizados para albergar o contener composiciones que comprenden los ingredientes activos. Las cápsulas de cubierta dura se elaboran típicamente de combinaciones de gelatinas de hueso y piel de cerdo con resistencia de gel relativamente alta. Las propias cápsulas pueden contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificadores, plastificantes y conservantes.

ES 2 328 589 T3

5	Comprimido -	hace referencia a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes adecuados. El comprimido puede ser preparado mediante compresión de mezclas o granulaciones obtenidas mediante granulación en mojado, granulación en seco o mediante compactación.
10	Gel oral -	hace referencia a los ingredientes activos dispersados o solubilizados en una matriz semi-sólida hidrófila.
15	Diluyente -	Polvo para su reconstitución hace referencia a combinaciones de polvos que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados que pueden ser suspendidos en agua o zumos.
20	Disgregante -	hace referencia a sustancias que usualmente constituyen la porción principal de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede oscilar de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso de la composición total, preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 60%.
25	Disgregante -	hace referencia a sustancias añadidas a la composición para ayudarla a romperse (disgregarse) y liberar los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetilalmidón sódico; gomas naturales y sintéticas tales como goma de algarroba, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; celulosas microcristalina y celulosas microcristalinas entrecruzadas tales como croscarmelosa sódica; alginatos tales como ácido algínico y alginato sódico; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede oscilar de aproximadamente 2 a aproximadamente 15% en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 10% en peso.
30	Aglutinante -	hace referencia a sustancias que unen o "pegan" los polvos entre sí y los hacen cohesivos formando gránulos, sirviendo como "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes añaden fuerza cohesiva ya disponible en el diluyente o el agente para conferir volumen. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales tales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas tales como ácido algínico, alginato sódico y alginato de amonio y calcio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropil-metilcelulosa; polivinilpirrolidona; e inorgánicos tales como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede oscilar de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6% en peso.
35	Lubricante -	hace referencia a una sustancia añadida a la forma de dosificación para posibilitar que el comprimido, los gránulos, etc. después de haber sido comprimidos, se liberen del molde o troquel reduciendo la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de bajo punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro sódico, benzoato sódico, acetato sódico, oleato sódico, polietilenglicoles y d,l-leucina. Los lubricantes se añaden usualmente en la última etapa antes de la compresión, puesto que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y las piezas de la prensa para comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede oscilar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2%, más preferiblemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5% en peso.
40	Antiapelmazante -	material que previene la aglutinación y mejora las características de flujo de las granulaciones, de manera que el flujo es suave y uniforme. Los antiapelmazantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de antiapelmazante en la composición puede oscilar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición total, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% en peso.
45	Agentes colorantes -	excipientes que proporcionan coloración a la composición o a la forma de dosificación. Tales excipientes pueden incluir colorantes de calidad alimentaria y colorantes de calidad alimentaria adsorbidos sobre un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1%.
50		
55		
60		
65		

Biodisponibilidad - hace referencia a la velocidad y al grado al que el ingrediente farmacológico activo o radical terapéutico es absorbido en la circulación general desde una forma de dosificación administrada en comparación con un patrón o control.

Los métodos convencionales para preparar comprimidos son conocidos. Tales métodos incluyen métodos en seco tales como la compresión directa y la compresión de granulación producida mediante compactación, o métodos en mojado u otros procedimientos especiales. También son bien conocidos los métodos convencionales para elaborar otra forma para la administración tal como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares.

Otro aspecto de la descripción hace referencia al uso de los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas descritas antes para el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, hepatitis C y similares. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una composición farmacéutica de la invención a un paciente que tiene semejante enfermedad o enfermedades y necesita semejante tratamiento.

En otro caso más, los compuestos de la descripción incluyendo los compuestos de la invención, se pueden utilizar para el tratamiento del VHC en seres humanos en modo de monoterapia o en un modo de terapia combinada (p. ej., combinación dual, combinación triple etc.) tal como, por ejemplo, combinados con agentes antivirales y/o inmunomoduladores. Los ejemplos de tales agentes antivirales y/o inmunomoduladores incluyen Ribavirina (de Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey) y Levovirin[®] (de ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), VP 50406[®] (de Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania), ISIS 14803[™] (de ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), Heptazyme[®] (de Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX 497[®] (de Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), Thimosin[®] (de SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), Maxamine[®] (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), micofenolato de mofetilo (de Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey), interferón (tal como, por ejemplo, interferón alfa, productos conjugados de PEG-interferón alfa) y similares. Los “productos conjugados de PEG-interferón alfa” son moléculas de interferón alfa unidas covalentemente a una molécula de PEG. Los productos conjugados de PEG-interferón alfa ilustrativos incluyen interferón alfa-2a (Roferon[®], de Hoffman LaRoche, Nutley, New Jersey) en forma de interferón alfa-2a pegilado (p. ej., comercializado con el nombre de fábrica Pegasys[®]), interferón alfa-2b (Intron[®], de Schering-Plough Corporation) en forma de interferón alfa-2b pegilado (p. ej., comercializado con el nombre de fábrica PEG-Intron[®]), interferón alfa-2c (Berofor Alpha[®], de Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania) o interferón consenso según se define mediante la determinación de una secuencia consenso de interferones alfa de origen natural (Infergen[®], de Amgen, Thousand Oaks, California).

Según se ha establecido antes, la descripción invención incluye tautómeros, rotámeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de Fórmula I, incluyendo los compuestos la invención. De este modo, como aprecia un experto en la técnica, algunos de los compuestos pueden existir en formas isoméricas adecuadas. Tales variaciones están contempladas dentro del alcance de la descripción.

Otro aspecto de la descripción hace referencia a un método para elaborar los compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo los compuestos de la invención. Los compuestos se pueden preparar mediante diversos mecanismos conocidos en la técnica. Los procedimientos ilustrativos se esbozan en los siguientes esquemas de reacción. Las ilustraciones no deben ser consideradas limitantes del alcance de la invención que está definida en las reivindicaciones adjuntas. Las rutas mecánicas alternativas y las estructuras análogas alternativas resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

Se debe entender que si bien los esquemas ilustrativos siguientes describen la preparación de unos pocos compuestos representativos, la sustitución adecuada de cualquiera de los aminoácidos tanto naturales como no naturales dará como resultado la formación de los compuestos deseados basados en tal sustitución. Se contempla que tales variaciones se encuentran dentro del alcance de la descripción.

Abreviaturas

Las abreviaturas que se utilizan en las descripciones de los esquemas, las preparaciones y los ejemplos que siguen son:

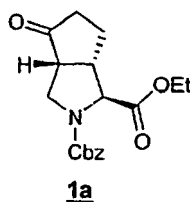
THF:	Tetrahidrofurano
DMF:	N,N-Dimetilformamida
EtOAc:	Acetato de etilo
AcOH:	Acido acético
HOObt:	3-Hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
EDCI:	Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
NMM:	N-Metilmorfolina

ES 2 328 589 T3

	ADDP:	1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
	DEAD:	Azodicarboxilato de dietilo
5	MeOH:	Metanol
	EtOH:	Etanol
	Et ₂ O:	Éter dietílico
10	DMSO:	Dimetilsulfóxido
	HOBt:	N-Hidroxibenzotriazol
15	PyBrOP:	Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
	DCM:	Diclorometano
	DCC:	1,3-Diciclohexilcarbodiimida
20	TEMPO:	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi
	Phg:	Fenilglicina
25	Chg:	Ciclohexilglicina
	Bn:	Bencilo
	Bzl:	Bencilo
30	Et:	Etilo
	Ph:	Fenilo
35	iBoc:	isobutoxicarbonilo
	iPr:	isopropilo
	^t Bu o Bu ^t :	terc-Butilo
40	Boc:	terc-Butiloxicarbonilo
	Cbz:	Benciloxicarbonilo
	Cp:	Ciclopentildienilo
45	Ts:	p-toluenosulfonilo
	Me:	Metilo
50	HATU:	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	DMAP:	4-N,N-Dimetilaminopiridina
	BOP:	Benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)hexafluorofosfato
55	PCC:	Clorocromato de piridinio
	KHMDS:	Hexametildisilazida de potasio o bis(trimetilsililamiduro) de potasio
60	NaHMDS:	Hexametildisilazida de sodio o bis(trimetilsililamiduro) de sodio
	LiHMDS:	Hexametildisilazida de litio o bis(trimetilsililamiduro) de litio Pd/C 10%: Paladio sobre carbono al 10% (en peso).
65	TG:	Tioglicerol

Ejemplos**Síntesis de los intermedios**5 *Síntesis del éster etílico 1a*

10

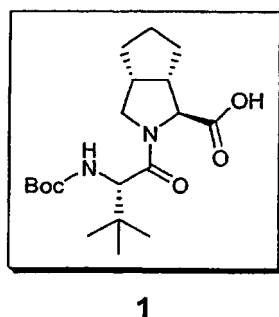


15

El éster etílico 1a se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Monn y Valli (J. Org. Chem. 1994, 59, 2773-2778).

20 *Síntesis del intermedio 1*

25

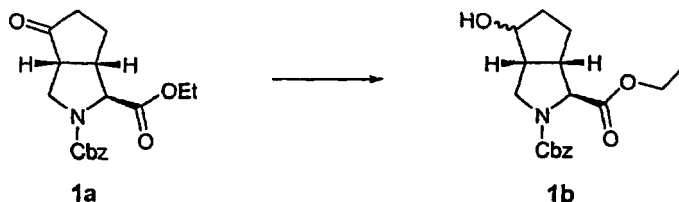


30

35

Etapa A

40



45

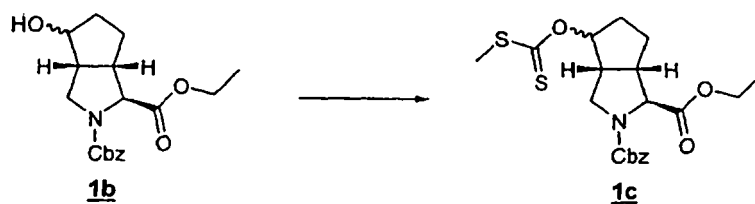
Se añadió borohidruro de sodio (924,5 mg) en pequeñas porciones a una mezcla heterogénea de la cetona bicíclica 1a en etanol (50 mL) a 0°C. La reacción se agitó durante 30 min. y el análisis mediante TLC (acetato de etilo/hexanos; 1:1) mostró que se había consumido toda la sustancia de partida. La reacción se sofocó mediante la adición de AcOH (3 mL). La mezcla se diluyó con 250 mL de acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 mL) y salmuera (1 x 40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto con un rendimiento de 92%.

50

55

Etapa B

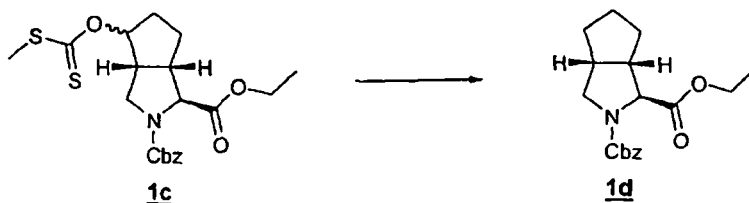
60



65

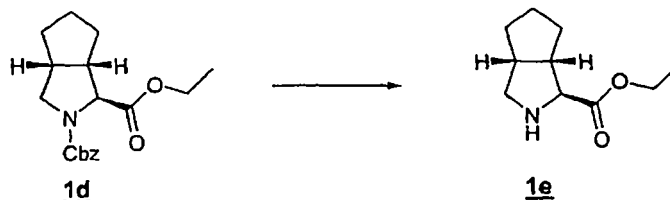
Una solución del ciclopentanol 1b en 130 mL de tetrahidrofurano seco a 0°C se trató con 1,08 g de suspensión de NaH al 60%. El baño refrigerante se retiró y la solución de color amarillo resultante se agitó durante 30 min. Se añadió disulfuro de carbono (16,2 mL) y la reacción se agitó durante 45 min. Después, se añadió gota a gota yodometano (16,8 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h adicional. La reacción se sofocó mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL). La mezcla se extrajo con 80 mL de éter y se separaron las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con éter (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: hexano a acetona al 30% en hexano) para proporcionar el producto de xantato en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 63%.

Etapa C



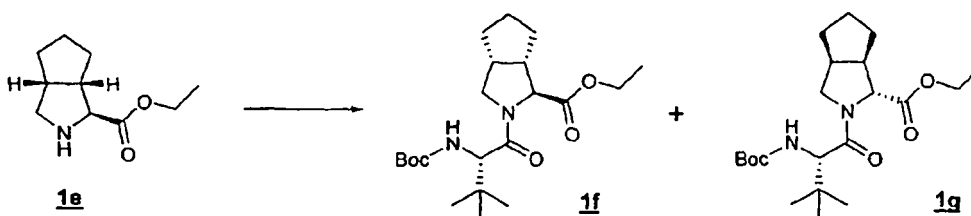
Una solución del xantato 1c en 90 mL de tolueno se desgasificó con nitrógeno seco. Se añadieron AIBN (150,4 mg) e hidruro de tri-n-butilestano (3,7 mL). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó a 95°C durante 1 h. El análisis mediante TLC (acetona/hexanos; 1:9) mostró que se había consumido toda la sustancia de partida. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 250 mL de éter y se lavó con una solución acuosa de fluoruro de potasio (2 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: hexanos a acetato de etilo al 20% en hexanos en hexanos) para dar el producto con un rendimiento de 98%.

Etapa D



La sustancia de partida con N-Cbz 1d (2,5 g) se disolvió en 80 mL de ácido trifluoroacético a 0°C seguido de la adición de 20 mL de sulfuro de dimetilo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y el baño refrigerante se retiró. La reacción se agitó durante 5 h adicionales. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (250 mL) y NaOH acuoso 1 N (50 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. No se realizó la purificación adicional del producto (1,46 g, rendimiento 97%).

Etapa E

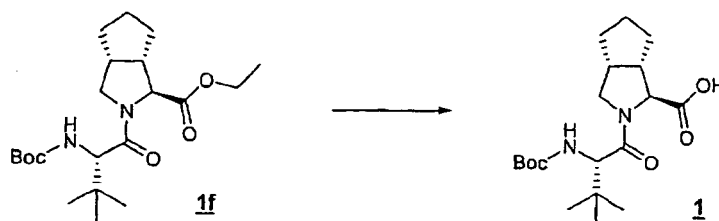


Una solución de N-Boc-t-butil-leucina (1,46 g) en 80 mL de diclorometano seco y 60 mL de dimetilformamida seca se agitó a 0°C y se trató con HATU (3,26 g). La amina racémica 1e (1,42 g) en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota seguido de la adición de N-metilmorfolina (2,7 mL). La mezcla se templó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida (alto vacío) y el residuo se disolvió en 350 mL de éter etílico. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N (30 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL), agua (30 mL), y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se

ES 2 328 589 T3

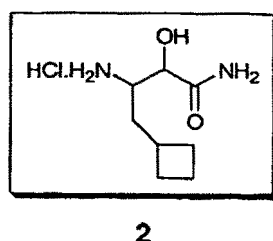
concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: éter/hexanos; 1:9 a 5:5) para proporcionar los productos diastereoméricos 1f y 1g con un rendimiento de 72%.

Etapa F

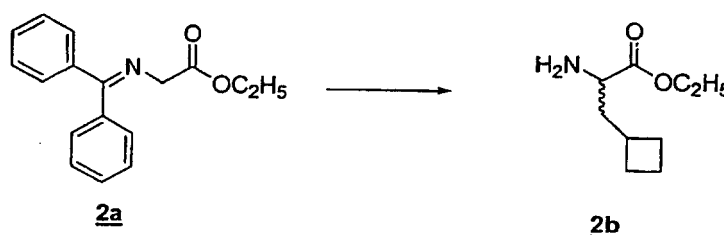


Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (79 mg) a una solución de 300 mg del éster 1f en 15 mL de una solución de tetrahidrofurano/agua/metanol (1:1:1). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h hasta que no se detectó más sustancia de partida mediante el análisis TLC (éter/hexanos; 4:6). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (100 mL) y HCl acuoso 1 N (20 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. No se realizó ninguna purificación adicional para el producto 1 que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 91%.

Síntesis del intermedio 2

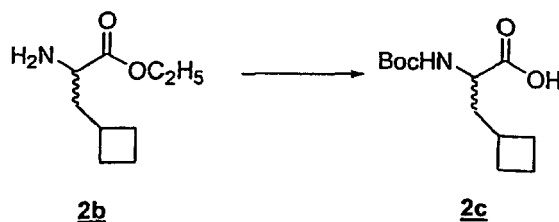


Etapa A



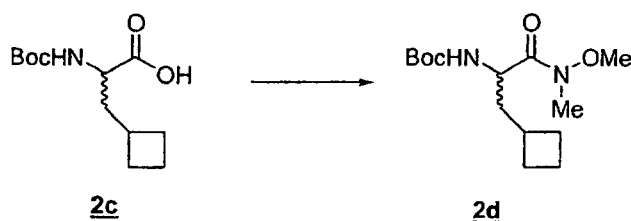
Una solución agitada de la cetimina 2a (50 g, 187,1 mmoles) en N_2 en THF seco (400 mL) se enfrió a -78°C y se trató con una solución 1 M de K⁻BuO (220 mL, 1,15 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se templó a 0°C y se agitó durante 1 h y se trató con bromometilciclobutano (28 mL, 249 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en Et₂O (300 mL) y se trató con HCl ac. (2 M, 300 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se extrajo con Et₂O (1 L). La capa acuosa se alcalinizó a pH 12-14 con NaOH (ac. al 50%) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para dar la amina pura (2b, 18 g) en forma de un aceite incoloro.

Etapa B



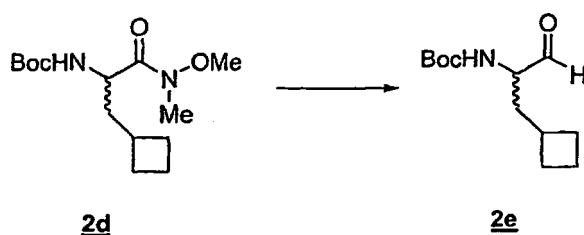
Una solución de la amina **2b** (18 g, 105,2 mmoles) a 0°C en CH₂Cl₂ (350 mL) se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (23 g, 105,4 mmoles) y se agitó a rt. durante 12 h. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en THF/H₂O (200 ml, 1:1) y se trató con LiOH·H₂O (6,5 g, 158,5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y la capa acuosa alcalina se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se aciduló con conc. HCl a pH 1-2 y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío para producir **2c** en forma de un aceite viscoso incoloro que se utilizó para la siguiente Etapa sin purificación adicional.

Etapa C



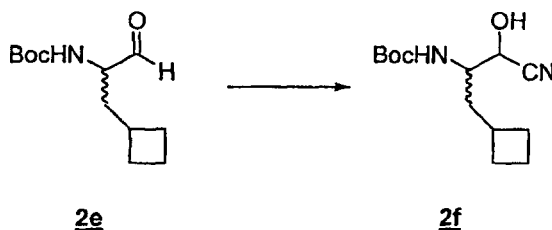
Una solución del ácido **2c** (15,0 g, 62 mmoles) en CH₂Cl₂ (250 mL) se trató con reactivo BOP (41,1 g, 93 mmoles), N-metilmorfolina (27 mL), hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (9,07 g, 93 mmoles) y se agitó durante la noche a rt. La mezcla de reacción se diluyó con HCl ac. 1 N (250 mL), y se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc/Hex 2:3) para producir la amida **2d** (15,0 g) en forma de un sólido incoloro.

Etapa D



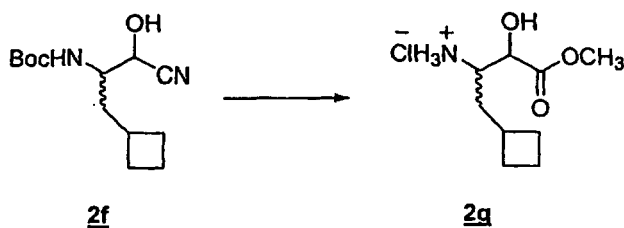
Una solución de la amida **2d** (15 g, 52,1 mmoles) en THF seco (200 mL) se trató gota a gota con una solución de LiAlH₄ (1M, 93 mL, 93 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se sofocó cuidadosamente a 0°C con una solución de KHSO₄ (10% ac.) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl ac. (1 M, 150 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x200 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac. (1 M), NaHCO₃ saturado, salmuera, y se secaron (MgSO₄). La mezcla se filtró y se concentró a vacío para producir **2e** en forma de un aceite viscoso incoloro (14 g).

Etapa E



Una solución del aldehído **2e** (14 g, 61,6 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 mL), se trató con Et_3N (10,73 mL, 74,4 mmoles), y acetona-cianhidrina (10,86 g, 127,57 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con HCl ac. (1 M, 200 mL) y se extrajo en CH_2Cl_2 (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía (SiO_2 , EtOAc/Hex 1:4) para producir **2f** (10,3 g) en forma de un líquido incoloro.

Etapa F



Se trató metanol saturado con HCl*, preparado haciendo burbujear gas HCl a través de CH_3OH (700 mL) a 0°C, con la cianhidrina **2f** y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se concentró a vacío para producir **2g**, que se utilizó en la siguiente Etapa sin purificación.

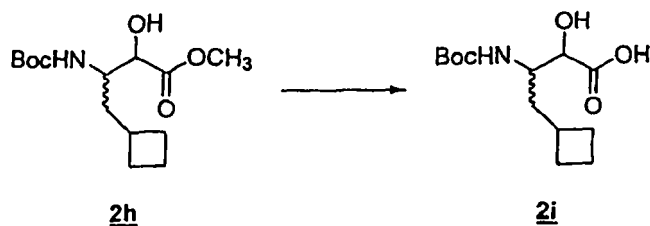
* Alternativamente también se puede utilizar HCl 6M preparado mediante la adición de AcCl a metanol seco.

Etapa G



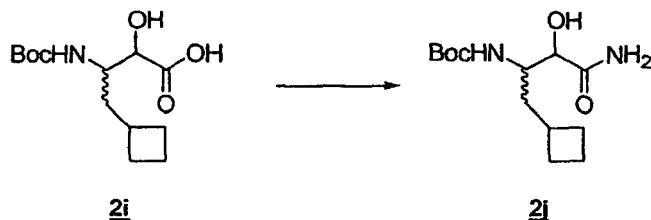
Una solución del hidrocloruro de amina **2g** en CH_2Cl_2 (200 mL) se trató con Et_3N (45,0 mL, 315 mmoles) y Boc_2O (45,7 g, 209 mmoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con HCl (2 M, 200 mL) y se extrajo en CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía (EtOAc/Hex 1:4) para producir el hidroxiéster **2h**.

Etapa H



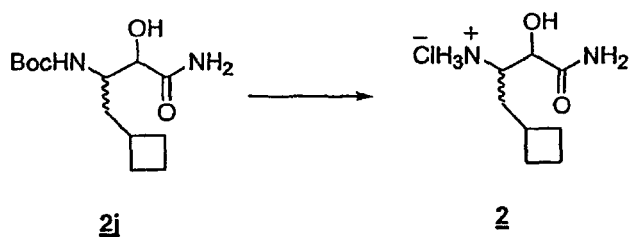
Una solución del éster metílico 2h (3 g, 10,5 mmoles) en THF/H₂O (1:1) se trató con LiOH·H₂O (645 mg, 15,75 mmoles) y se agitó a rt. durante 2 h. La mezcla de reacción se aciduló con HCl ac. (1 M, 15 mL) y se concentró a vacío. El residuo se secó a vacío para proporcionar 2i con un rendimiento cuantitativo.

Etapa I



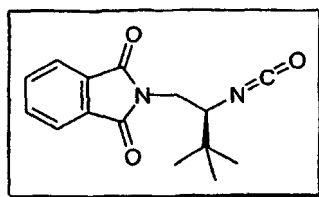
Una solución del ácido 2i (anterior) en CH₂Cl₂ (50 mL) y DMF (25 mL) se trató con NH₄Cl (2,94 g, 55,5 mmoles), EDCI (3,15 g, 16,5 mmoles), HOObt (2,69 g, 16,5 mmoles), y NMM (4,4 g, 44 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se diluyó con HCl ac. (250 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. satd., se secaron (MgSO₄) se filtraron y concentraron a vacío para obtener 2j, que se utilizó tal cual en las siguientes Etapas. (Alternativamente 2j se puede obtener también directamente mediante reacción de 2f (4,5 g, 17,7 mmoles) con H₂O₂ ac. (10 mL), LiOH·H₂O (820 mg, 20,8 mmoles) a 0°C en 50 mL de CH₃OH durante 0,5 h).

Etapa J

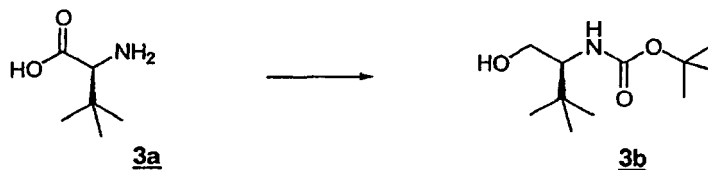


Una solución de 2j obtenido en la Etapa previa se disolvió en HCl 4N en dioxano y se agitó a rt. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el intermedio 2 en forma de un sólido, que se utilizó sin purificación adicional.

Síntesis del intermedio 3

**3**

Etapa A



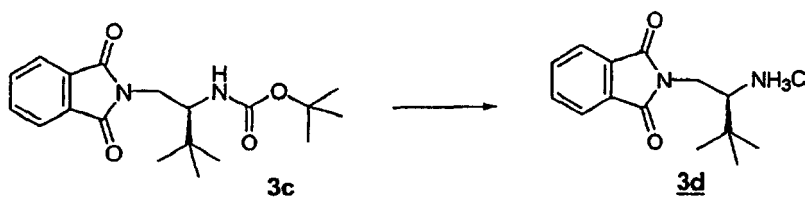
Se añadió lentamente L-terc-leucina (1 eq, 10 g) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (150 mmoles, solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se sofocó mediante adición de 10 mL de NaOH acuoso al 10% y 10 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trató con carbonato de di-terc-butilo (1,1 eq, 18,22 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de sulfato de magnesio. El producto filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto **3b** con un rendimiento de 62%.

Etapa B



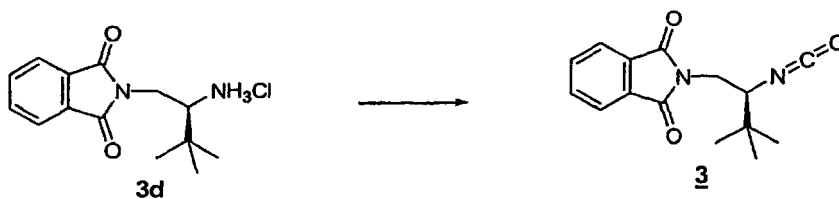
A una solución de ftalimida (1,01 g) en 50 mL de THF seco se le añadió trifenilfosfina (3 eq) y el alcohol **3b** (1 eq). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,5 eq). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min y se templó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2,5 h hasta que no se detectó más sustancia de partida mediante TLC (acetato de etilo/hexanos; 3:7). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se resuspendió en 80 mL de diclorometano. Los sólidos se separaron mediante filtración. El producto filtrado se concentró hasta la mitad de su volumen y se añadieron hexanos (30 mL). Los sólidos se separaron mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexanos; 1:9 a 4:6) para dar el producto **3c**.

Etapa C



La amina protegida con N-Boc **3c** (1,4 g) se disolvió en 20 mL de una solución de HCl 4M en dioxano. La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a vacío. No se realizó ninguna purificación adicional para el producto **3d**.

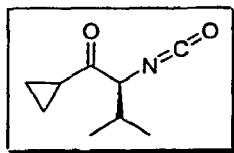
Etapa D



Una mezcla del hidrocloreuro de amina **3d** (1,14 g) en 20 mL de diclorometano y 20 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a 0°C se trató con fosgeno (10 mL, solución al 15% en tolueno) y se agitó durante 2 h. La mezcla

de reacción se diluyó con 100 mL de diclorometano y se lavó con 30 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se diluyó adicionalmente con 10 mL de tolueno. La mezcla se concentró y el producto 3 se mantuvo en forma de una solución 0,2M en tolueno.

5 Síntesis del intermedio 4

**4**

Etapa A

**4a****4b**

A la amida 4a (0,5 g, 1 eq) en THF se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (4 eq, 7,68 mmoles) a 0°C. La reacción se calentó a RT al cabo de 15 min y la reacción se agitó a RT durante 5 hrs, después se sofocó mediante la adición de HCl 1 N. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc al 10% en hexano para obtener 0,2 g del producto 4b. Rendimiento 43,1%.

Etapa B

**4b****4c**

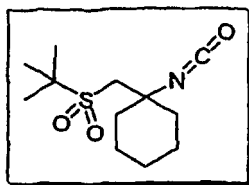
A la amina protegida con N-Boc 4b (0,2 g) se le añadió HCl 4M (en Dioxano). La reacción se agitó a RT durante 50 min cuya TLC indicó que se había completado la reacción. La mezcla se concentró hasta sequedad para obtener 0,162 g del producto 4c.

Etapa C

**4c****4**

A fosgeno en CH_2Cl_2 (2 eq, 1,65 mmoles), NaHCO_3 (5 mL solución ac. satd.) se le añadió 4c a 0°C. La mezcla se agitó a RT durante 2,5 h. Se separó mediante un embudo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 (anhidro). Se concentró hasta la mitad de su volumen con un baño refrigerante. Se diluyó hasta 10 mL para obtener el isocianato deseado 4 en forma de una solución 0,083M en diclorometano.

Síntesis del intermedio 5

**5**

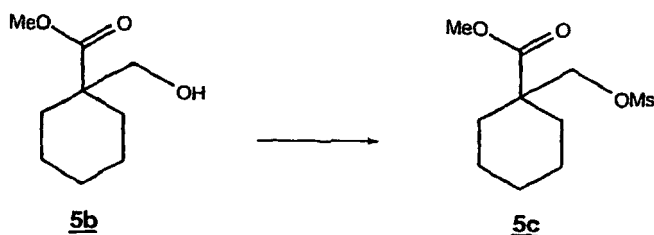
Etapa A

**5a****5b**

Se añadió KHMDs (200 ml de una solución 0,5M en tolueno), gota a gota a una solución agitada de ciclohexanocarboxilato de metilo **5a** (11,1 g; 78 mmoles) en THF anhidro (200 ml), a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición la reacción se mantuvo a esta temperatura durante 0,5 h adicionales antes de la adición de éter bencilclorometílico (18,6 ml; 134 mmoles). La reacción se dejó templando a temperatura ambiente durante la noche y se añadió agua (100 ml). La elaboración acuosa proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EtOAc; hexanos (1:10) como eluyente para dar el éter intermedio, impuro, deseado (14,98 g) en forma de un aceite incoloro.

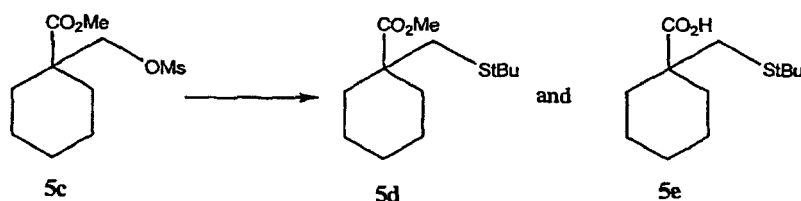
Una suspensión de color negro de Pd/C al 10% (0,5 g) y el éter bruto antedicho (4,1 g) en MeOH (80 ml) se expuso a una atmósfera de nitrógeno (balón) a temperatura ambiente, durante la noche. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y el sólido se lavó cuidadosamente con metanol. El producto filtrado combinado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos (1:5) para dar el alcohol primario (**5b**; 0,62 g), un aceite incoloro.

Etapa B

**5b****5c**

Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,31 ml) seguido de trietilamina (0,75 ml) a una solución agitada del alcohol primario (**5b**; 0,62 g) a 0°C , en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. La mezcla de reacción se extrajo en EtOAc y se lavó con HCl 1M, NaHCO_3 ac. satd., agua, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo (mesilato **5c**; 0,74 g), se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, que se utilizó en las Etapas subsiguientes sin purificación.

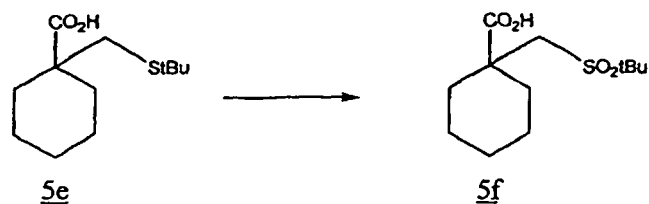
Etapa C



15 Se añadió dimetilformamida (20 ml; anhidra; Aldrich) a hidruro de sodio (0,56 g; Aldrich) y a la suspensión se le añadió terc-butilmercaptano mientras se enfriaba en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición se añadió el mesitato (5c; preparado como antes a partir de 2,00 g del alcohol; 5b) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre EtOAc y agua y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄). La cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc-Hexanos (2:98) proporcionó el éster metílico-sulfuro (5d; 1,75 g). Se añadió EtOAc a la fase acuosa y se añadió HCl ac. al 10% hasta que la capa acuosa llegó a pH=1, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida para dar el ácido sulfuro-carboxílico (5e; 0,747 g) en forma de un sólido de color blanco.

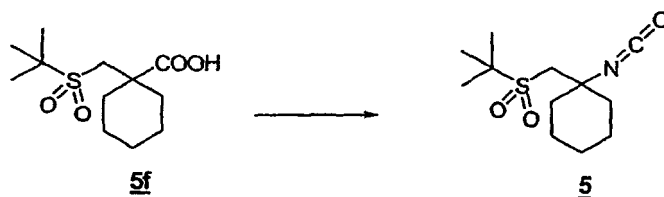
20

Etapa D



40 Al sulfuro (5e; 2,287 g) en metanol (75 ml) se le añadió una solución de oxone (18,00 g; Aldrich) y la suspensión de color blanco resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el sólido de color blanco se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar la sulfona (5f; 2,52 g; contiene algo de disolvente).

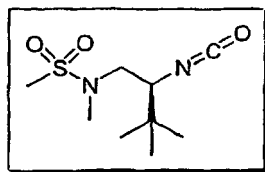
Etapa E



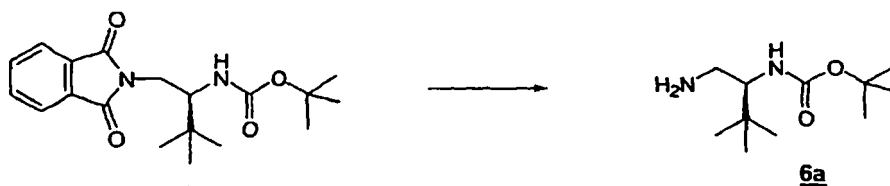
Una solución de ácido 5f (1,61 g) en 50 mL de tolueno se trató con DPPA (1 eq, 1,33 mL, d 1,270) y trietilamina (1 eq, 0,85 mL, d 0,726). La mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. satd. y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. satd. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida hasta que quedara aproximadamente 20 mL de disolvente. La solución del producto 5 se ajustó a una concentración 0,2M de isocianato utilizando tolueno.

60

Síntesis del intermedio 6

**6**

Etapa A

**3c****6a**

A una solución de la imida **3c** (7 g) en 100 mL de MeOH se le añadió hidrazina (0,9 mL, 28,68 mmoles, 1,4 eq) y la mezcla se sometió a reflujo (en N₂) durante 6 h. La TLC mostró que estaba presente algo de sustancia de partida y se añadió más hidrazina (0,45 mL) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado de color blanco. Los sólidos se separaron mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar el producto **6a** (4,48 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa B

**6a****6b**

Una solución de la amina **6a** (2,16 g, 10 mmoles) en 100 mL de diclorometano se enfrió a 0°C y se trató con trietilamina (2 eq, 2,8 mL). Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,2 eq, 0,93 mL). La mezcla heterogénea se agitó durante la noche (temp. de 0 a 25°C). Los sólidos se separaron mediante filtración y el producto filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL), y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en una cantidad mínima de diclorometano/acetato de etilo (aprox. 10 mL) y el sólido insoluble de color blanco se separó mediante filtración. El producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto **6b** (2,7 g) en forma de un semisólido denso.

Etapa C

**6b****6c**

Una solución de la sulfonamida 6b (2,2 g, 7,5 mmoles) en 50 mL de DMF seca se enfrió a 0°C y se trató con carbonato de cesio (3 eq, 7,34 g). Se añadió gota a gota yodometano (5 eq, 2,34 mL) y la mezcla se agitó durante 45 min. El baño refrigerante se retiró y la mezcla se agitó durante 4 h adicionales. La reacción se sofocó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto 6c (2,16 g).

Etapa D



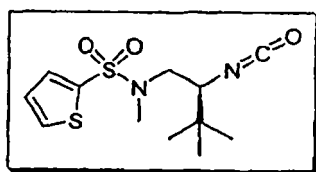
La amina protegida con N-Boc 6c (2,1 g, 6,82 mmoles) se disolvió en 20 mL de HCl 4M en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después todas las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el producto 6d con un rendimiento cuantitativo.

Etapa E



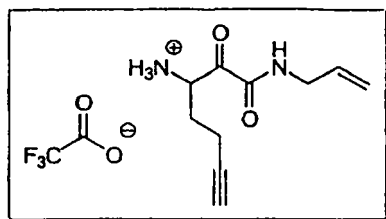
Una mezcla del hidrocloreto de amina 6d en diclorometano y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a 0°C se trató con fosgeno (solución al 15% en tolueno) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se diluyó adicionalmente con tolueno. La mezcla se concentró y el producto 6 se ajustó y se mantuvo en forma de una solución 0,2 M en tolueno.

Síntesis del intermedio 7

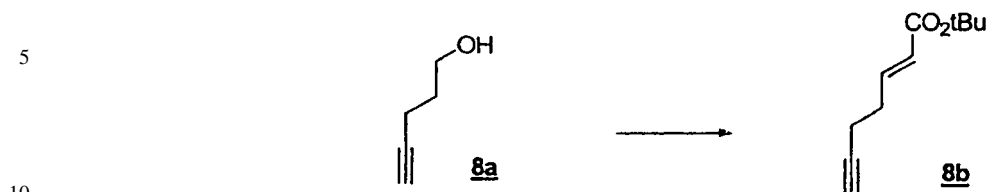


El isocianato 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el isocianato 6. Se utilizó cloruro de 2-tiofenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo en la Etapa de síntesis de la sulfonamida.

Síntesis del intermedio 8

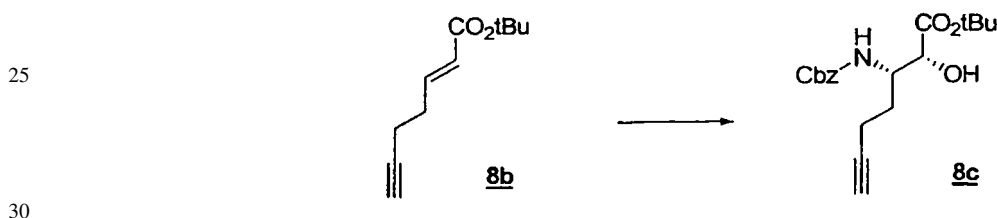


Etapa A



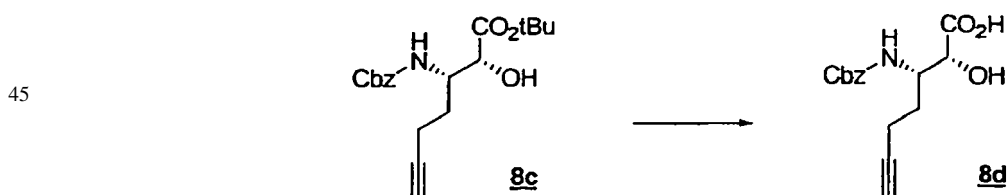
A una solución de 4-pentín-1-ol, **8a** (4,15 g; Aldrich) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (30,25 g; Aldrich) y la mezcla resultante se agitó durante 45 min. antes de la adición de (terc-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (26,75 g; Aldrich). La reacción de color oscuro resultante se agitó durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con sulfito de sodio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, salmuera y se secó. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 1% en hexanos como eluyente para dar el compuesto **8b** deseado (3,92 g). También se obtuvieron algunas fracciones impuras pero se apartaron en este momento.

Etapa B



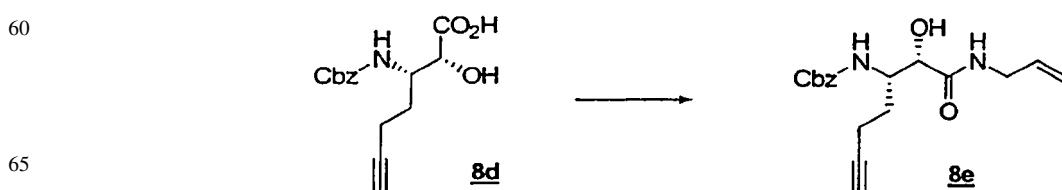
Utilizando el alqueno **8b** (1,9 g) en *n*-propanol (20 mL; Aldrich)), carbamato de bencilo (4,95 g; Aldrich) en *n*-propanol (40 mL), NaOH (1,29 g) en agua (79 ml), hipoclorito de terc-butilo (3,7 ml), (DHQ)2PHAL (0,423 g; Aldrich)) en *n*-propanol (37,5 ml), y osmiato de potasio:deshidratado (0,1544 g; Aldrich) y el procedimiento expuesto en Angew. Chem. Int. Ed. Engl (1998), 35, (23/24), págs. 2813-7 se proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EtOAc:Hexanos (1:5) para dar el aminoalcohol **8c** (1,37g, 37%) deseado en forma de un sólido de color blanco.

Etapa C



Al éster **8c** (0,700 g) se le añadió HCl 4M en dioxano (20 ml; Aldrich) y la mezcla resultante se dejó estar a temperatura ambiente durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el ácido **8d** (0,621 g) en forma de un sólido de color blanco.

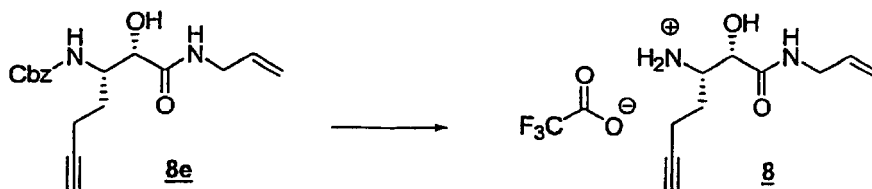
Etapa D



ES 2 328 589 T3

Se añadieron reactivo BOP (3,65 g; Sigma) seguido de trietilamina (3,45 ml) a una solución en diclorometano (20 ml) del ácido carboxílico 8d (2,00 g) y alilamina (0,616 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y HCl acuoso al 10%. La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, se secó (sulfato de magnesio). El producto de reacción bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando (EtOAc:Hexanos; 70:30) como eluyente para proporcionar la amida 8e (1,73 g) deseada en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

Etapa E



Una solución de la amina N-Cbz 8e (85,8 mg) en 5 mL de una mezcla 4:1 de ácido trifluoroacético/sulfuro de metilo se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto 8 se colocó a alto vacío durante aproximadamente 3 h y se utilizó sin purificación adicional.

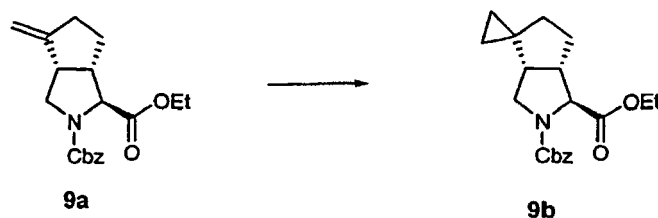
Síntesis del intermedio 9

Etapa 1



A una solución de 1a (13,24 g, 40 mmoles, preparada como describen Monn y Valli, J. Org. Chem., 1994, 59, 2773-2778) en THF (200mL) se le añadió polvo de cinc (21 g, 320 mmoles), dicloruro de circonoceno (14,04 g, 48 mmoles) y finalmente dibromometano (6,18 mL, 44 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 hr. Después se enfrió a temperatura ambiente y después a 0°C utilizando un baño de hielo. Se añadió agua gota a gota (precaución: exotermia) hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se añadió éter dietílico (400 mL) y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. La torta del filtro se enjuagó con éter (200 mL) y el producto filtrado combinado se lavó con agua (2 x 500 mL), HCl ac. 1 N (500 mL), agua (500 mL), salmuera (500 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando EtOAc/hexanos de 10/90 a 20/80 que proporcionó 6,82 g de 9a en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 2

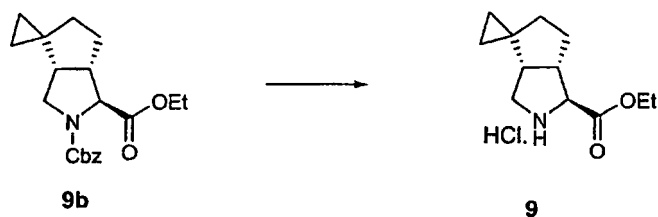


Se añadió dietilcinc (1 M en heptanos, 73 mL, 73 mmoles) a diclorometano (100 mL) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5,6 mL, 73 mmoles) a lo largo de 30 min. Se mantuvo la temperatura durante 15-20 min adicionales. Después se añadió diyodometano (5,9 mL, 73 mmoles) gota a gota a lo largo de 20 min y la temperatura se mantuvo durante 15-20 min adicionales. Finalmente se añadió gota a gota una solución de 9a (4,8 g, 14,6 mmoles) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente a lo largo de 16 hr. Después La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se sofocó mediante adición lenta de

ES 2 328 589 T3

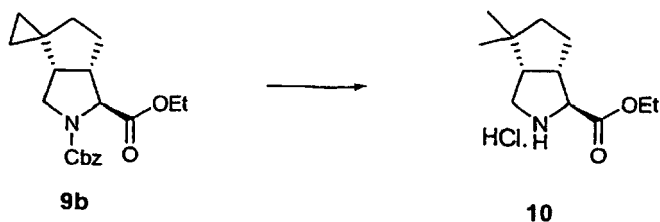
una solución saturada de cloruro de amonio (200 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (125 mL). La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando EtOAc/hexanos 15/85 que proporcionó 2,89 g de 9b.

Etapa 3



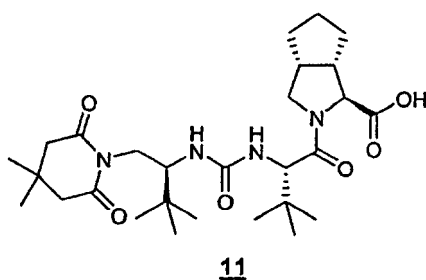
A una solución bien agitada de 9b (2,41 g, 7,03 mmoles) en etanol (100 mL) se le añadió HCl 4M en dioxano (2 mL) y una cantidad catalítica de paladio sobre carbono al 10%. La mezcla se hidrogenó utilizando un balón cargado con gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 hr. En este momento se añadió otra porción del catalizador y la mezcla se hidrogenó a lo largo de 16 hr. La reacción se detuvo, se filtró a través de un lecho de celite, se enjuagó con etanol, y el producto filtrado se concentró para proporcionar 1,74 g de 9, que se utilizó sin purificación adicional.

Síntesis del intermedio 10

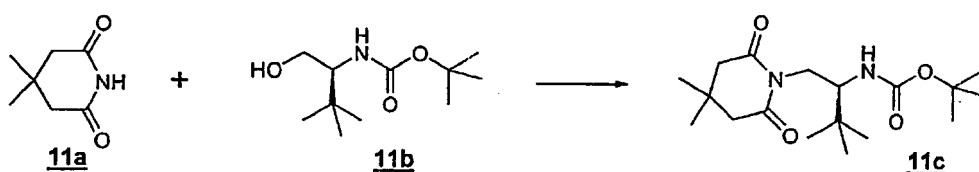


El compuesto 9b se convertirá en la sustancia requerida 10 utilizando el procedimiento de hidrogenación anterior (Etapa 3) utilizando óxido de platino (IV) en lugar de paladio sobre carbono al 10%.

Síntesis de



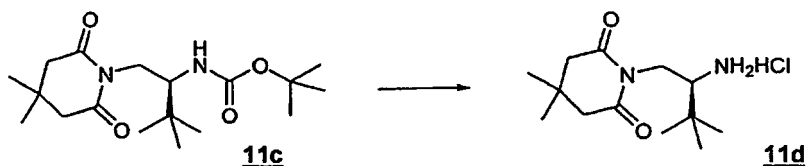
Etapa A



ES 2 328 589 T3

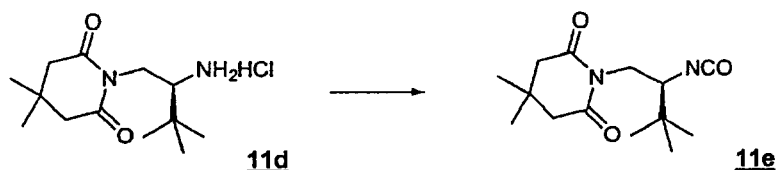
Una solución de 4,4-dimetilglutarimida 11a (1,5 eq, 4,86 g, Aldrich) en 200 mL de THF seco se enfrió a 0°C y se trató con trifenilfosfina (3 eq, 18,07 g) y S-Boc-terc-butilglicinol 11b (5 g, Aldrich). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,5 eq, 11,3 mL, d 1,027) y la solución resultante se agitó a 0°C. Al cabo de 10 min, la mezcla se volvió una suspensión y se continuó agitando durante la noche (de 0 a 25°C). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 80 mL de éter. Se añadieron hexanos (100 mL) y los sólidos precipitados se separaron mediante filtración. El producto filtrado se concentró hasta la mitad de su volumen y se añadieron de nuevo hexanos (100 mL). Los sólidos se separaron mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos; 2:8) para proporcionar el producto 11c (4,0 g; 51%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa B



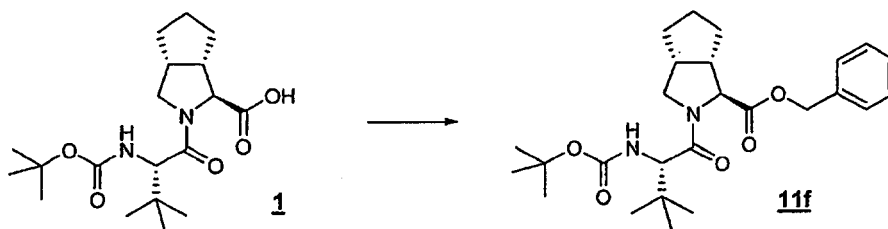
La amina protegida con N-Boc 11c (3 g) se disolvió en 50 mL de una solución de HCl 4M en dioxanos. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h hasta se hubo consumido toda la sustancia de partida según se determinó mediante análisis TLC (acetato de etilo/hexanos; 2:8). Todas las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el producto 11d (2,4 g; 98%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa C



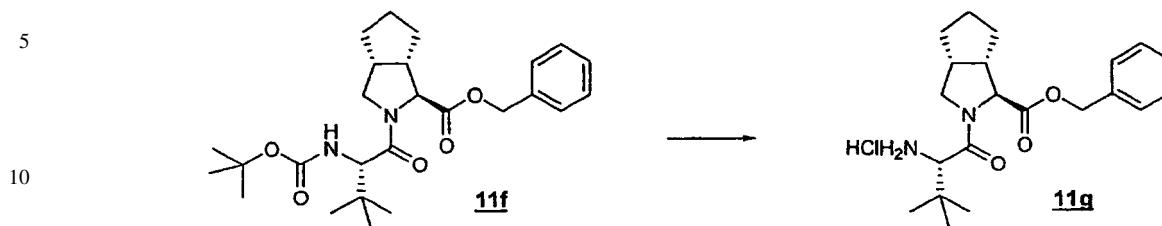
Una solución del hidrocloreuro de amina 11d (1,0 g) en 40 mL de diclorometano se trató con 40 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó vigorosamente durante 10 min a 0°C. La agitación se detuvo y se dejaron separando las capas. Se añadió fosgeno (10 mL de una solución al 20% en tolueno) a través de una aguja a la capa orgánica (capa inferior) en una porción. La mezcla se agitó vigorosamente inmediatamente después de la adición durante 10 min a 0°C y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con 100 mL de diclorometano y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con 30 mL de una solución acuosa saturada fría de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró y el producto filtrado se diluyó con 50 mL de tolueno. La solución resultante se concentró y el producto 11e se mantuvo en forma de una solución 0,241 M.

Etapa D



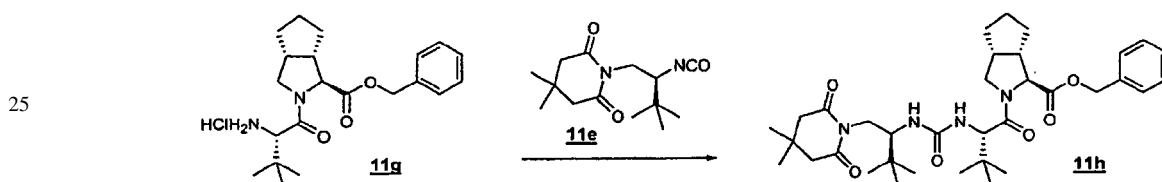
Una solución del ácido 1 (2,19 g) en 40 mL de DMF seca se enfrió a 0°C y se trató con carbonato de cesio (1,2 eq, 1,22 g) seguido de la adición de bromuro de bencilo (1,2 eq, 0,85 mL, d 1,438). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h (temp: de 0 a 25°C). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (350 mL) y se lavó con agua (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: hexanos a acetato de etilo/hexanos 25:75) para proporcionar el producto 11f (2,1 g; 77%) en forma de un aceite claro.

Etapa E



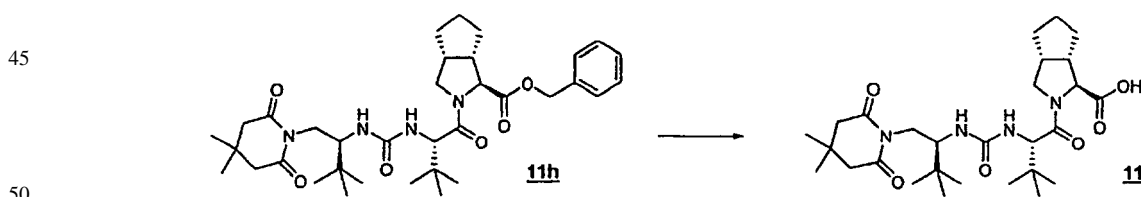
15 La amina protegida con N-Boc 11f (2,1 g) se disolvió en 50 mL de una solución de HCl 4M en dioxano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta se hubo consumido toda la sustancia de partida según se determinó mediante el análisis TLC (acetato de etilo/hexanos; 25:75). Al cabo de 1 h, todas las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el producto 11g (1,8 g; 98%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa F



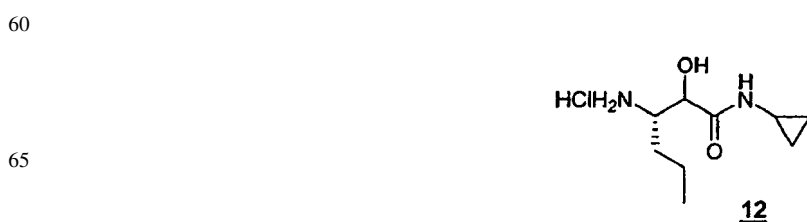
30 Una solución del hidrocloreto de amina 11g en 10 mL de diclorometano seco se trató con N-metilmorfolina (2,5 eq, 0,7 mL, d 0,920) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 5 min seguido de la adición del isocianato 11e (1,3 eq, 13,6 mL de una solución 0,241M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y el baño refrigerante se retiró. La mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla se repartió entre diclorometano (200 mL) y HCl acuoso 1 M (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 5:95 a 35:65) para proporcionar el producto 11h (1,33 g; 84%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa G



55 El éster bencílico 11h (1,3 g) se disolvió en 30 mL de acetato de etilo y se trató con dihidróxido de paladio sobre carbono al 20% (0,1% en moles; 145 mg). La mezcla heterogénea se hidrogenó a 3,52 kg/cm² (50 psi) durante 2 h. La mezcla se diluyó con 200 mL de diclorometano y se filtró a través de un lecho corto de celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 11 (1,1 g; 98%) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de



Etapa A



15 Una solución de ácido 12a (2 g) en 100 mL de diclorometano seco y 5 mL de DMF se trató con hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,1 eq, 986 mg), reactivo BOP (1,1 eq, 4,47 g), y N-metilmorfolina (3,3 eq, 3,3 mL, d 0,920) por este orden. La mezcla se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen y se diluyó con 400 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (80 mL), HCl acuoso 1 M (80 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 mL), y salmuera (80 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 5:95 a 3:7) para proporcionar el producto 12b en forma de un aceite claro.

20

Etapa B

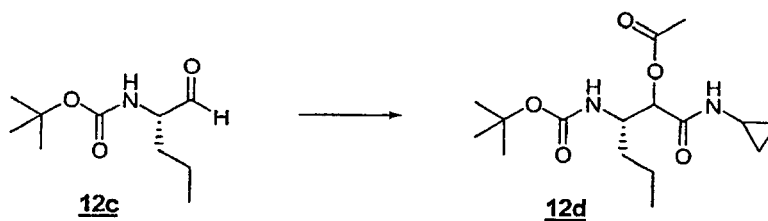


35 Una solución de la amida 12b (2,2 g) en 100 mL de THF seco se enfrió a °C. Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (1,3 eq). El baño refrigerante se retiró al cabo de 5 min y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. El análisis mediante TLC (acetato de etilo/hexanos; 2:8) mostró que se había consumido toda la sustancia de partida. El LAH en exceso se sofocó cuidadosamente mediante la adición de unas gotas de hidrogenosulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se diluyó con 200 mL de éter y se añadió hidrogenosulfato de sodio acuoso saturado en pequeñas porciones hasta que precipitó un sólido de color blanco. La mezcla se filtró a través de celite y el producto filtrado se lavó con 50 mL de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexanos; 5:95 a 4:6) para proporcionar el aldehído producto 12c en forma de un aceite incoloro.

40

45

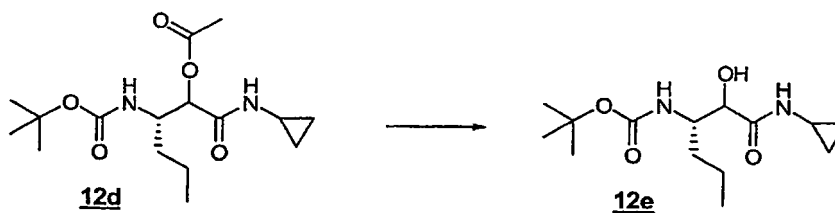
Etapa C



60 Una solución de aldehído 12c (1,8 g) en 100 mL de diclorometano seco se trató con isonitrilo (1,1 eq, 680 mg) y ácido acético (2 eq, 1,02 mL, d 1,0149). La mezcla se agitó durante la noche. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexanos; 2:8 a 6:4) para proporcionar el producto 12d en forma de un sólido de color blanco.

65

Etapa D



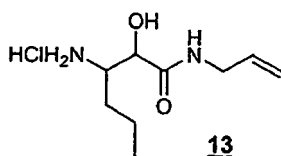
Una solución del acetato 12d (1,6 g) en 60 mL de una mezcla 1:1:1 de THF/MeOH/agua se trató con monohidrato de hidróxido de litio y se agitó durante aproximadamente 1 h hasta se hubo consumido toda la sustancia de partida según se determinó mediante el análisis TLC (acetato de etilo/hexanos; 1:1). Las sustancias volátiles se eliminaron en un rotavapor y el residuo se diluyó con diclorometano (150 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se diluyó con 30 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto 12e en forma de un sólido de color blanco.

Etapa E



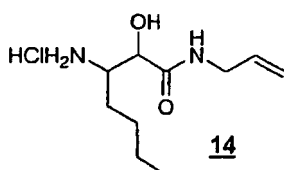
La amina protegida con N-Boc 12e (1,5 g) se disolvió en 20 mL de HCl 4M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h hasta se hubo consumido toda la sustancia de partida. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar el producto 12 en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de

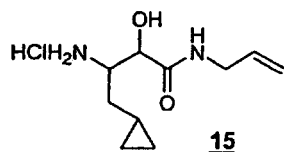


El hidrocloreto de amina 13 se preparará siguiendo la ruta sintética descrita para la preparación del hidrocloreto de amina 12. La N-Boc-D,L-norvalina asequible comercialmente se utilizará como sustancia de partida y el isocianuro de alilo se utilizará en lugar del isocianuro de ciclopropilo para formar la alilamida correspondiente.

Síntesis de



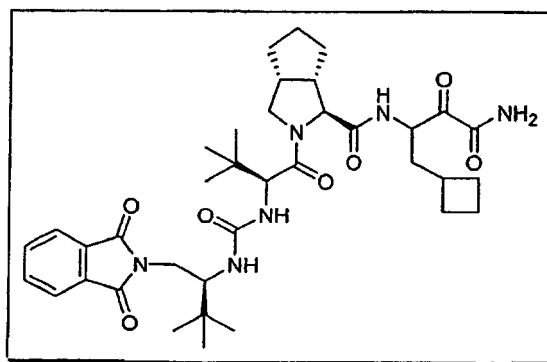
El hidrocloreto de amina 14 se preparará siguiendo la ruta sintética descrita para la preparación del hidrocloreto de amina 12. La N-Boc-D,L-norleucina se utilizará como sustancia de partida y el isocianuro de alilo se utilizará en lugar de isocianuro de ciclopropilo para formar la alilamida correspondiente.

Síntesis de

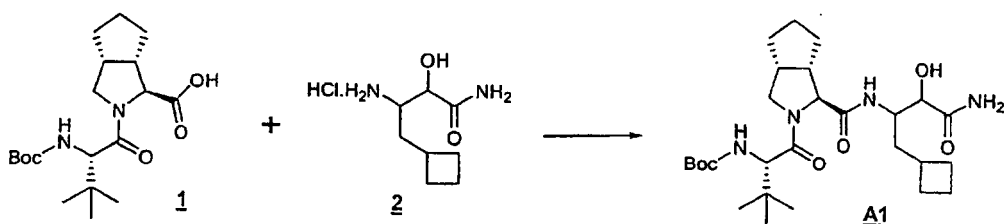
El hidrocloreto de amina 15 se preparará siguiendo la ruta sintética descrita para la preparación del hidrocloreto de amina 12. La N-Boc-beta-ciclopropil-D,L-alanina se utilizará como sustancia de partida y el isocianuro de alilo se utilizará en lugar del isocianuro de ciclopropilo para formar la alilamida correspondiente.

Síntesis de inhibidores

Ejemplo preparativo A

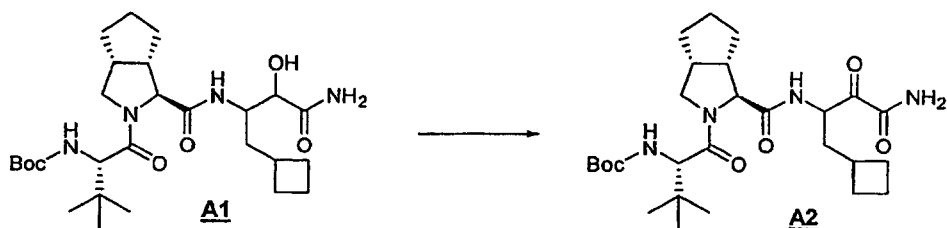


Etapa 1



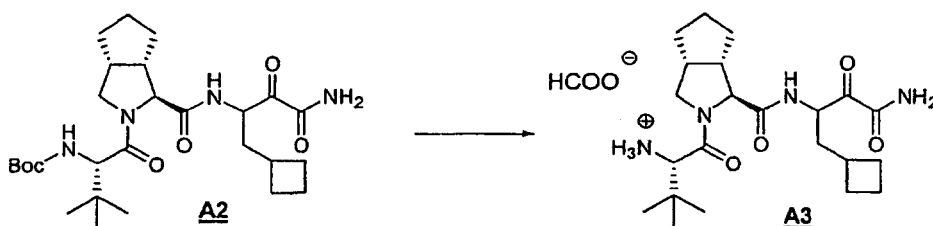
Una solución del ácido 1 (255 mg) en 5 mL de diclorometano seco y 5 mL de DMF seca se agitó a 0°C y se trató con HATU (368 mg). Se añadió el hidrocloreto de amina 2 (201 mg) seguido de la adición de N-metilmorfolina (0,42 mL). La mezcla de reacción se templó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en 100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N (15 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL), agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto A1, deseado. No se llevó a cabo la purificación adicional del producto.

Etapa 2



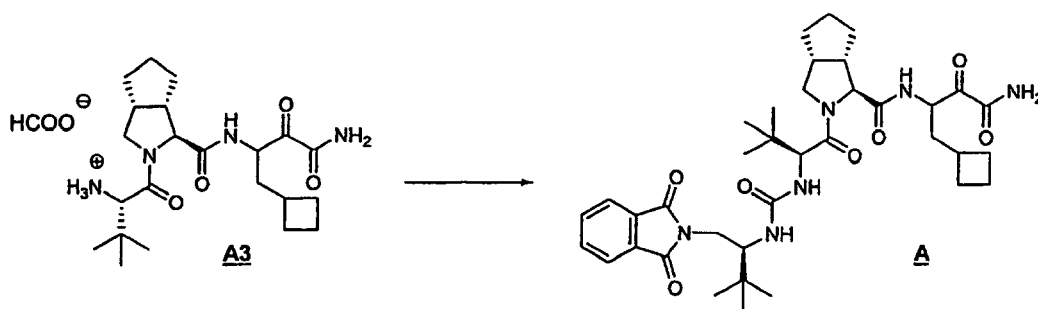
Una solución de A1 (360 mg) en 20 mL de una mezcla 1:1 de tolueno/DMSO se trató con EDCI (1,3 g) y ácido dicloroacético (0,42 mL, d 1,563). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL), HCl acuoso 1 N (15 mL), y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 2:8 a 5:5) para proporcionar el producto A2 con un rendimiento de 84%.

Etapa 3



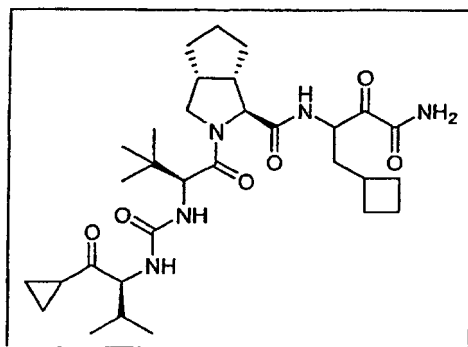
La amina protegida con N-Boc A2 se trató con 10 mL de ácido fórmico. La solución resultante se agitó durante 2 h. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. No se realizó ninguna purificación adicional del el producto A3.

Etapa 4

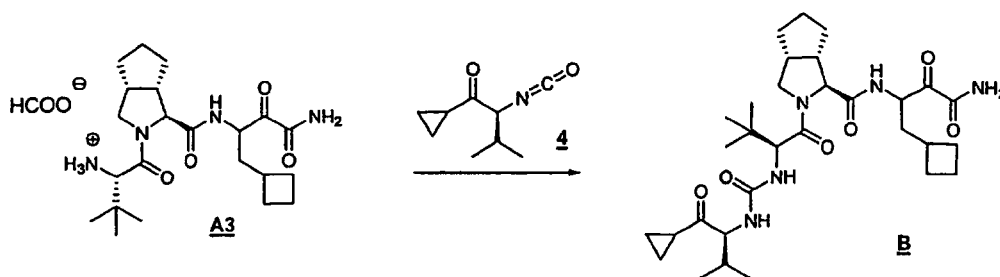


A una solución de la sal de amina A3 en 1 mL de cloruro de metileno seco se le añadió N-metilmorfolina (0,037 mL, d 0,920). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió lentamente una solución de isocianato en tolueno (2,5 mL de una solución 0,135M). La mezcla se agitó durante 2 h (temp. de 0 a 25°C). La mezcla de reacción se diluyó con 60 mL de diclorometano y se lavó con 15 mL de HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 6:4) para dar el producto A (15 mg) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 20%. HRMS (FAB) calcd. para C₃₇H₅₃N₆O₇ [M+H] 693,3976; encontrado 693,3987.

Ejemplo preparativo B

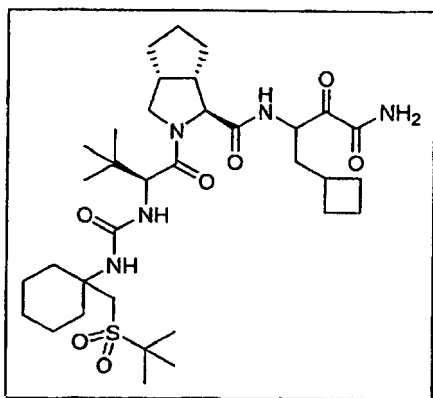
**B**

Etapa 1

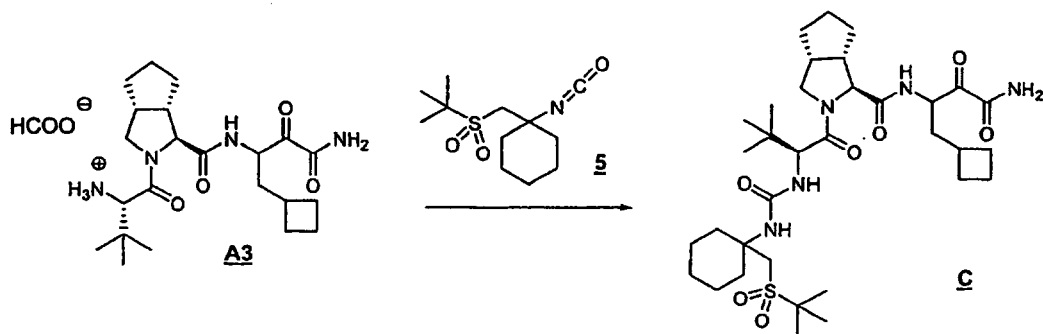
**B**

A una solución de la sal de amina A3 en 1 mL de cloruro de metileno seco se le añadió N-metilmorfolina (0,037 mL, d 0,920). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió lentamente una solución del isocianato 4 en tolueno (0,64 mL de una solución 0,538M). La mezcla se agitó durante 2 h (temp de 0 a 25°C). La mezcla de reacción se diluyó con 60 mL de diclorometano y se lavó con 15 mL de HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 6:4) para dar el producto B (14,6 mg) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 22%. HRMS (FAB) calcd para $C_{31}H_{50}N_5O_6$ [M+H] 588,3761; encontrado 588,3757.

Ejemplo preparativo C

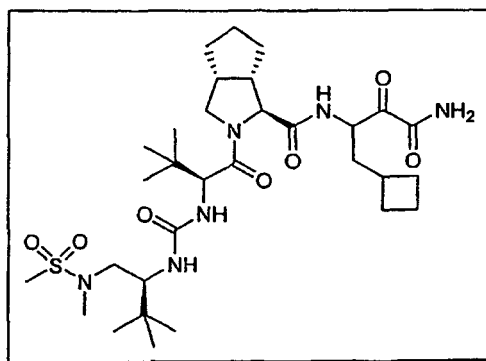
**C**

Etapa 1

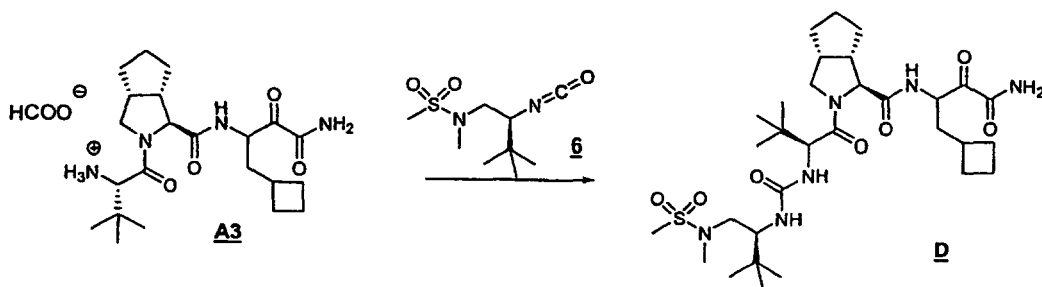


A una solución de la sal de amina **A3** en 1 mL de cloruro de metileno seco se le añadió N-metilmorfolina (0,037 mL, d 0,920). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió lentamente una solución del isocianato **5** en tolueno (1,4 mL de una solución 0,250 M). La mezcla se agitó durante 2 h (temp. de 0 a 25°C). La mezcla de reacción se diluyó con 60 mL de diclorometano y se lavó con 15 mL de HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 6:4) para dar el producto **C** (9,7 mg) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 13%. HRMS (FAB) calcd para $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 680,4057; encontrado 680,4066.

Ejemplo preparativo D

**D**

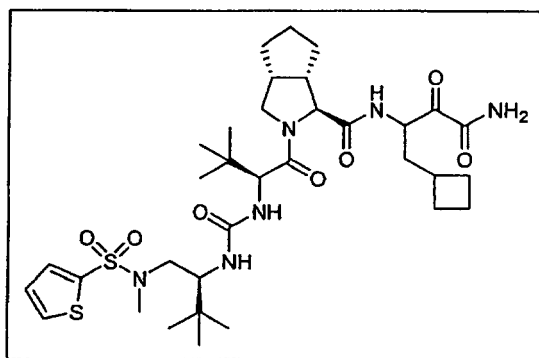
Etapa 1

**D**

ES 2 328 589 T3

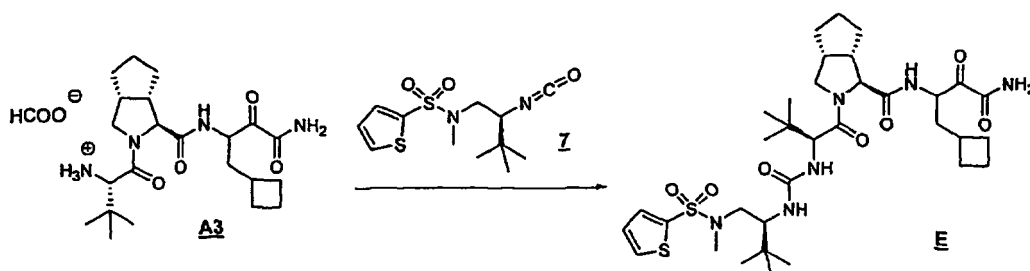
A una solución de la amina A3 en 1 mL de cloruro de metileno seco se le añadió N-metilmorfolina (0,037 mL, d 0,920). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió lentamente una solución del isocianato 6 en tolueno (1,0 mL de una solución 0,340 M). La mezcla se agitó durante 2 h (temp de 0 a 25°C). La mezcla de reacción se diluyó con 60 mL de diclorometano y se lavó con 15 mL de HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 6:4) para dar el producto D (23 mg) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 32%. HRMS (FAB) calcd para $C_{31}H_{55}N_6O_7S$ [M+H] 655,3853; encontrado 655,3870.

10 Ejemplo preparativo E



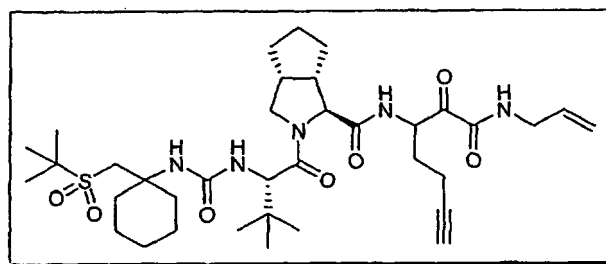
E

30 Etapa 1



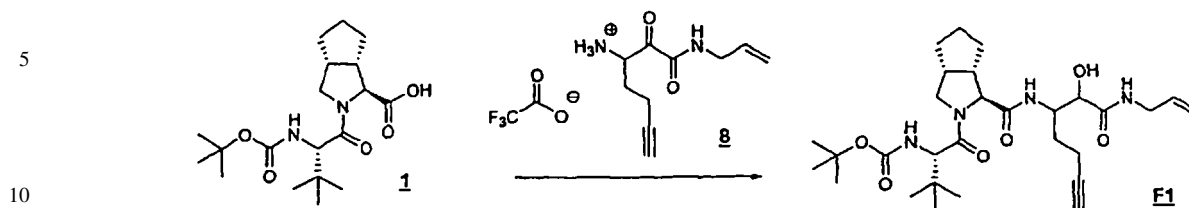
A una solución de la amina A3 en 1 mL de cloruro de metileno seco se le añadió N-metilmorfolina (0,037 mL, d 0,920). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió lentamente una solución de isocianato 7 en tolueno (1,4 mL de una solución 0,250 M). La mezcla se agitó durante 2 h (temp de 0 a 25°C). La mezcla de reacción se diluyó con 60 mL de diclorometano y se lavó con 15 mL de HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 6:4) para dar el producto D (11,5 mg) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 14%. HRMS (FAB) calcd para $C_{34}H_{55}N_6O_7S_2$ [M+H] 723,3574; encontrado 723,3568.

55 Ejemplo preparativo F



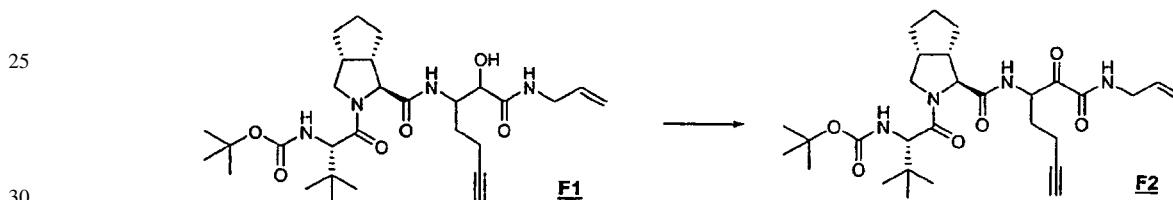
F

Etapa 1



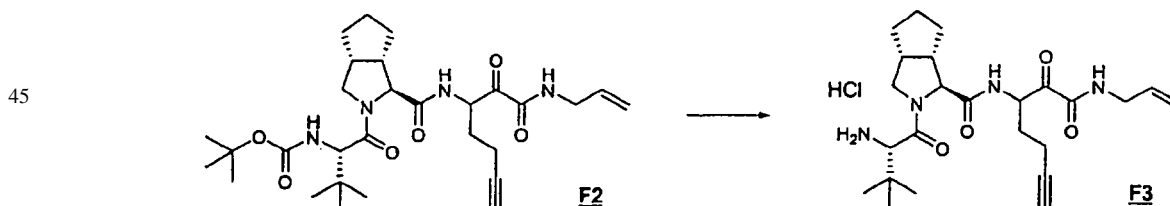
Una solución del ácido 1 (280 mg) en 10 mL de diclorometano seco y 10 mL de DMF seca se agitó a 0°C y se trató con HATU (1,4 eq, 405 mg). La sal de amina 8 (1,3 eq, 569 mg) se añadió a diclorometano. Después, se añadió N-metilmorfolina (4 eq, 0,33 mL, d 0,920). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 48 h. Todas las sustancias volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (30 mL), HCl acuoso 1 N (30 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto F1 se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2



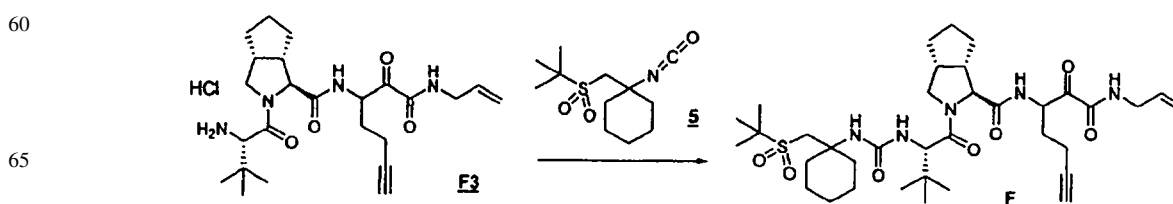
Una solución de la hidroxiamida F1 (415 mg) en 20 mL de diclorometano seco se trató con peryodinano de Dess-Martin (3 eq, 966 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se trató con una solución acuosa 1 M de tiosulfato sódico (15 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL) y se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 4:6) para proporcionar el producto F2 en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3



La amina protegida con N-Boc F2 (155 mg) se disolvió en 5 mL de HCl 4M en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que se hubo consumido toda la sustancia de partida según se determinó mediante el análisis TLC (acetona/hexanos; 3:7). Al cabo de 45 minutos, se eliminaron a vacío todas las sustancias volátiles para dar el producto F3 en forma de un sólido de color blanco que se utilizó sin purificación adicional.

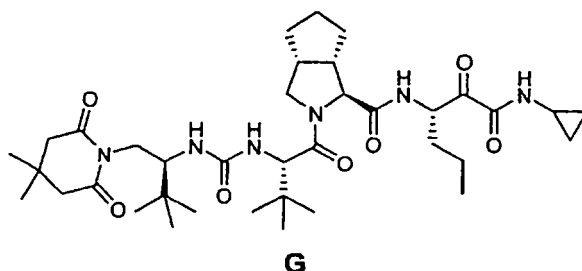
Etapa 4



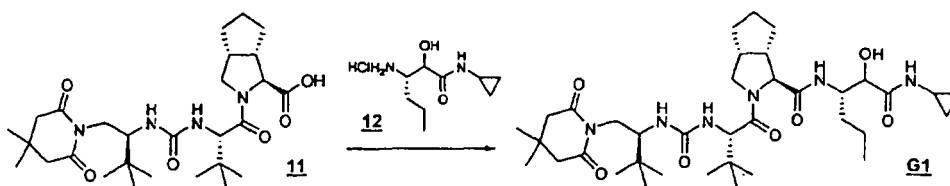
ES 2 328 589 T3

Una solución del hidrocloreto de amina F3 (67 mg) en 2 mL de diclorometano seco se trató con N-metilmorfolina (3,7 eq, 0,06 mL, d 0,920) y se enfrió a 0°C. El isocianato se añadió gota a gota (0,75 mL de una solución 0,2M en tolueno) y la mezcla se agitó durante la noche (temp de 0 a 25°C). La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de diclorometano y se lavó con 15 mL de HCl acuoso 1 M y 15 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 4:6) para dar el producto F en forma de un sólido de color blanco. HRMS (FAB) calcd para C₃₆H₅₈N₅O₇S [M+H] 704,4057; encontrado 704,4071.

Ejemplo preparativo G

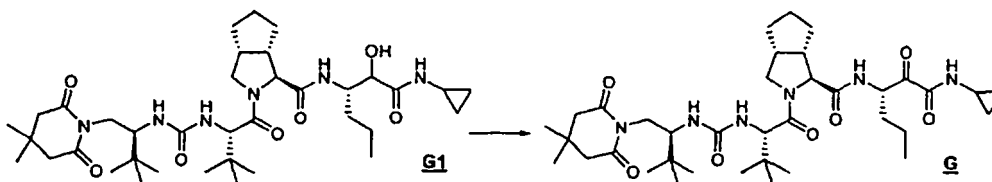


Etapa 1



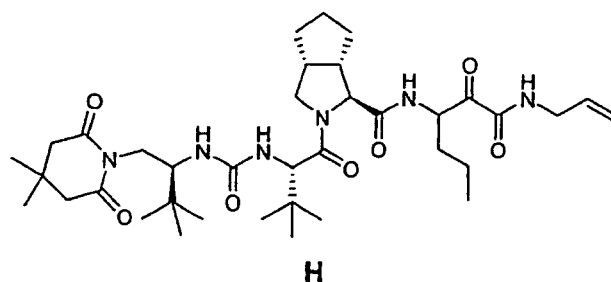
Una solución del ácido 11 (60 mg) en 2 mL de diclorometano seco y 1 mL de DMF seca se agitó a 0°C y se trató con HATU (1,4 eq, 60 mg). Se añadió la sal de amina 12 (1,2 eq, 30 mg) seguido de N-metilmorfolina (4 eq, 0,05 mL, d 0,920). La mezcla de reacción se agitó durante la noche (temp de 0 a 25°C). Todas las sustancias volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 50 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), HCl acuoso 1 M (10 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto G1 se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2

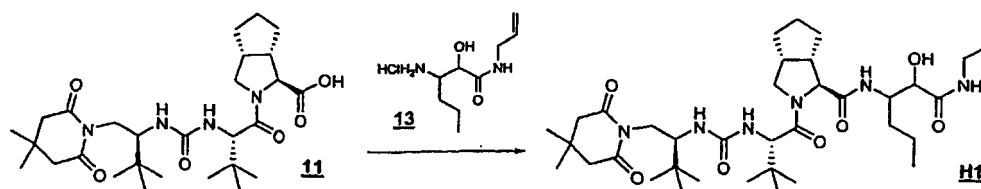


Una solución de la hidroxiamida G1 (0,112 mmoles) en 10 mL de diclorometano seco se trató con peryodinano de Dess-Martin (2,0 eq, 95 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con una solución acuosa 1M de tiosulfato de sodio (10 mL) y se agitó durante 5 min. También se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se continuó agitando durante 10 min adicionales. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 4:6) para proporcionar el producto G (63 mg; 80%) en forma de un sólido de color blanco. HRMS (FAB) calcd para C₃₇H₆₁N₆O₇ [M+H] 701,4601; encontrado 701,4614.

Ejemplo preparativo H

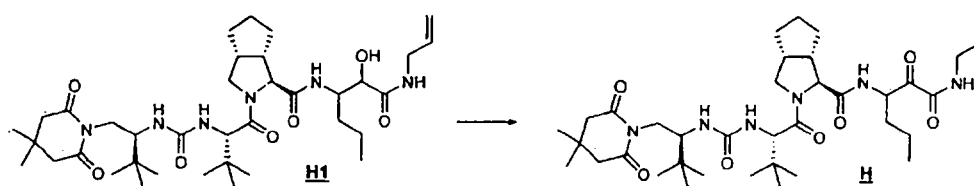


Etapa 1



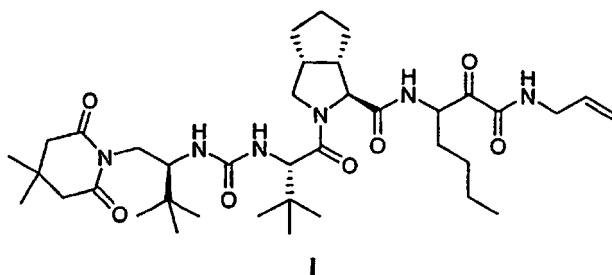
Una solución del ácido 11 (60 mg) en 2 mL de diclorometano seco y 1 mL de DMF seca se agitó a 0°C y se trató con HATU (1,4 eq, 60 mg). Se añadió la sal de amina 13 (1,2 eq, 30 mg) seguido de N-metilmorfolina (4 eq, 0,05 mL, d 0,920). La mezcla de reacción se agitó durante la noche (temp de 0 a 25°C). Todas las sustancias volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 50 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), HCl acuoso 1 M (10 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto H1 se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2

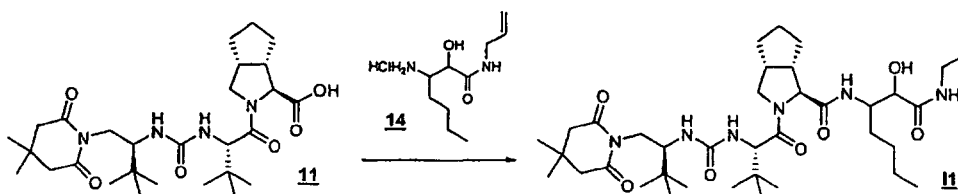


Una solución de la hidroxiamida H1 (0,112 mmoles) en 10 mL de diclorometano seco se trató con peryodinano de Dess-Martin (2,0 eq, 95 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con una solución acuosa 1 M de tiosulfato de sodio (10 mL) y se agitó durante 5 min. También se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se continuó agitando durante 10 min adicionales. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 45:55) para proporcionar el producto H (64 mg; 82%) en forma de un sólido de color blanco. HRMS (FAB) calcd para $C_{37}H_{61}N_6O_7$ [M+H] 701,4601; encontrado 701,4607.

Ejemplo preparativo I

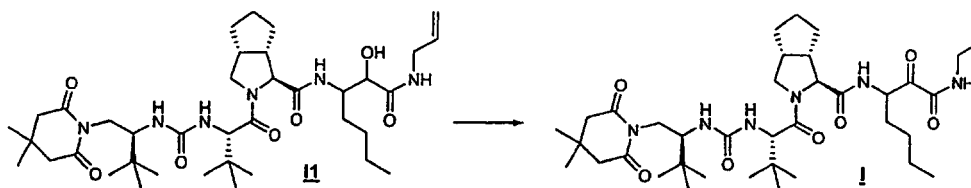


Etapa 1



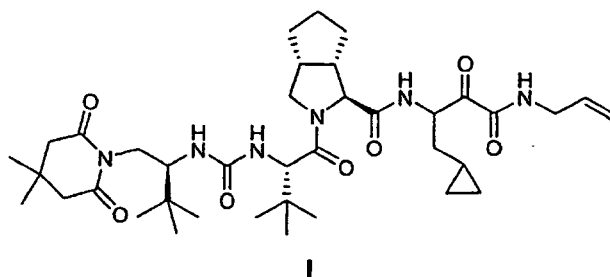
Una solución del ácido 11 (60 mg) en 2 mL de diclorometano seco y 1 mL de DMF seca se agitó a 0°C y se trató con HATU (1,4 eq, 60 mg). Se añadió la sal de amina 14 (1,2 eq, 32 mg) seguido de N-metilmorfolina (4 eq, 0,05 mL, d 0,920). La mezcla de reacción se agitó durante la noche (temp de 0 a 25°C). Todas las sustancias volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 50 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), HCl acuoso 1 M (10 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto II se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2

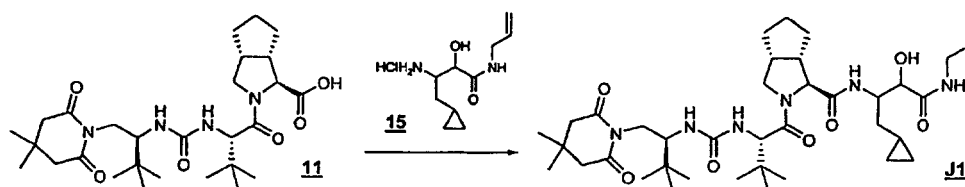


Una solución de la hidroxiamida II (0,112 mmoles) en 10 mL de diclorometano seco se trató con peryodinano de Dess-Martin (2,0 eq, 95 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con una solución acuosa 1 M de tiosulfato de sodio (10 mL) y se agitó durante 5 min. También se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se continuó agitando durante 10 min adicionales. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 45:55) para proporcionar el producto I (64 mg; 80%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo preparativo J

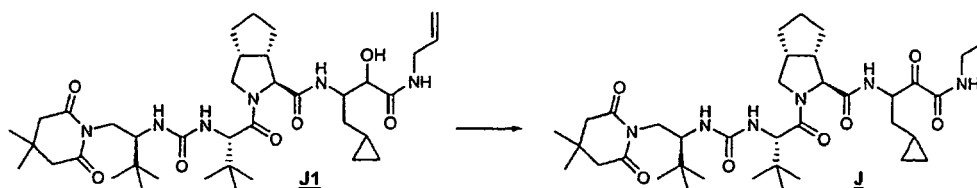


Etapa 1



Una solución del ácido 11 (60 mg) en 2 mL de diclorometano seco y 1 mL de DMF seca se agitó a 0°C y se trató con HATU (1,4 eq, 60 mg). Se añadió la sal de amina 15 (1,2 eq, 31 mg) seguido de N-metilmorfolina (4 eq, 0,05 mL, d 0,920). La mezcla de reacción se agitó durante la noche (temp de 0 a 25°C). Todas las sustancias volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 50 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), HCl acuoso 1 M (10 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto J1 se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2



Una solución de la hidroxiamida J1 (0,112 mmoles) en 10 mL de diclorometano seco se trató con peryodinano de Dess-Martin (2,0 eq, 95 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con una solución acuosa 1 M de tiosulfato de sodio (10 mL) y se agitó durante 5 min. También se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se continuó agitando durante 10 min adicionales. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; 1:9 a 45:55) para proporcionar el producto J (57 mg; 71%) en forma de un sólido de color blanco. HRMS (FAB) calcd para $C_{38}H_{61}N_6O_7$ [M+H] 713,4601; encontrado 713,4607.

La presente invención se refiere a inhibidores de la proteasa de VHC novedosos. Esta utilidad se puede manifestar en su capacidad para inhibir la proteasa de serina NS3/NS4a de VHC. Un procedimiento general para tal demostración se ilustra mediante el siguiente análisis *in vitro*.

Análisis en busca de la Actividad Inhibidora de la Proteasa de VHC

Análisis espectrofotométrico: El análisis espectrofotométrico en busca de la serina proteasa de VHC se puede realizar sobre los compuestos de la invención siguiendo el procedimiento descrito por R. Zhang *et al*, en *Analytical Biochemistry*, 270 (1999) 268-275, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia. El análisis basado en la proteólisis de ésteres cromogénicos sustrato es adecuado para la verificación continua de la actividad de la proteasa NS3 de VHC. Los sustratos están derivados del lado P de la secuencia de empalme NS5A-NS5B (Ac-DTEDVVX(Nva), donde X = A o P) cuyos grupos carboxilo C-terminales están esterificados con uno de cuatro alcoholes cromofóricos diferentes (3- o 4-nitrofenol, 7-hidroxi-4-metil-cumarina, o 4-fenilazofenol). Más abajo se ilustran la síntesis, la caracterización y la aplicación de estos ésteres espectrofotométricos sustrato novedosos al escrutinio de alto rendimiento y a la evaluación cinética detallada de los inhibidores de la proteasa NS3 de VHC.

Materiales y Métodos

Materiales: Los reactivos químicos para el análisis de tampones relacionados se obtienen de Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri). Los reactivos para la síntesis de péptidos fueron de Aldrich Chemicals, Novabiochem (San Diego, California), Applied Biosystems (Foster City, California) y Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts). Los péptidos se sintetizan manualmente o en un sintetizador ABI modelo 431A automático (de Applied Biosystems). El espectrómetro de UV/VIS modelo LAMBDA 12 fue de Perkin Elmer (Norwalk, Connecticut) y las placas para UV de 96 pocillos se obtuvieron de Corning (Corning, New York). El bloque de precalentamiento puede ser de USA Scientific (Ocala, Florida) y el aparato de vórtice para placas de 96 pocillos es de Labline Instruments (Melrose Park, Illinois). El lector de placas de microtitulación con monocromador Spectramax Plus se obtiene de Molecular Devices (Sunnyvale, California).

Preparación de Enzima: La proteasa NS3/NS4A de VHC heterodimérica recombinante (cepa 1a) se prepara utilizando los procedimientos publicados previamente (D. L. Sali *et al*, *Biochemistry*, 37 (1998) 3392-3401). Las concentraciones de proteína se determinan mediante el método del colorante Biorad utilizando patrones de proteasa de VHC recombinante cuantificados previamente mediante análisis de aminoácidos. Antes del comienzo del análisis, el tampón de almacenamiento de la enzima (fosfato sódico 50 mM pH 8,0, NaCl 300 mM, glicerol al 10%, laurilmaltósido al 0,05% y DTT 10 mM) se cambia por el tampón de análisis (MOPS 25 mM pH 6,5, NaCl 300 mM, glicerol al 10%, laurilmaltósido al 0,05%, EDTA 5 μ M y DTT 5 μ M) utilizando una columna Biorad Bio-Spin P-6 precargada.

Síntesis de Sustrato y Purificación: La síntesis de los sustratos se realiza según informan R. Zhang *et al*, (*idem*) y se inicia anclando Fmoc-Nva-OH a resina de cloruro de 2-clorotritilo utilizando un protocolo convencional (K. Barlos *et al*, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 37 (1991), 513-520). Los péptidos se ensamblan con posterioridad, utilizando la química Fmoc, manualmente o en un sintetizador de péptidos ABI modelo 431 automático. Los fragmentos peptídicos N-acetilados y completamente protegidos se escinden de la resina con ácido acético (HOAc) al 10% y trifluoroetanol (TFE) al 10% en diclorometano (DCM) durante 30 min, o con ácido trifluoroacético (TFA) 2% en DCM durante 10 min. El producto filtrado combinado y el lavado con DCM se evapora azeotrópicamente (o se extrae repetidamente con una solución acuosa de Na₂CO₃) para separar el ácido utilizado en la escisión. La fase de DCM se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora.

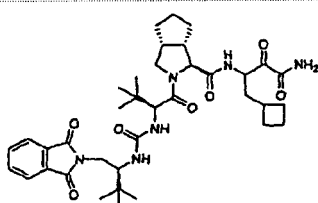
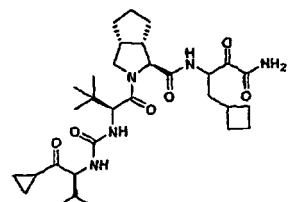
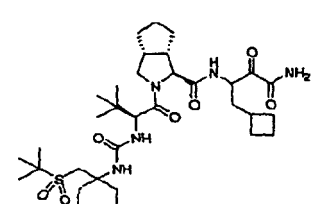
Los ésteres sustrato se ensamblan utilizando procedimientos de acoplamiento de ácido-alcohol convencionales (K. Holmber *et al*, *Acta Chem. Scand.*, B33 (1979) 410-412). Los fragmentos peptídicos se disuelven en piridina anhidra (30-60 mg/ml) a la que se añadieron 10 equivalentes molares de cromóforo y una cantidad catalítica (0,1 eq.) de ácido para-toluenosulfónico (pTSA). Se añade diciclohexilcarbodiimida (DCC, 3 eq.) para iniciar las reacciones de acoplamiento. La formación de producto se verifica mediante HPLC y se puede encontrar que es completa después de 12-72 horas de reacción a temperatura ambiente. El disolvente de piridina se evapora a vacío y se elimina adicionalmente mediante evaporación azeotrópica con tolueno. El éster peptídico se desprotegió con TFA al 95% en DCM durante dos horas y se extrajo tres veces con éter etílico anhidro para eliminar el exceso de cromóforo. El sustrato desprotegido se purifica mediante HPLC de fase inversa en una columna C3 o C8 con un gradiente de acetonitrilo de 30% a 60% (utilizando seis volúmenes de la columna). El rendimiento global después de la purificación mediante HPLC puede ser de aproximadamente 20-30%. La masa molecular se puede confirmar mediante espectroscopia de masas de ionización por electropulverización. Los sustratos se almacenan en forma de polvo seco mediante desecación.

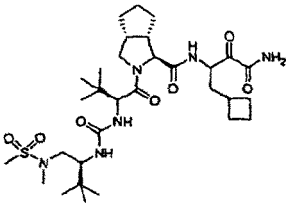
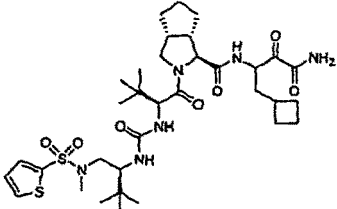
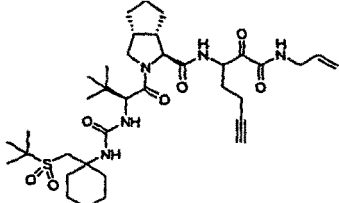
Espectro de Sustratos y Productos: Los espectros de los sustratos y los productos cromofóricos correspondientes se obtienen en el tampón de análisis de pH 6,5. Se determinan los coeficientes de extinción a la longitud de onda óptima fuera del pico en cubetas de 1-cm (340 nm para 3-Np y HMC, 370 nm para PAP y 400 nm para 4-Np) utilizando diluciones múltiples. La longitud de onda óptima fuera del pico se define como la longitud de onda que produce la diferencia fraccional máxima en la absorbancia entre el sustrato y el producto (DO producto-DO sustrato)/DO sustrato). *Análisis de la Proteasa:* los análisis de la proteasa de VHC se realizan a 30°C utilizando una mezcla de reacción de 200 μ l en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Las condiciones del tampón de análisis (MOPS 25 mM pH 6,5, NaCl 300 mM, glicerol al 10%, laurilmaltósido al 0,05%, EDTA 5 μ M y DTT 5 μ M) se optimizan para el heterodímero NS3/NS4A (D. L. Sali *et al*, *idem*.)). Típicamente, se colocan 150 μ l de las mezclas de tampón, sustrato e inhibidor en los pocillos (concentración final de DMSO \leq 4% v/v) y se dejan preincubando a 30°C durante

aproximadamente 3 minutos. Después se utilizan 50 μ l de proteasa precalentada (12 nM, 30°C) en tampón de análisis para iniciar la reacción (volumen final de 200 μ l). Las placas se controlan a lo largo del análisis (60 minutos) en busca del cambio de absorbancia a la longitud de onda apropiada (340 nm para 3-Np y HMC, 370 nm para PAP, y 400 nm para 4-Np) utilizando un lector de placa de microtitulación Spectromax Plus equipado con un monocromador (se pueden obtener resultados aceptables con lectores de placa que utilizan filtros de corte). La escisión proteolítica del enlace éster entre Nva y el cromóforo se controla a la longitud de onda apropiada frente a un blanco sin enzima como control para la hidrólisis no enzimática. La evaluación de los parámetros cinéticos del sustrato se realiza a lo largo de un intervalo de concentración de sustrato de 30 veces (-6-200 μ M). Las velocidades iniciales se determinan utilizando regresión lineal y las constantes cinéticas se obtienen ajustando los datos a la ecuación de Michaelis-Menten utilizando análisis de regresión no lineal (Mac Curve Fit 1.1, K. Raner). Los números de recambio (k_{cat}) se calculan suponiendo que la enzima es completamente activa.

Evaluación de Inhibidores y Inactivadores: Las constantes de inhibición (K_i) para los inhibidores competitivos Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH (27), Ac-DTEDVVA(Nva)-OH y Ac-DTEDVVP(Nva)-OH se determinan experimentalmente a concentraciones fijas de enzima y sustrato trazando v_o/v_i frente a la concentración de inhibidor ($[I]_o$) de acuerdo con la ecuación de Michaelis-Menten reordenada para cinéticas de inhibición competitiva: $v_o/v_i = 1 + [I]_o/(K_i (1 + [S]_o/K_m))$, donde v_o es la velocidad inicial no inhibida, v_i es la velocidad inicial en presencia de inhibidor a cualquier concentración dada de inhibidor ($[I]_o$) y $[S]_o$ es la concentración de sustrato utilizada. Los datos resultantes se ajustan utilizando regresión lineal y la pendiente resultante, $1/(K_i(1+[S]_o/K_m))$, se utiliza para calcular el valor de K_i . Los valores de K_i^* obtenido (en nanoMoles) para algunos de los compuestos de la invención se muestran más abajo en la Tabla 2.

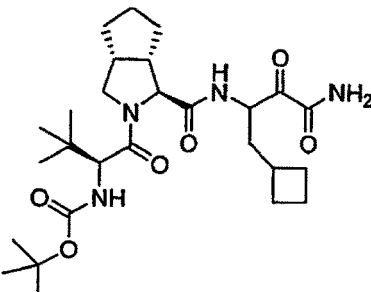
TABLA 2

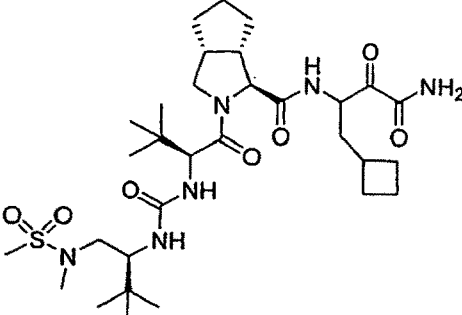
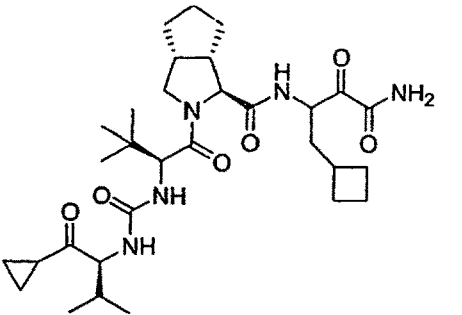
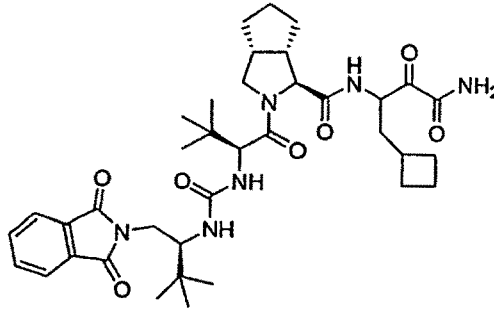
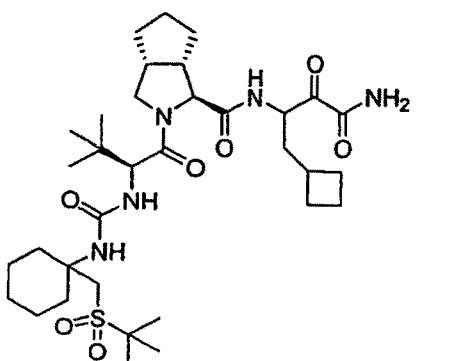
Entrada	Compuesto	K_i^* (nM)
1		13
2		40
3		30

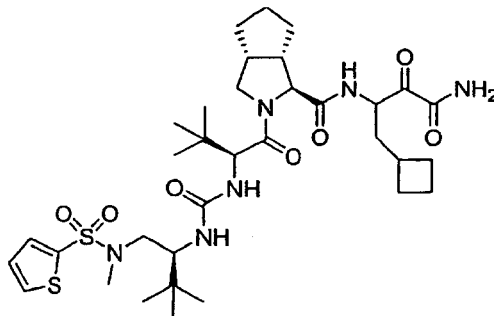
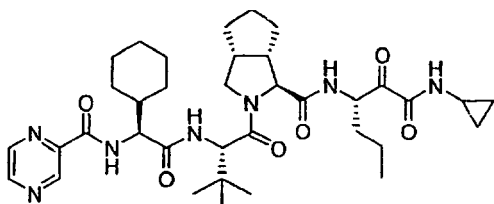
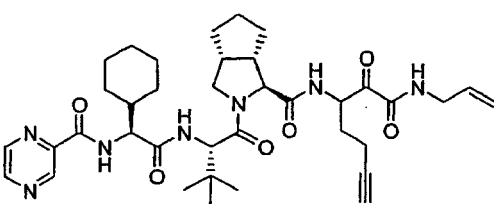
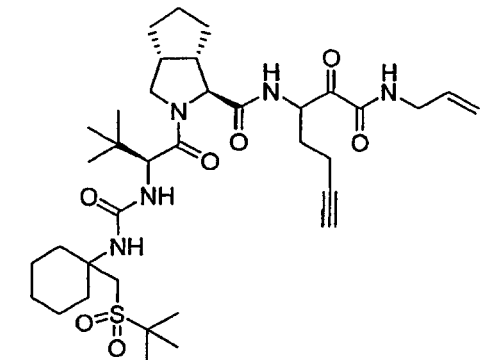
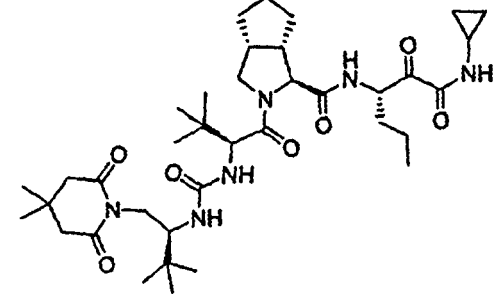
Entrada	Compuesto	Ki* (nM)
4		15
5		19
6		27

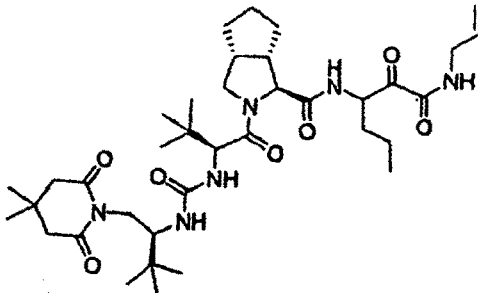
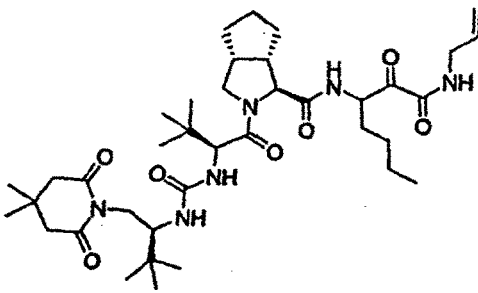
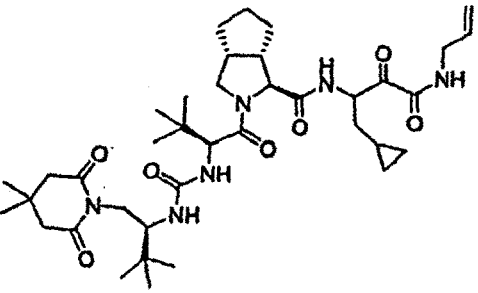
La Tabla 2A enumera compuestos de la invención adicionales y sus actividades:

TABLA 2A

1		C
---	---	---

5	2		A
10			
15			
20	3		A
25			
30			
35	4		A
40			
45			
50	5		A
55			
60			

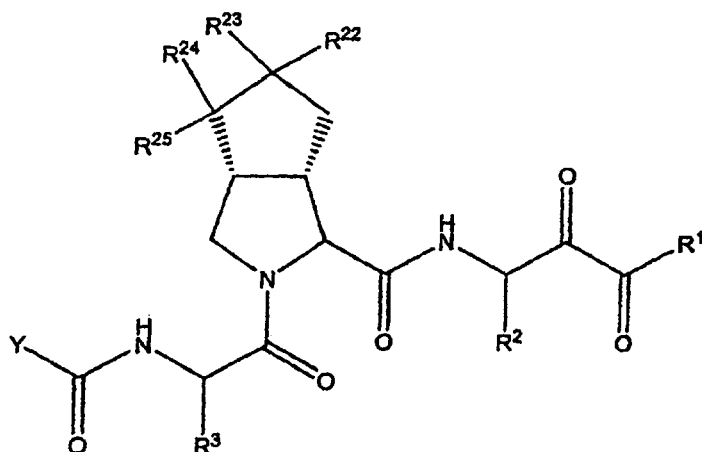
5			
10	6		A
15			
20	7		A
25			
30	8		A
35			
40	9		A
45			
50			
55	10		A
60			
65			

5			
10	11		A
15			
20	12		A
25			
30	13		A
35			
40			

El intervalo de K_i^* indicó $A \leq 75$ nM; $75 < B \leq 250$ nM; $C > 250$ nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros o racematos de dicho compuesto, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula I:

Fórmula 1

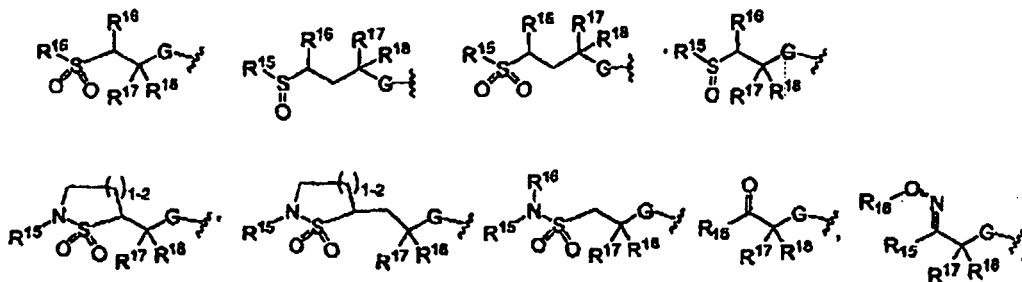
donde:

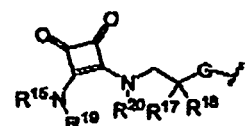
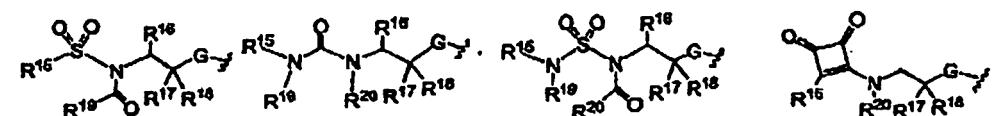
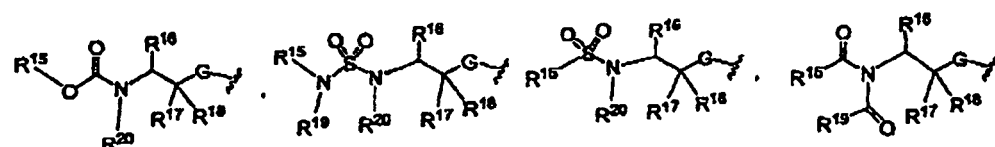
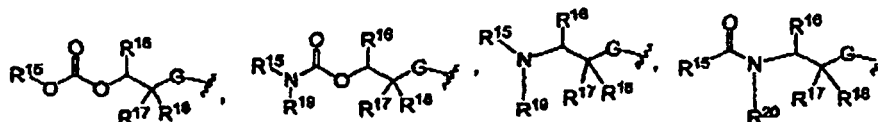
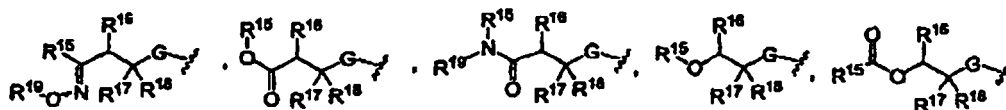
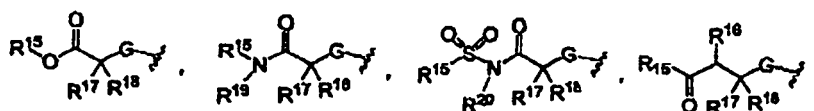
R^1 es H, OR^8 , NR^9R^{10} , o CHR^9R^{10} , donde R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo-, alqueno-, alquino-, arilo-, heteroalquilo-, heteroarilo-, cicloalquilo-, heterociclilo-,

arilalquilo-, y heteroarilalquilo, o alternatively R^9 y R^{10} en NR^9R^{10} se conectan entre sí de manera que NR^9R^{10} forma a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros, y asimismo independientemente alternatively R^9 y R^{10} en CHR^9R^{10} se conectan entre sí de manera que CHR^9R^{10} forma un cicloalquilo de cuatro a ocho miembros;

R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

Y se selecciona entre los siguientes radicales:



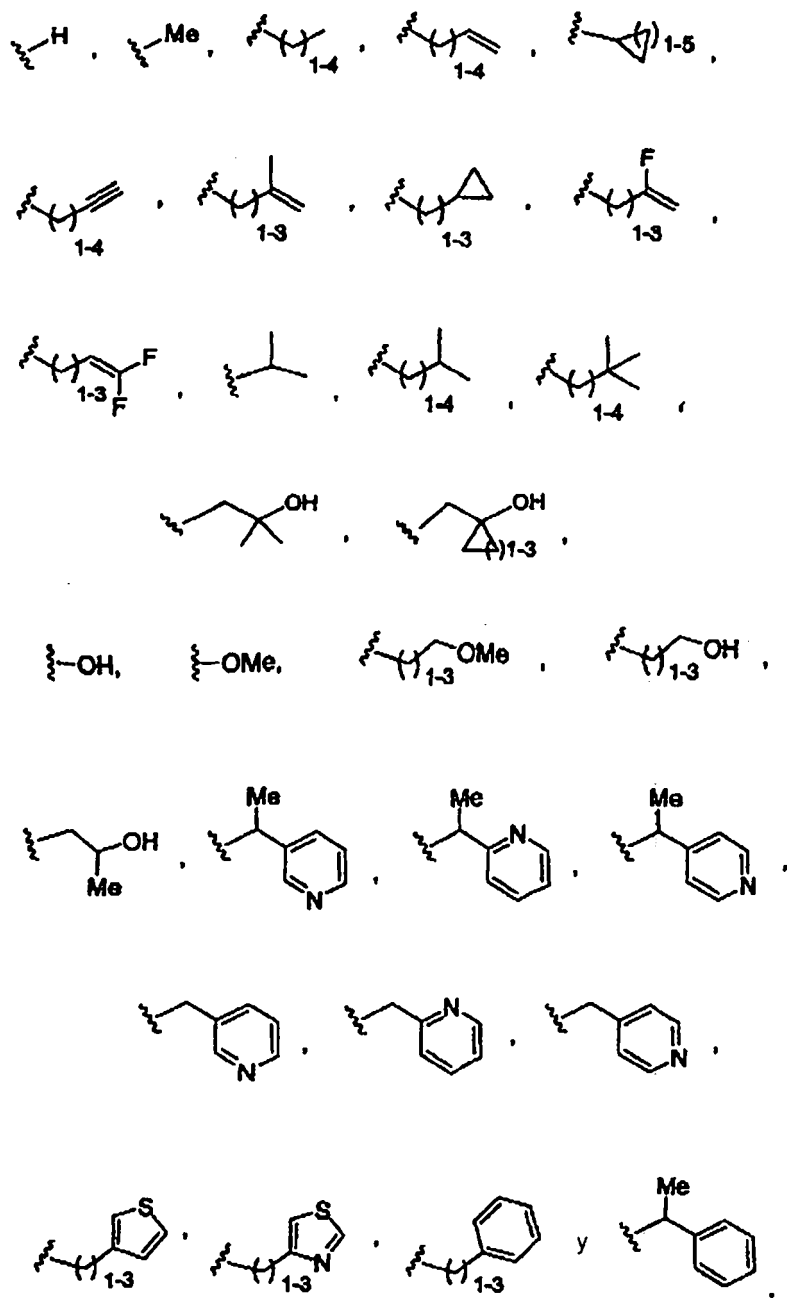


donde G es NH u O; y R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, o alternatively (i) R^{17} y R^{18} independientemente se conectan entre sí para formar un cicloalquilo o heterociclilo de tres a ocho miembros; (ii) asimismo R^{15} y R^{19} independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; (iii) asimismo R^{15} y R^{16} independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; (iv) asimismo R^{15} y R^{20} independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; (v) asimismo R^{22} y R^{23} independientemente se conectan entre sí para formar un cicloalquilo de tres a ocho miembros o un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; y (vi) asimismo R^{24} y R^{25} independientemente se conectan entre sí para formar un cicloalquilo de tres a ocho miembros o un heterociclilo de cuatro a ocho miembros;

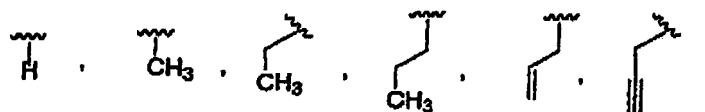
donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar insustituídos u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, arilo, tio, alquiltio, ariltio, amino, amido, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfonamido, alquilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, ceto, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcocicarbonilamino, alcocicarboniloxi, alquilureido, arilureido, halo, ciano, y nitro.

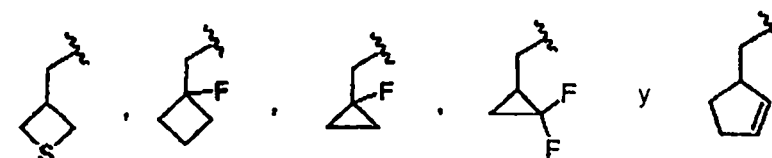
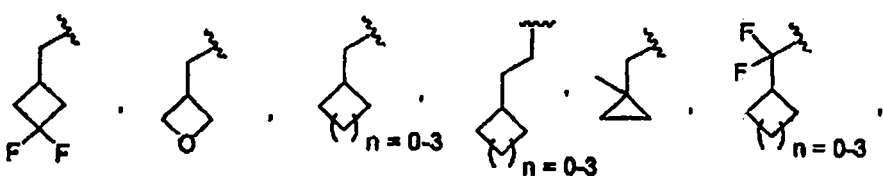
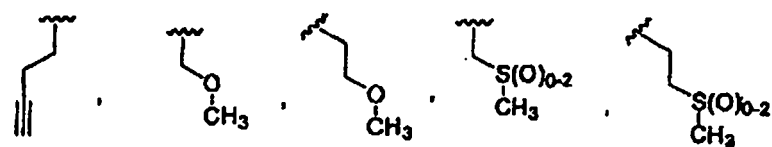
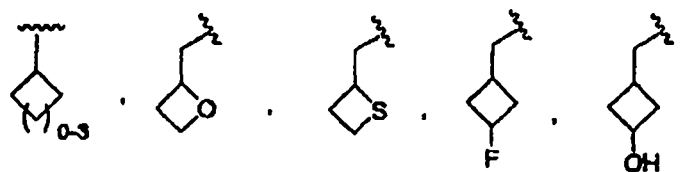
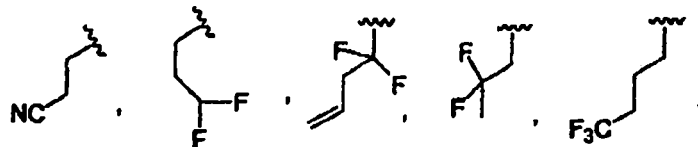
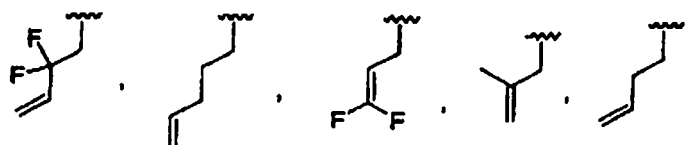
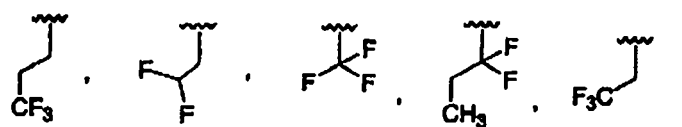
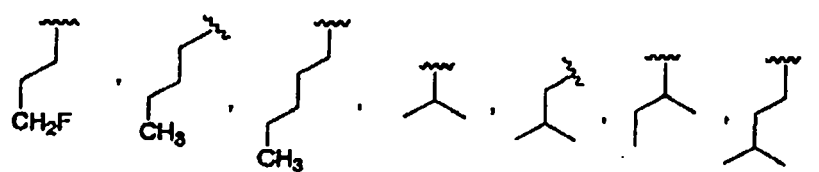
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es NR^9R^{10} , y R^9 es H, R^{10} es H, o R^{14} donde R^{14} es H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquilo, alqueno, alquino o heteroaril-alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

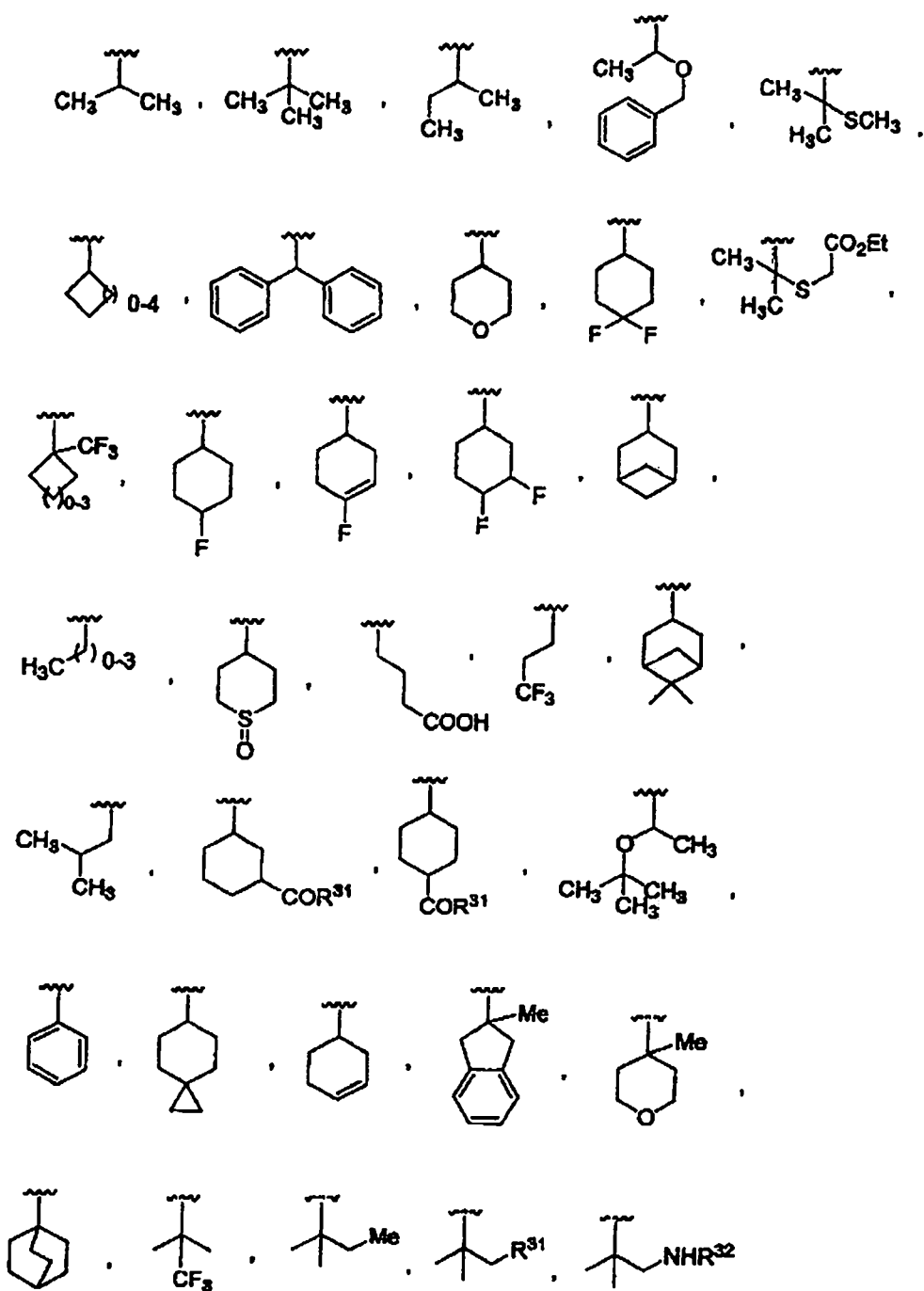


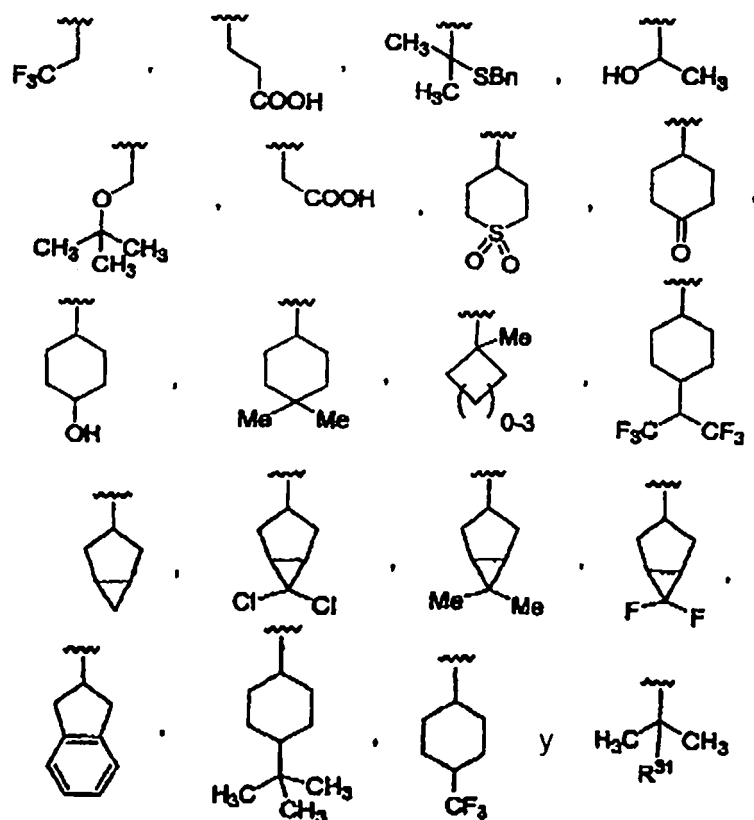
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R² se selecciona del grupo que consiste en los siguientes radicales:





5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R³ se selecciona del grupo que consiste en:



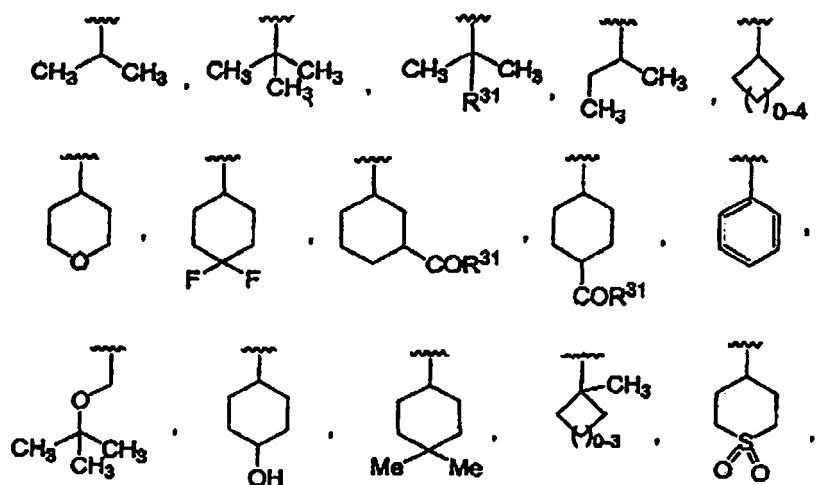


donde

R^{31} es OH u O-alquilo; y

R^{32} es H, $C(O)CH_3$, $C(O)OtBu$ o $C(O)N(H)tBu$.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en los siguientes radicales:





15

20



30

35

40

45

50

55

60

65

donde R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, heteroalquenoilo, alquinilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, o alternatively (i) R¹⁷ y R¹⁸ independientemente se conectan entre sí para formar un cicloalquilo o heterociclilo de tres a ocho miembros; (ii) asimismo R¹⁵ y R¹⁹ independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; (iii) asimismo R¹⁵ y R¹⁶ independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros; y (iv) asimismo R¹⁵ y R²⁰ independientemente se conectan entre sí para formar a un heterociclilo de cuatro a ocho miembros;

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde el radical:



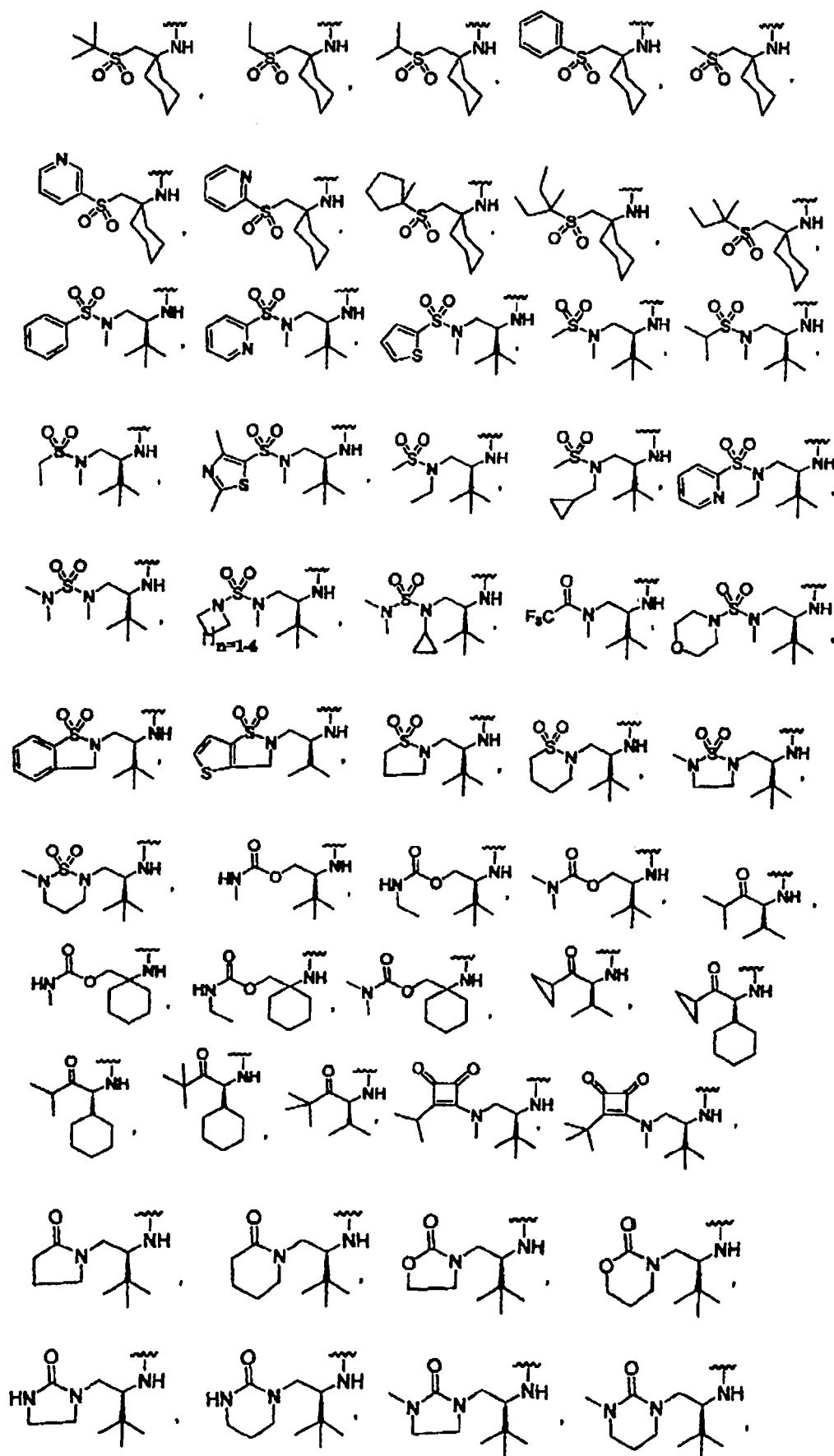
15

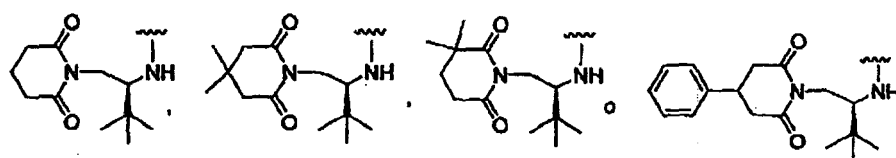


60

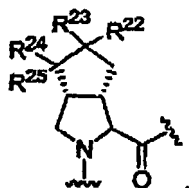


10. El compuesto de la reivindicación 8, donde Y se selecciona entre:

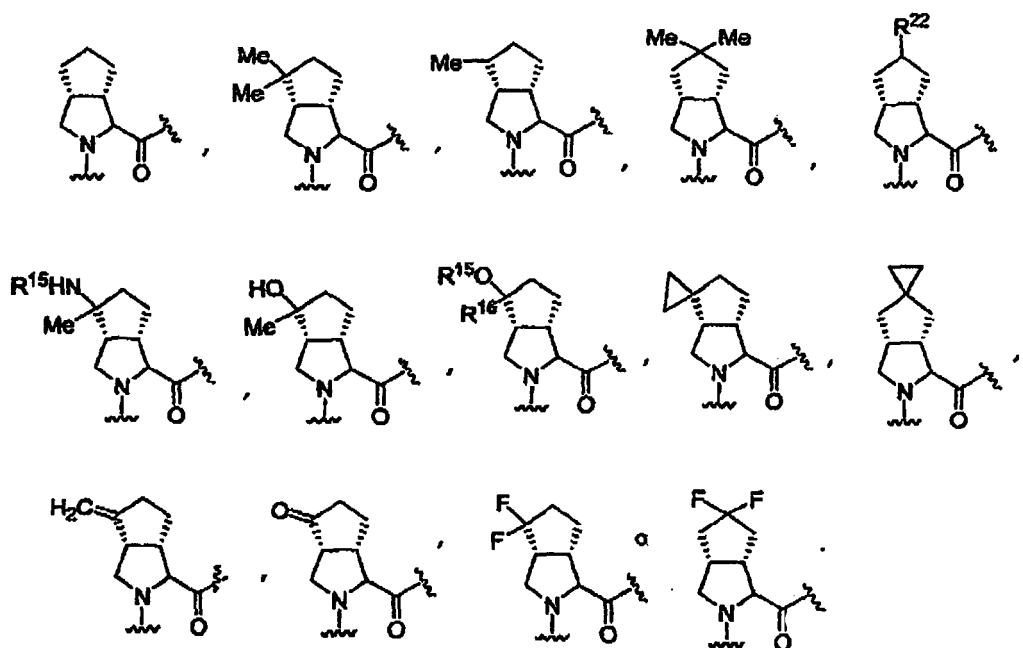




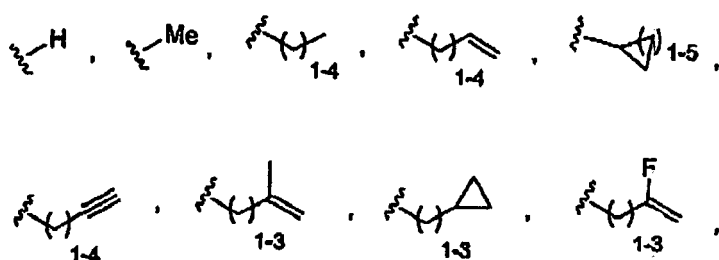
11. El compuesto de la reivindicación 1, donde el radical:

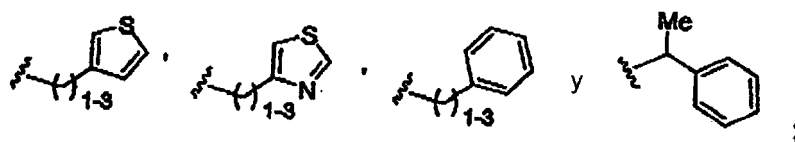
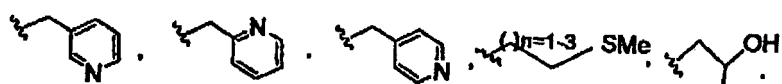
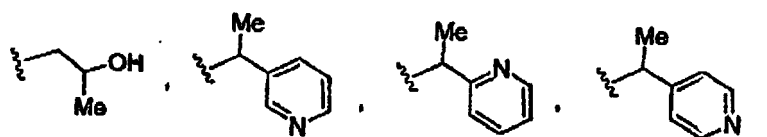
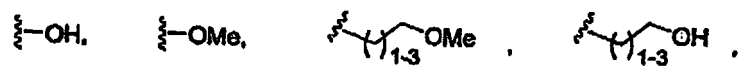
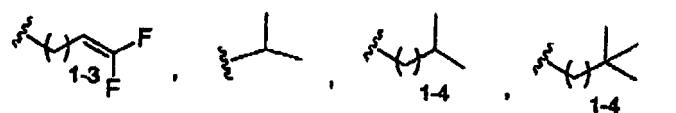


se selecciona entre las siguientes estructuras:

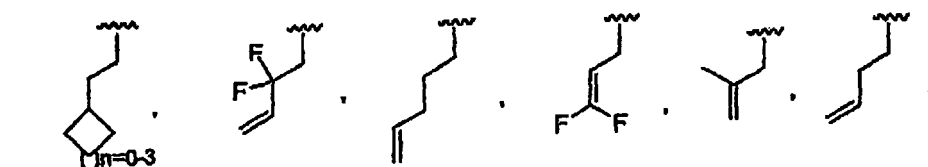
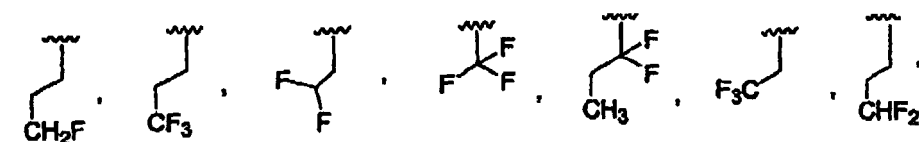
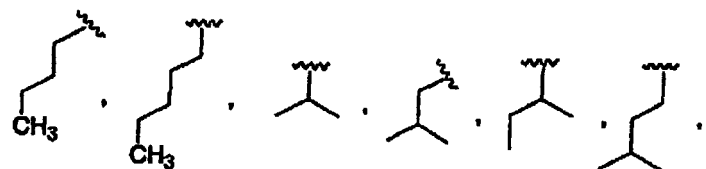
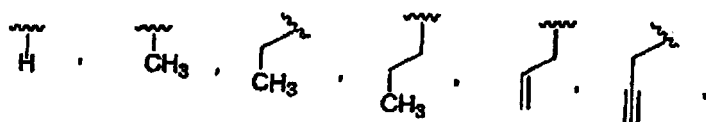


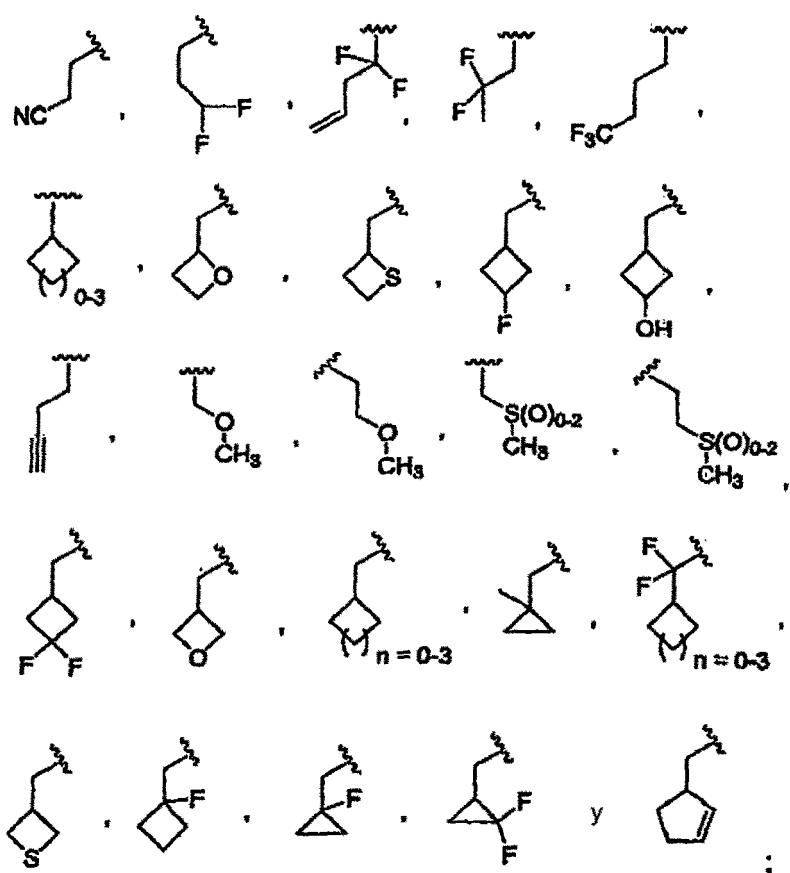
12. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es NHR^{14} , donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste en:



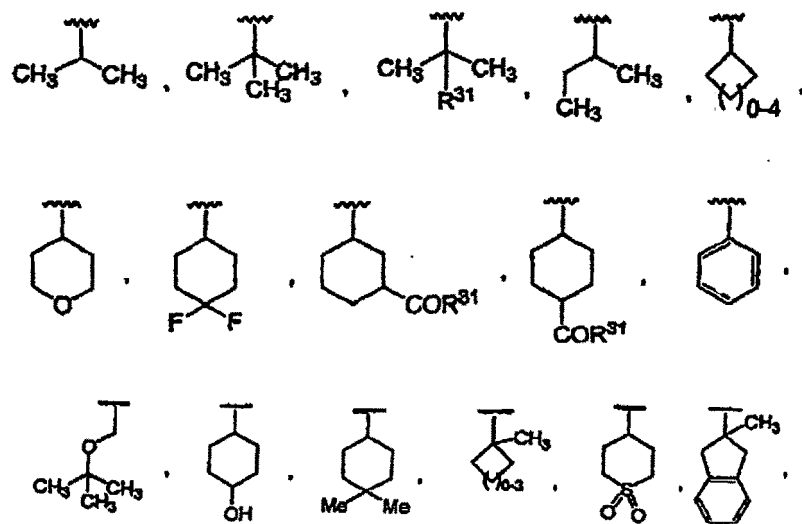


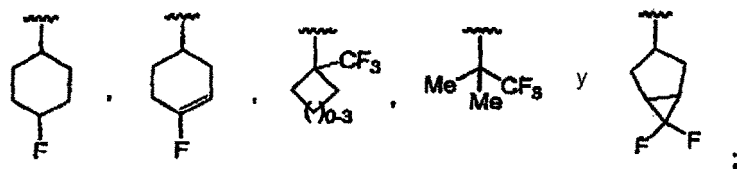
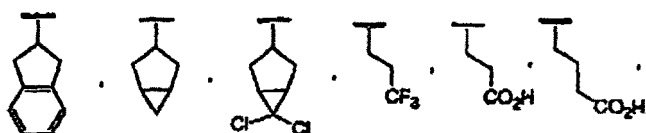
R² se selecciona del grupo que consiste en los siguientes radicales:



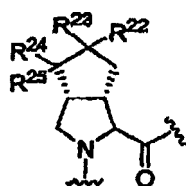


R³ se selecciona del grupo que consiste en los siguientes radicales:

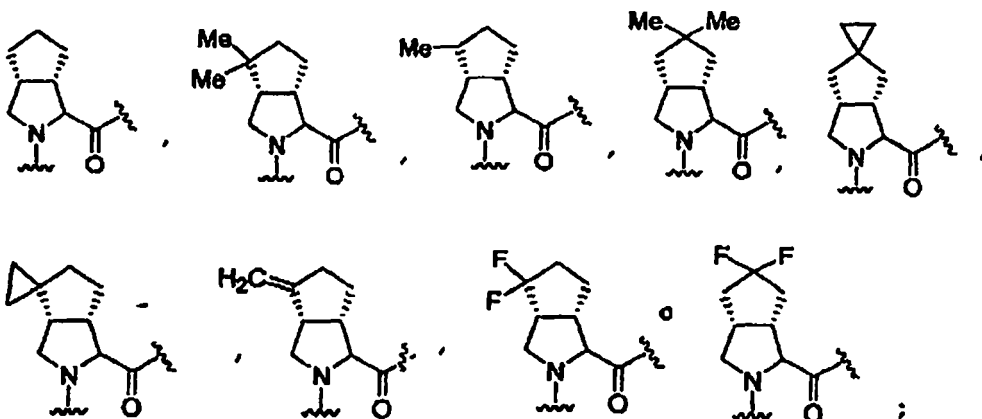




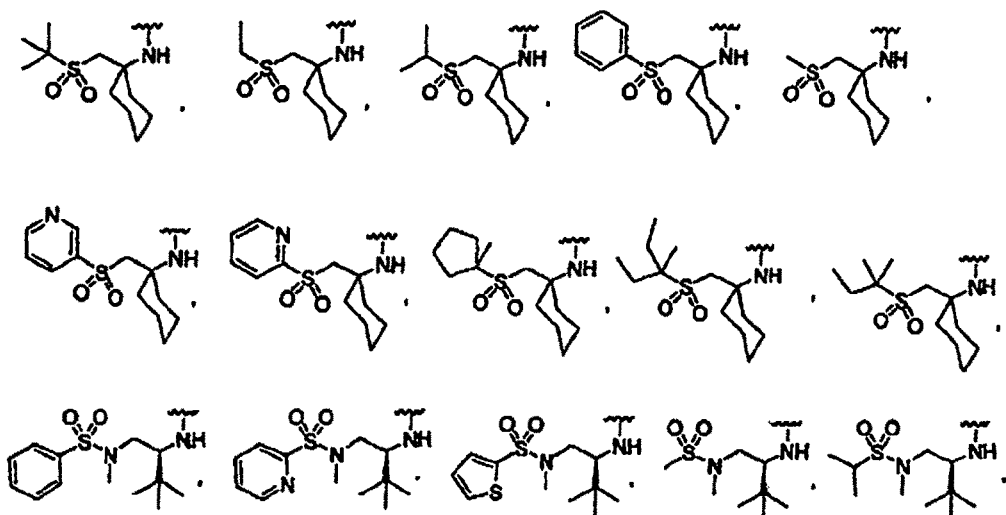
el radical:

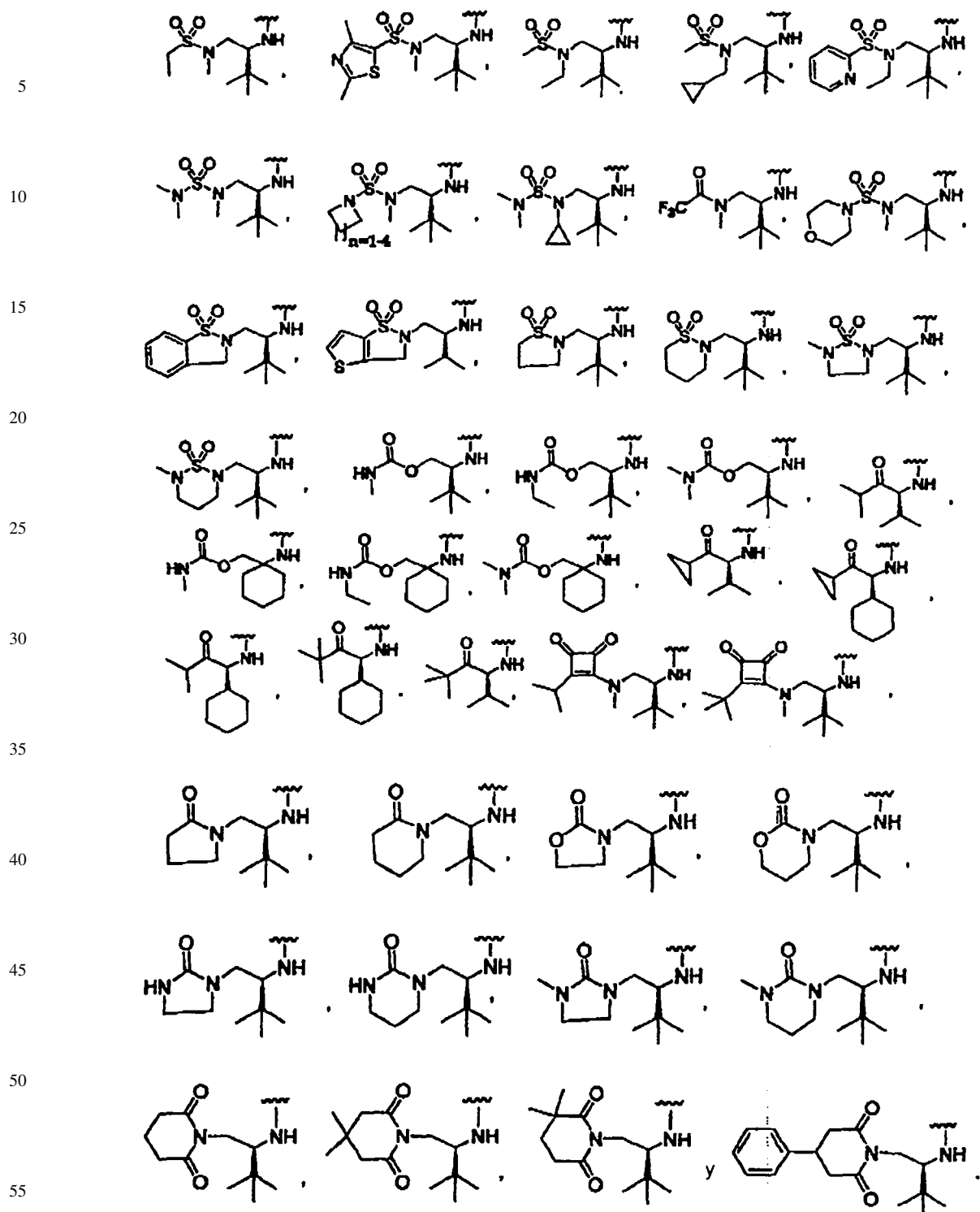


se selecciona entre



e Y se selecciona entre:





13. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de la reivindicación 1.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con el VHC.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 que comprende adicionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, que contiene adicionalmente al menos un agente antiviral.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, que también contiene adicionalmente al menos un interferón.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, donde dicho al menos un agente antiviral es la ribavirina y dicho al menos un interferón es interferón α o interferón pegilado.

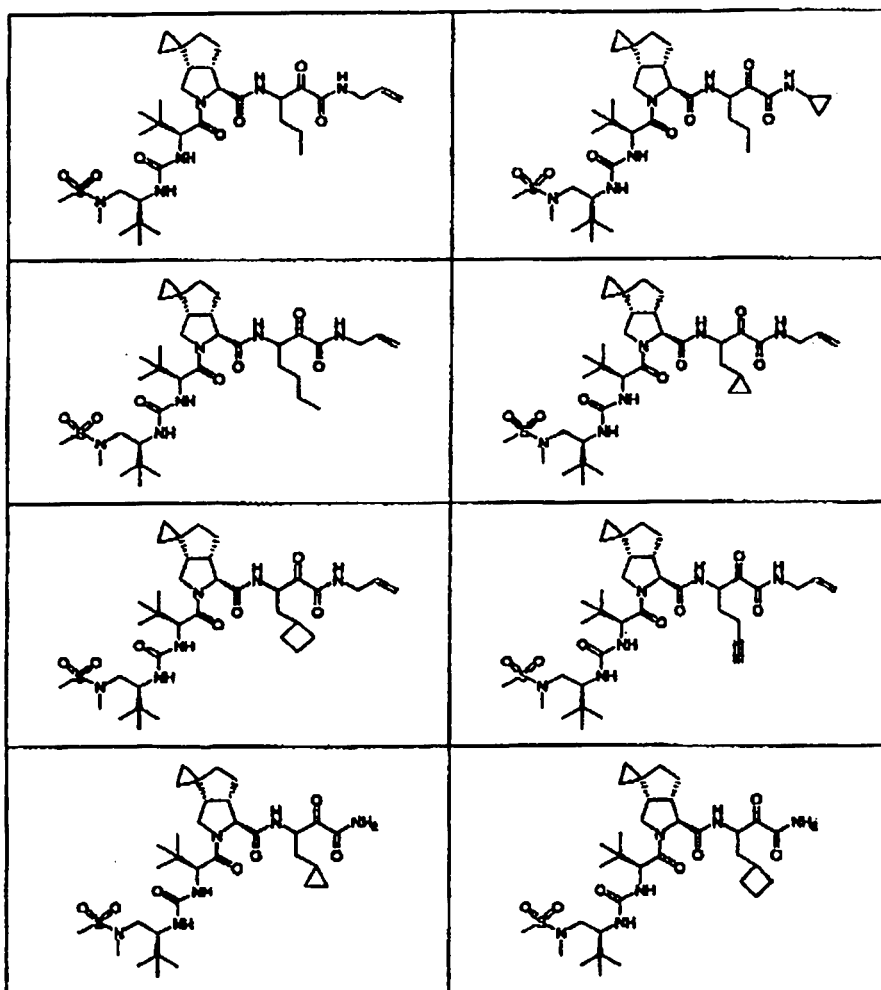
19. El uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar trastornos asociados con el VHC.

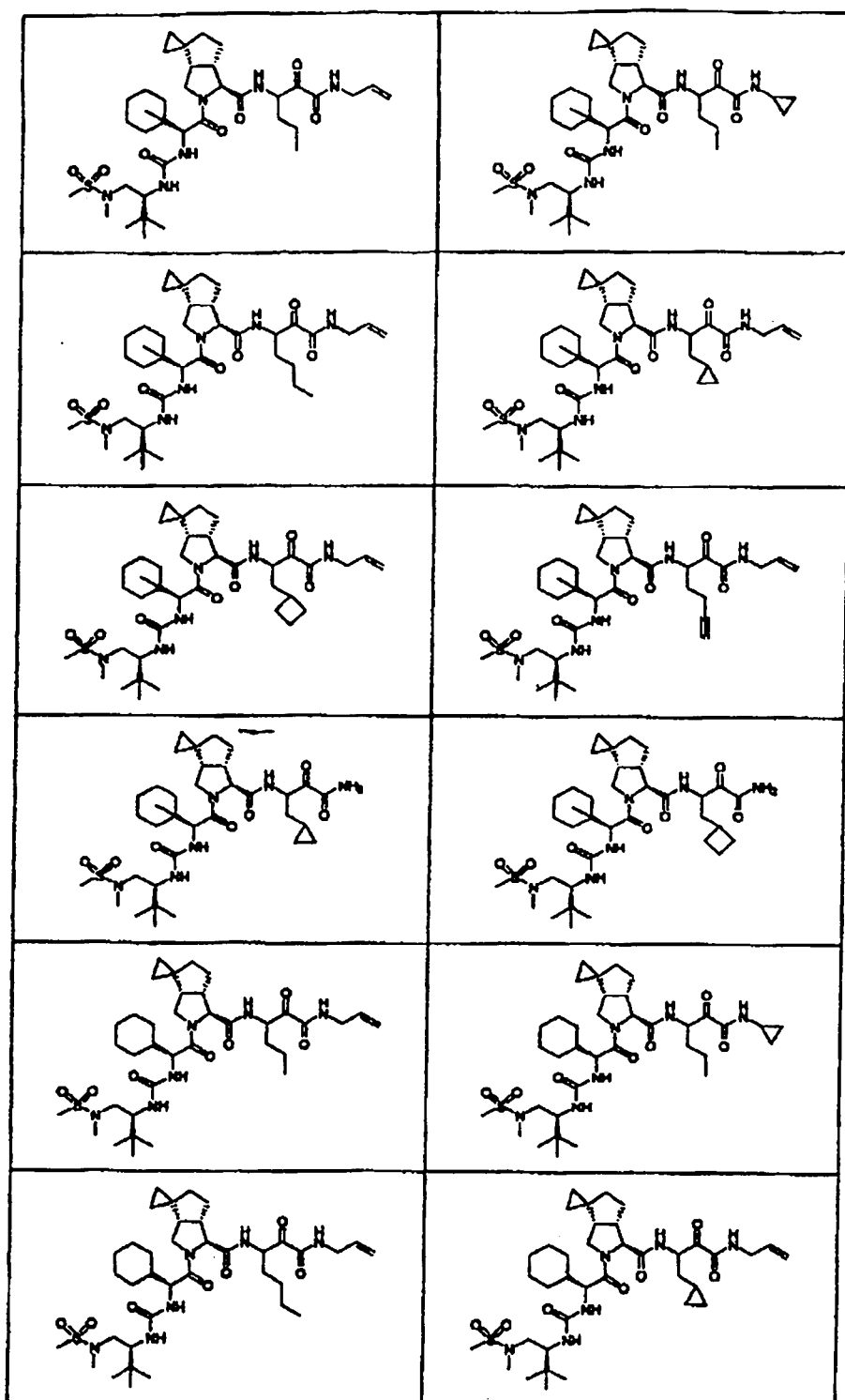
20. El uso de la reivindicación 19, donde dicho fármaco se va a administrar oral o subcutáneamente.

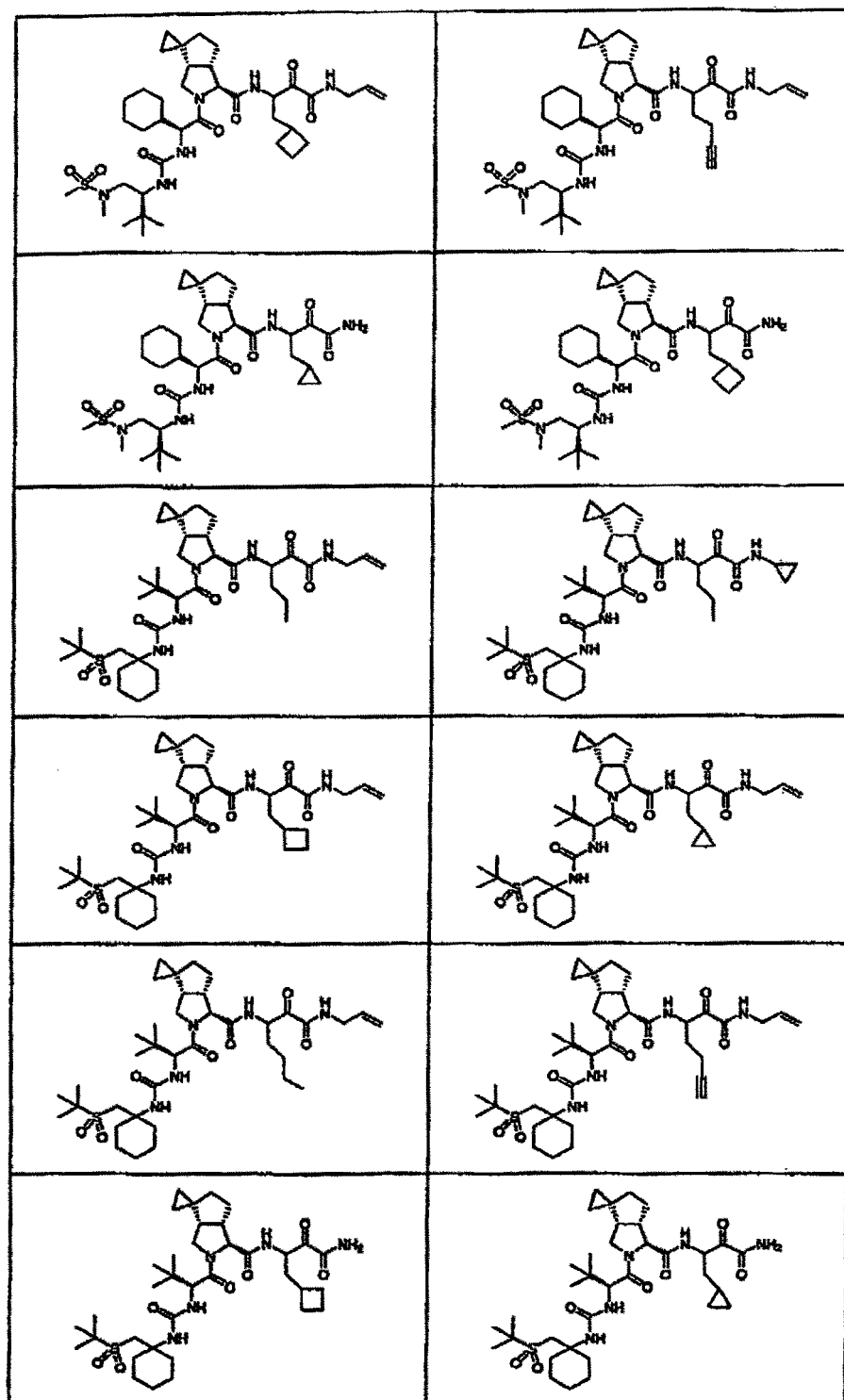
21. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento trastornos asociados con el VHC.

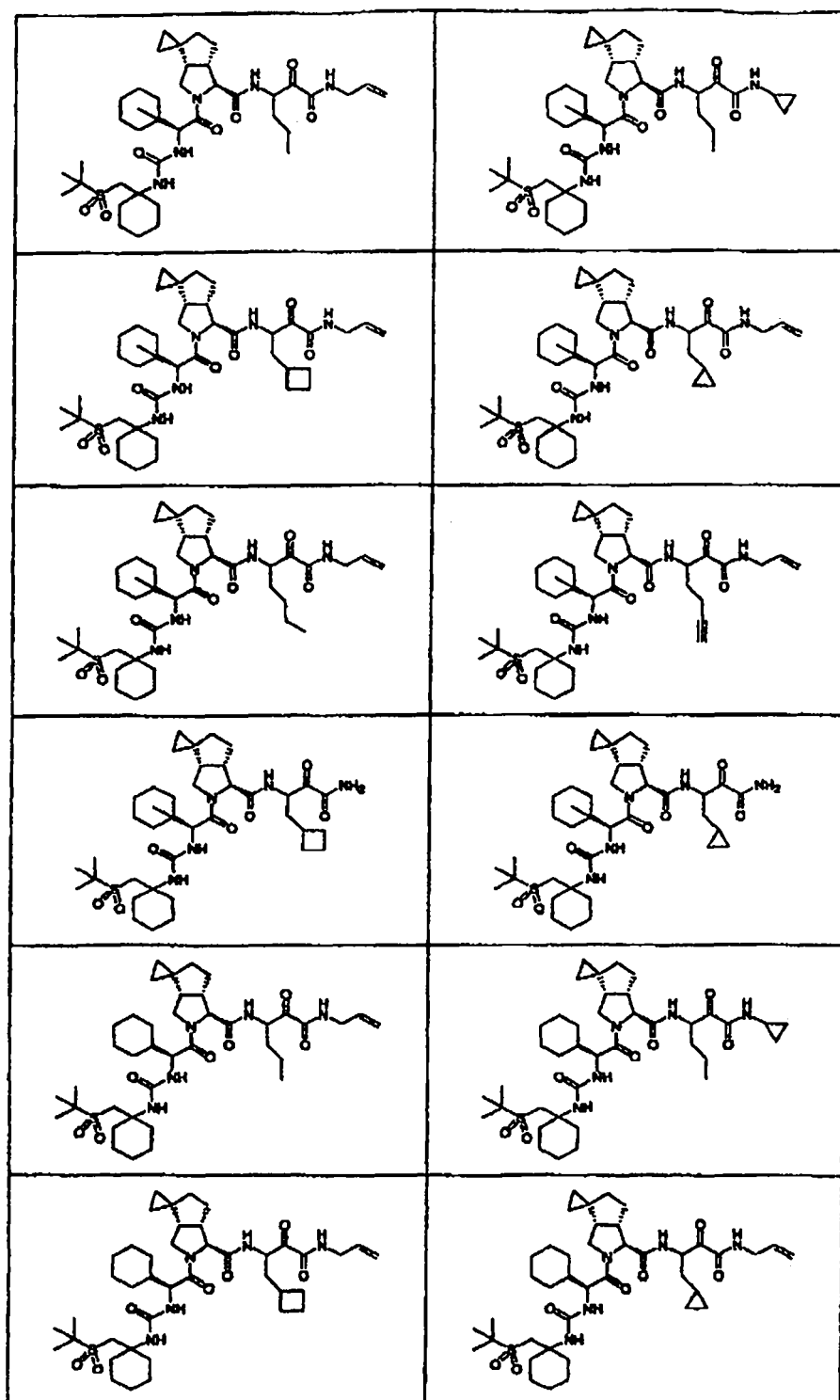
22. Un método para preparar una composición farmacéutica para tratar los trastornos asociados con el VHC, comprendiendo dicho método poner en contacto físico íntimo al menos un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

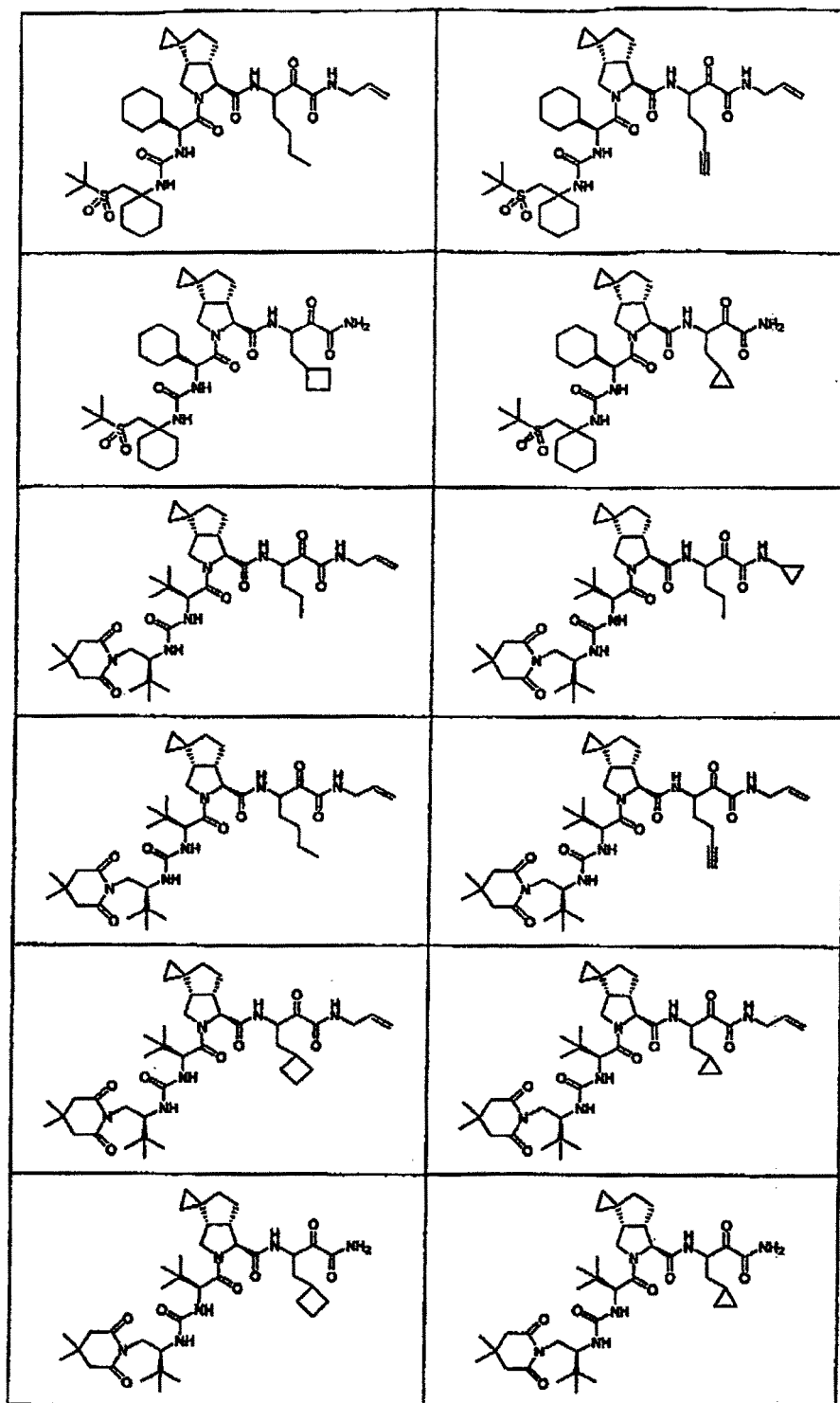
23. Un compuesto que exhibe actividad inhibidora de la proteasa de VHC, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros o racematos de dicho compuesto, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, seleccionándose dicho compuesto entre los compuestos de las estructuras enumeradas más abajo:

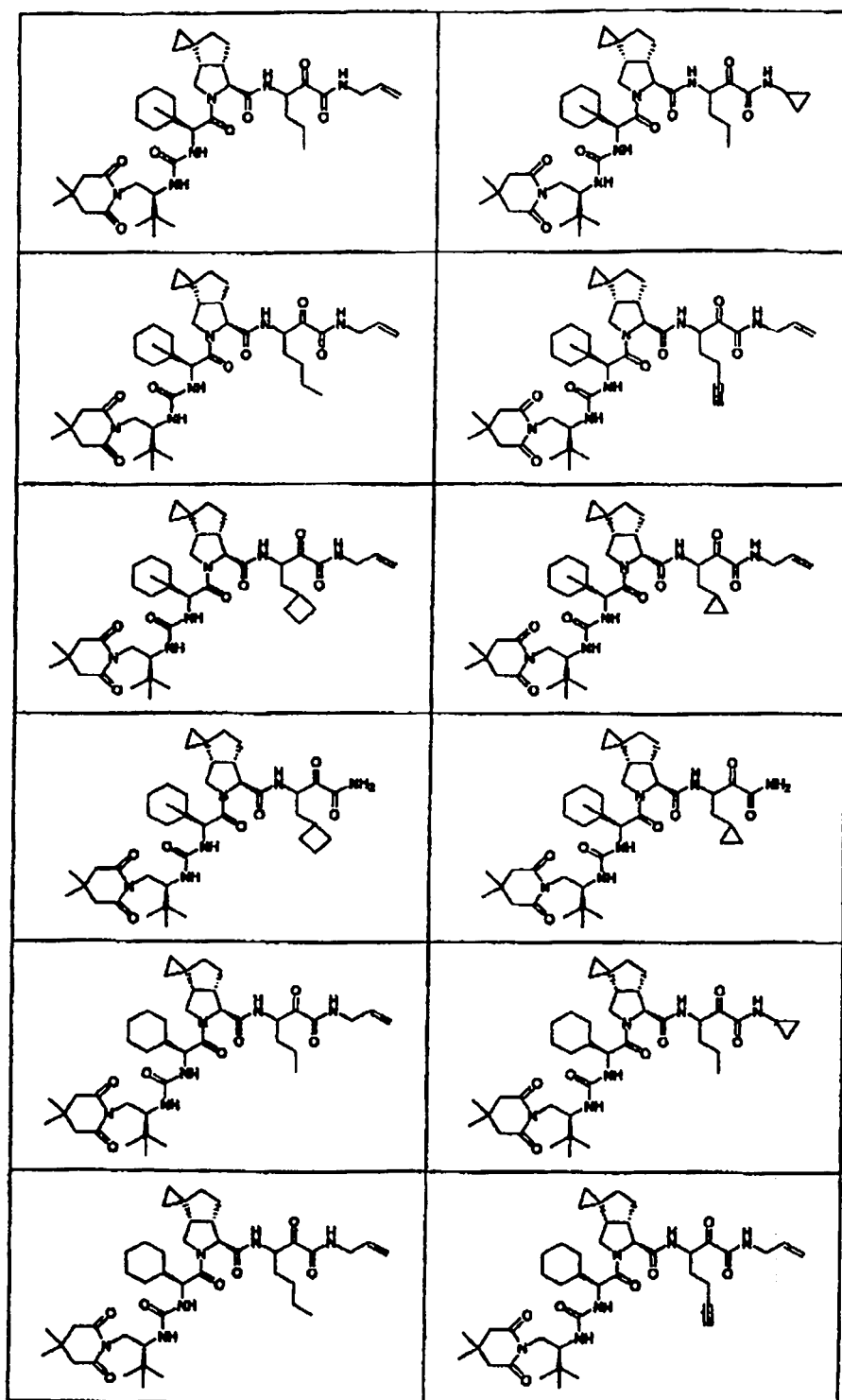


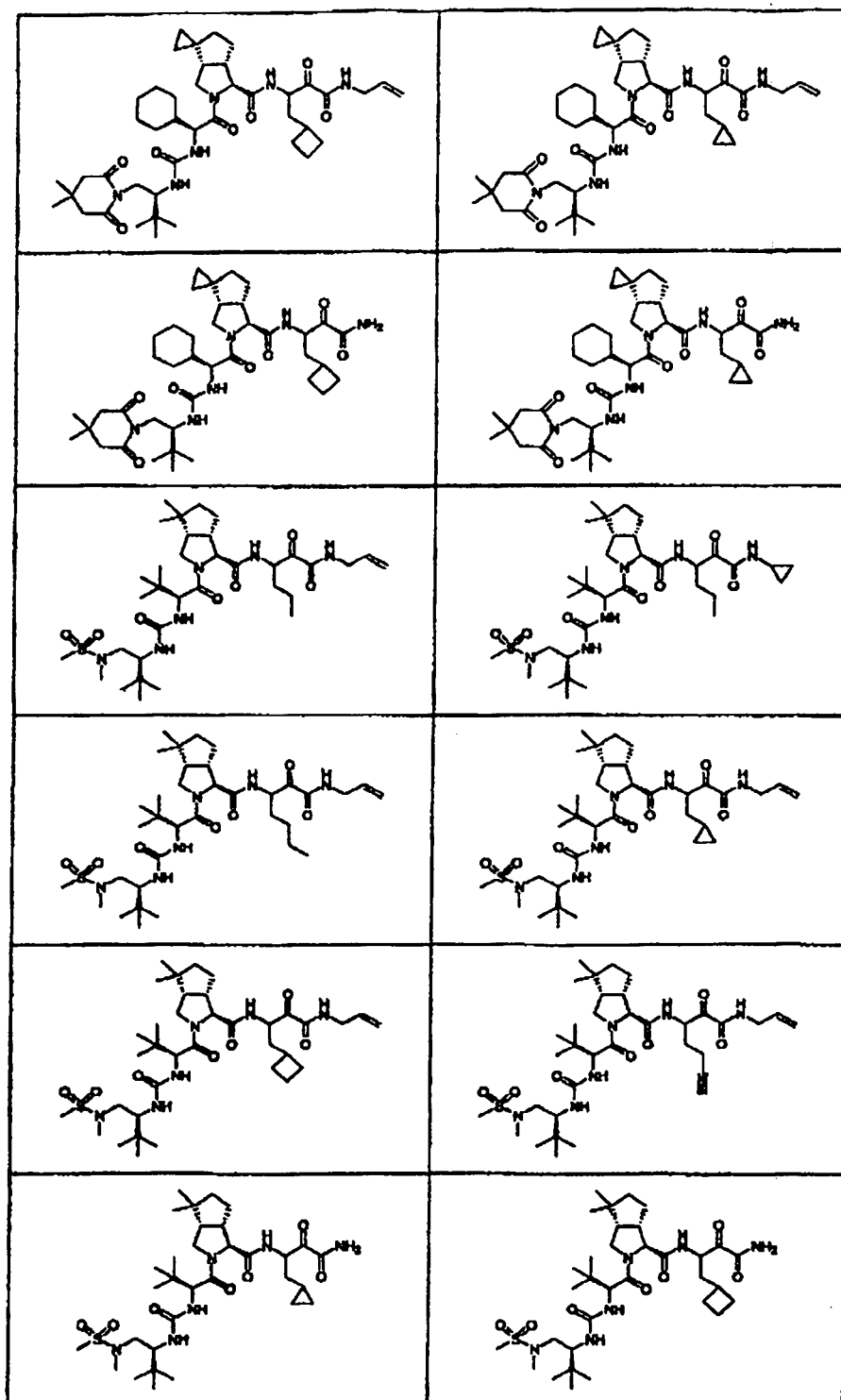


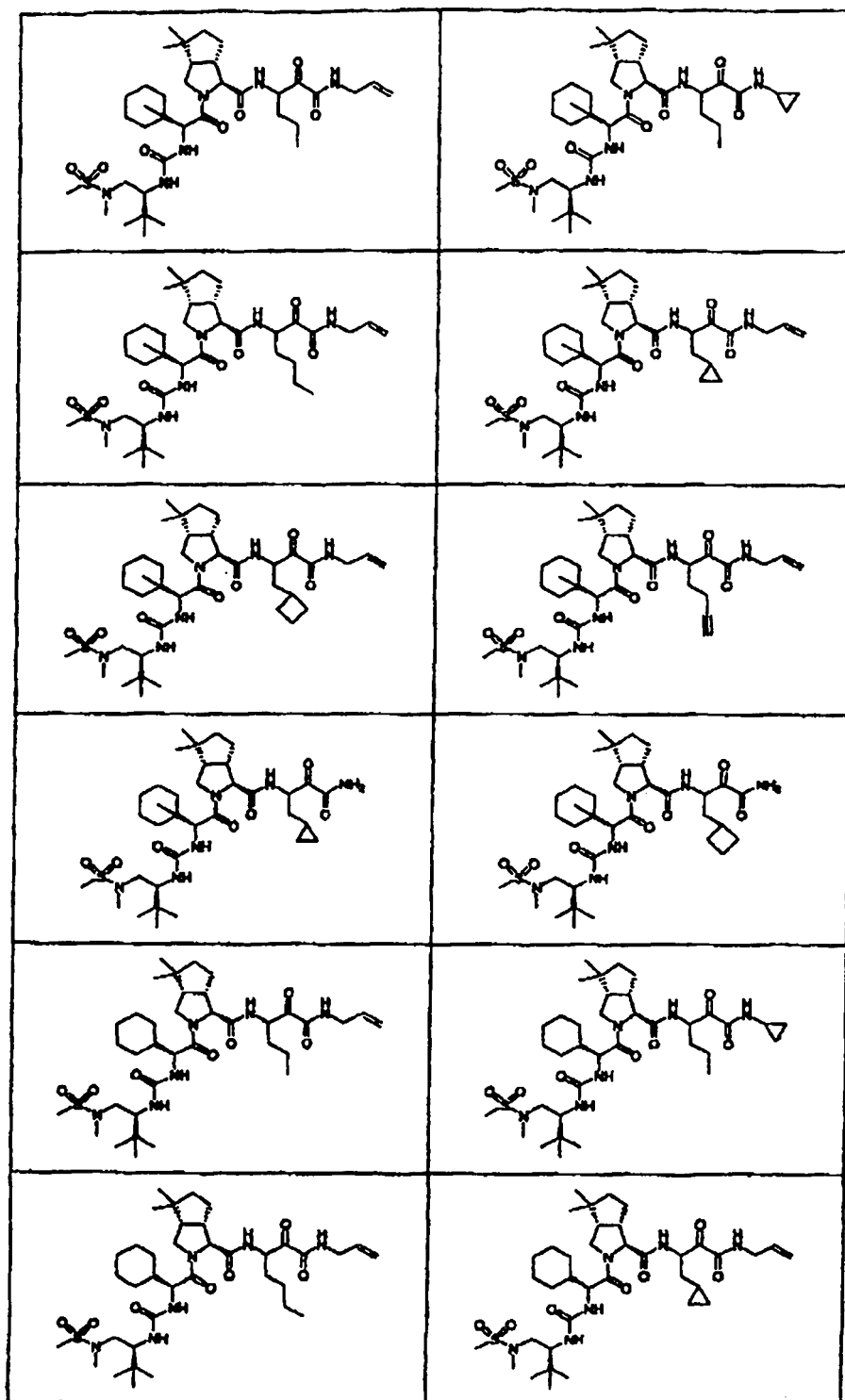


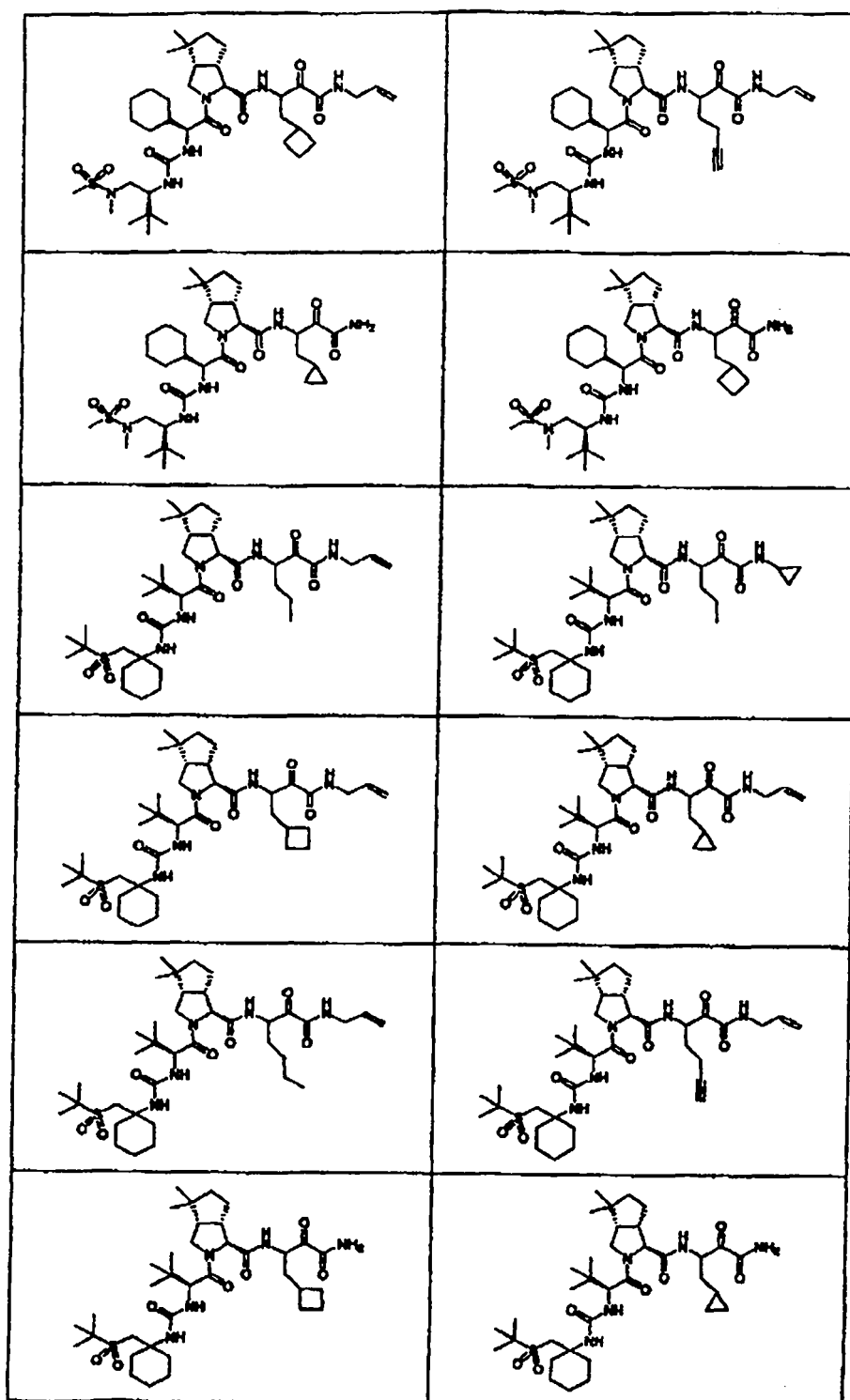


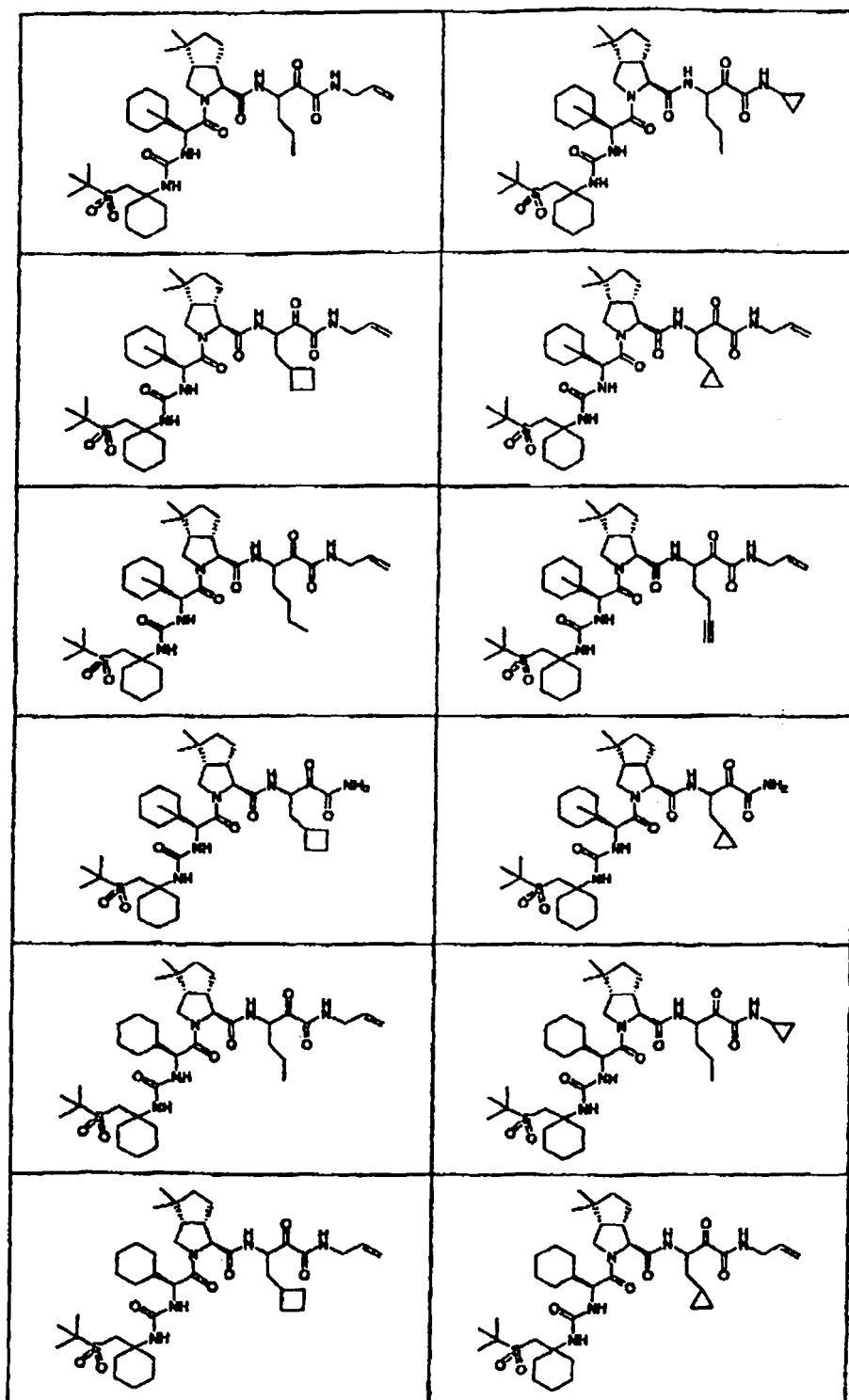


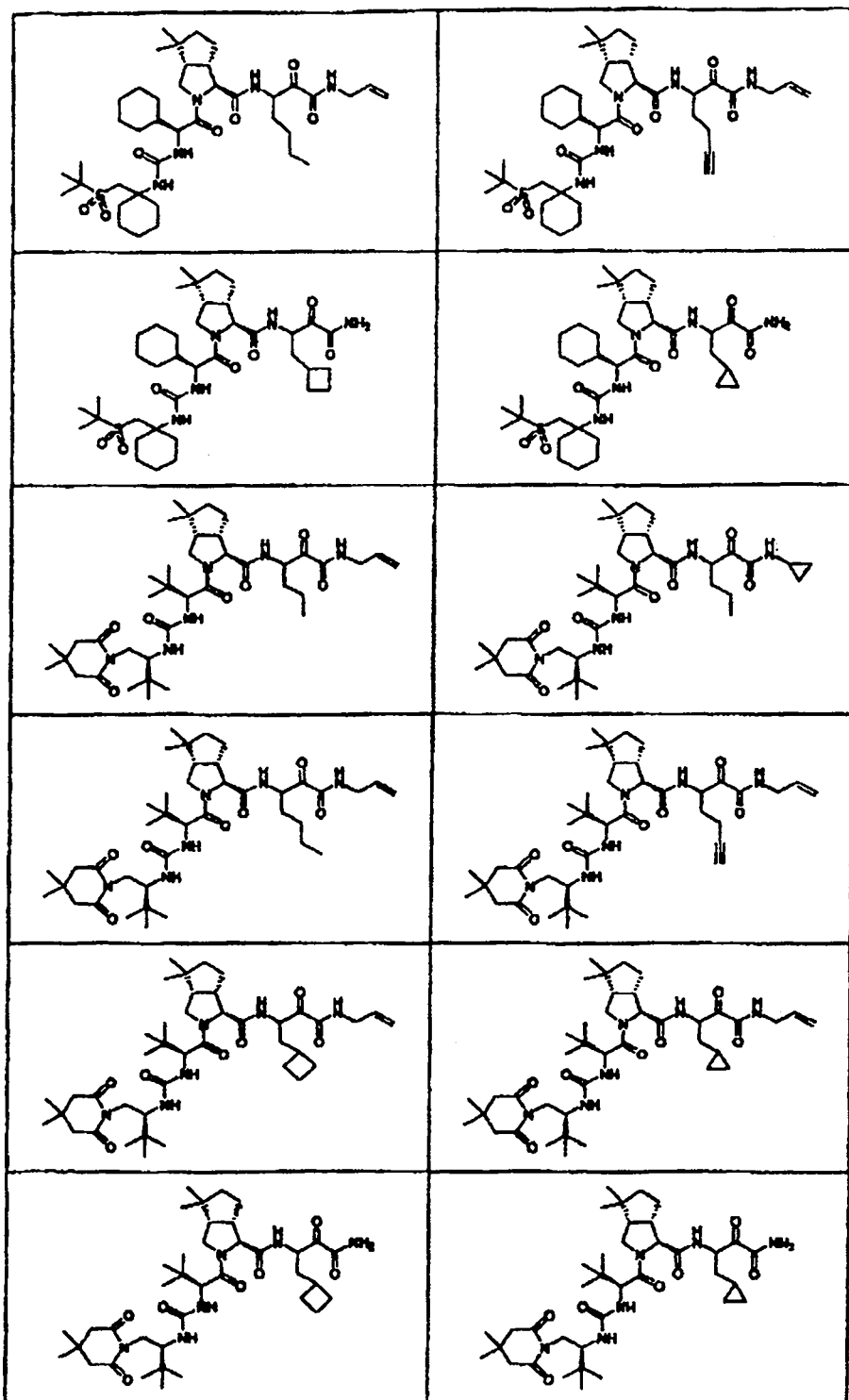


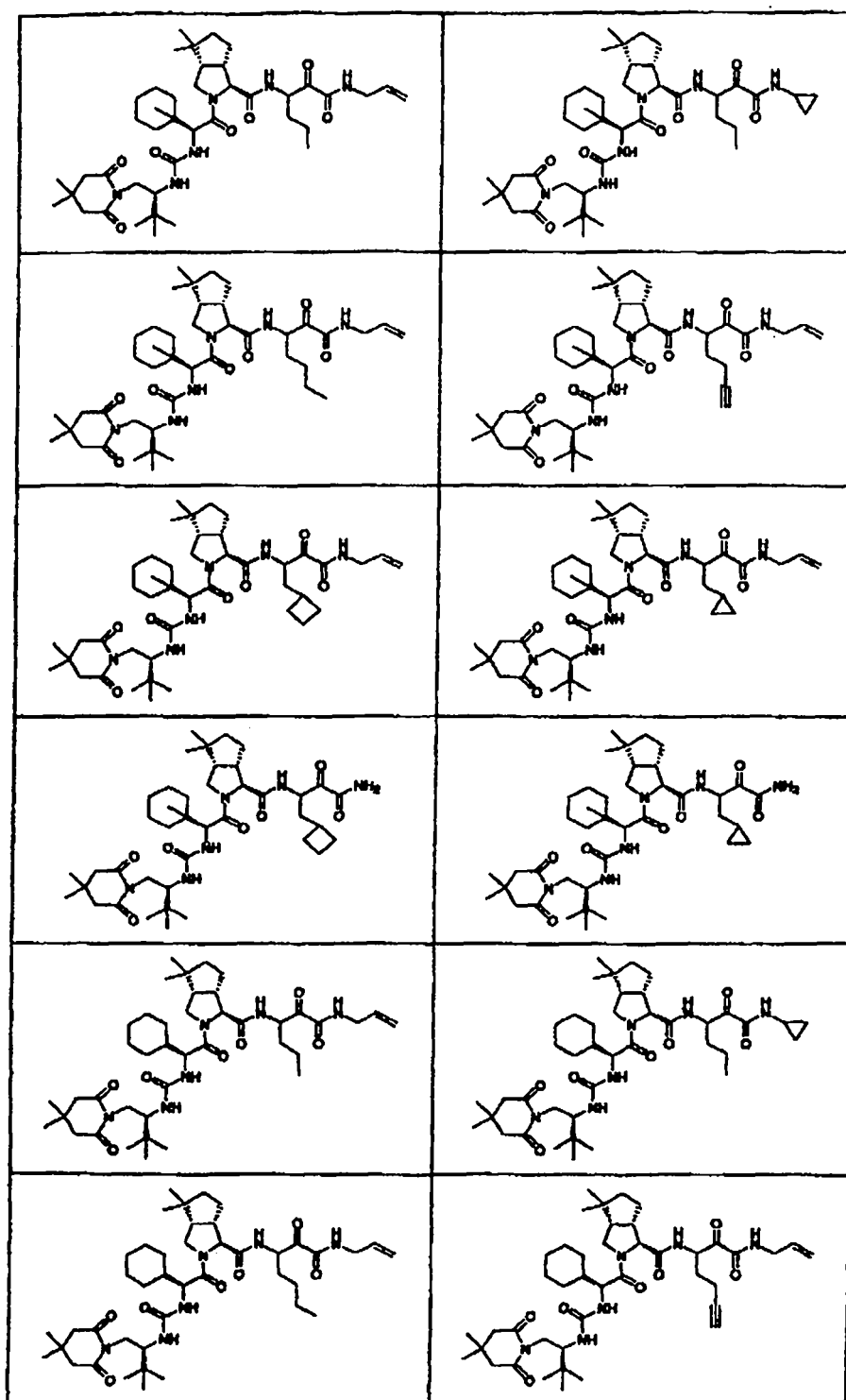


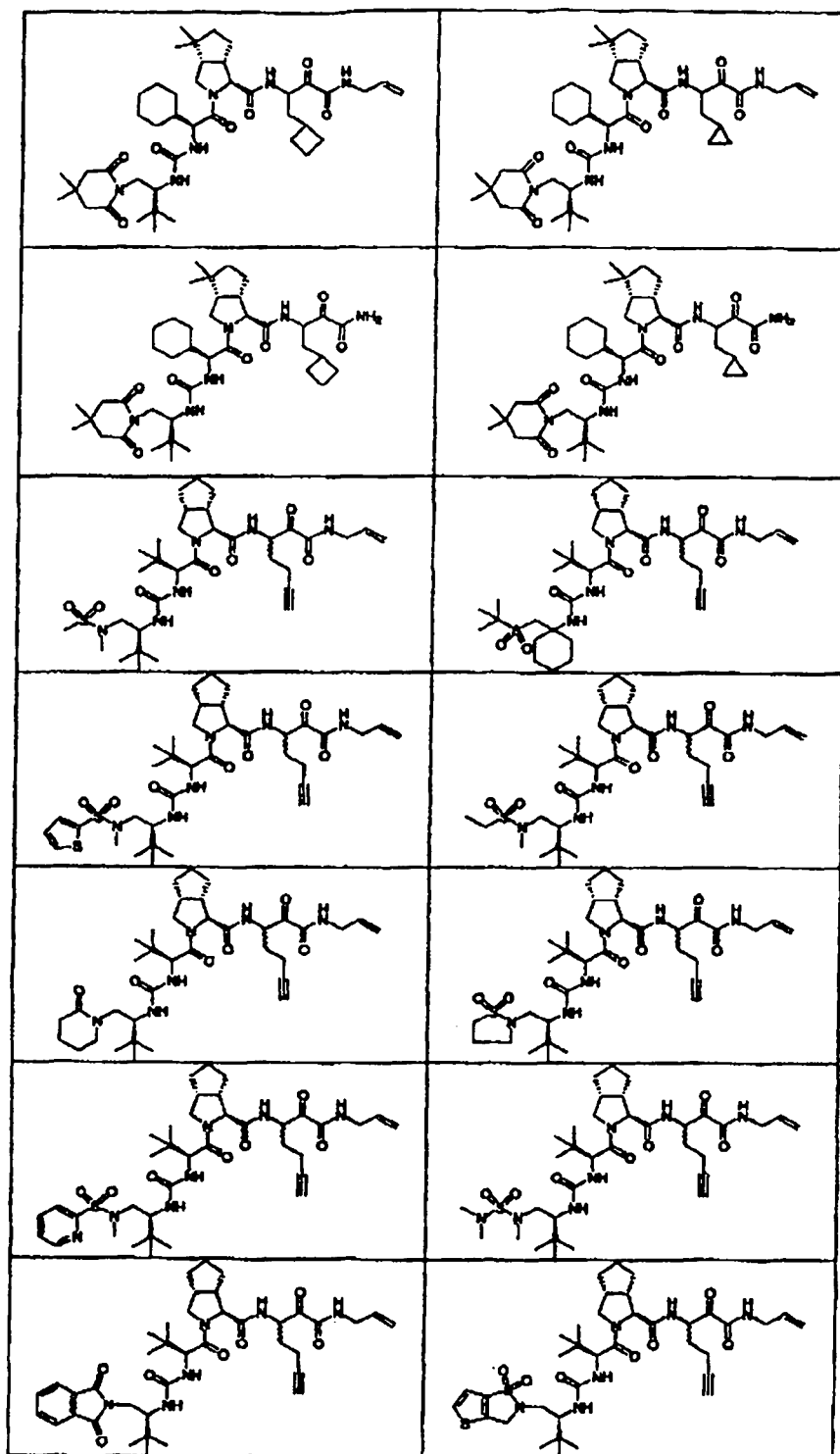


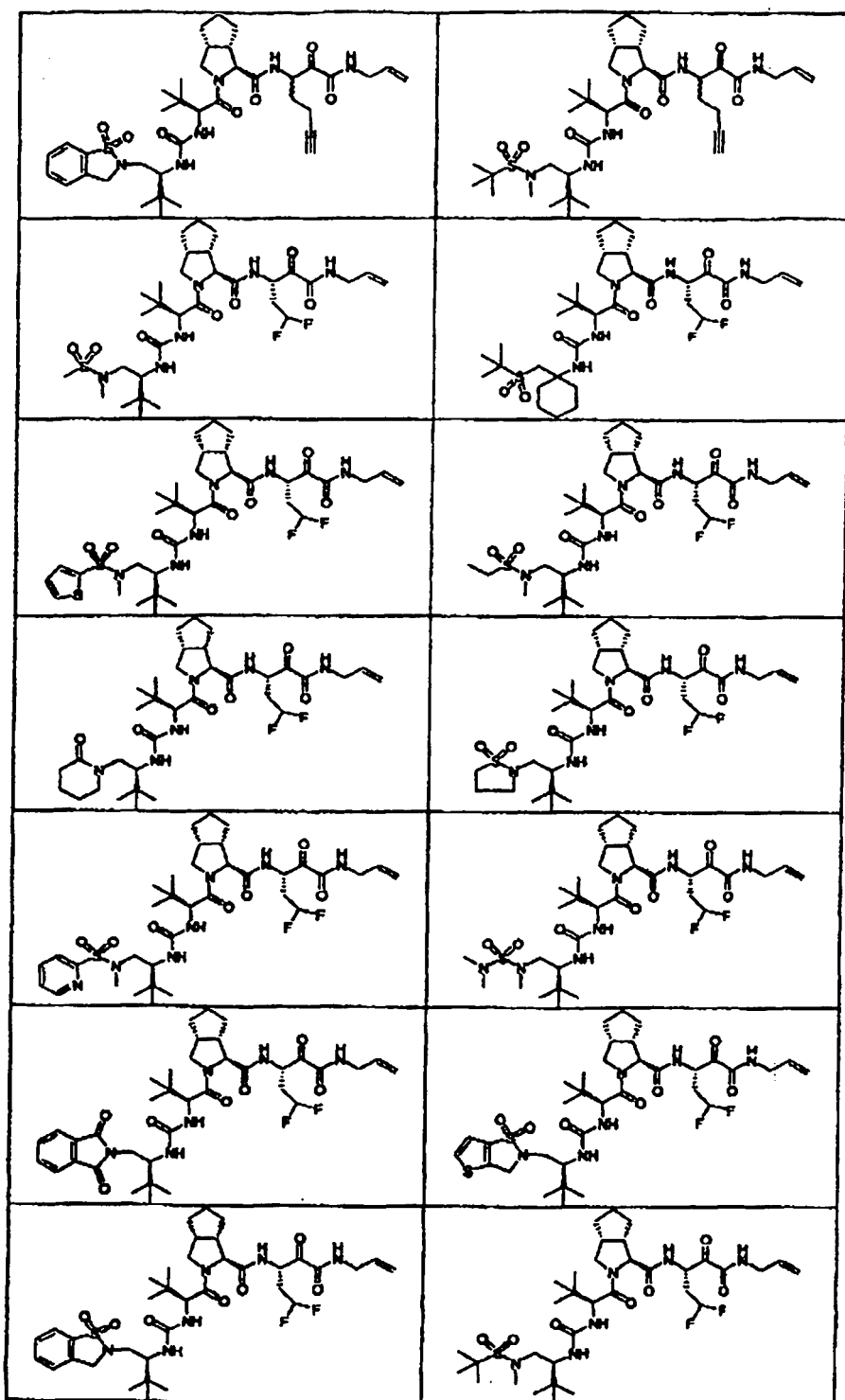


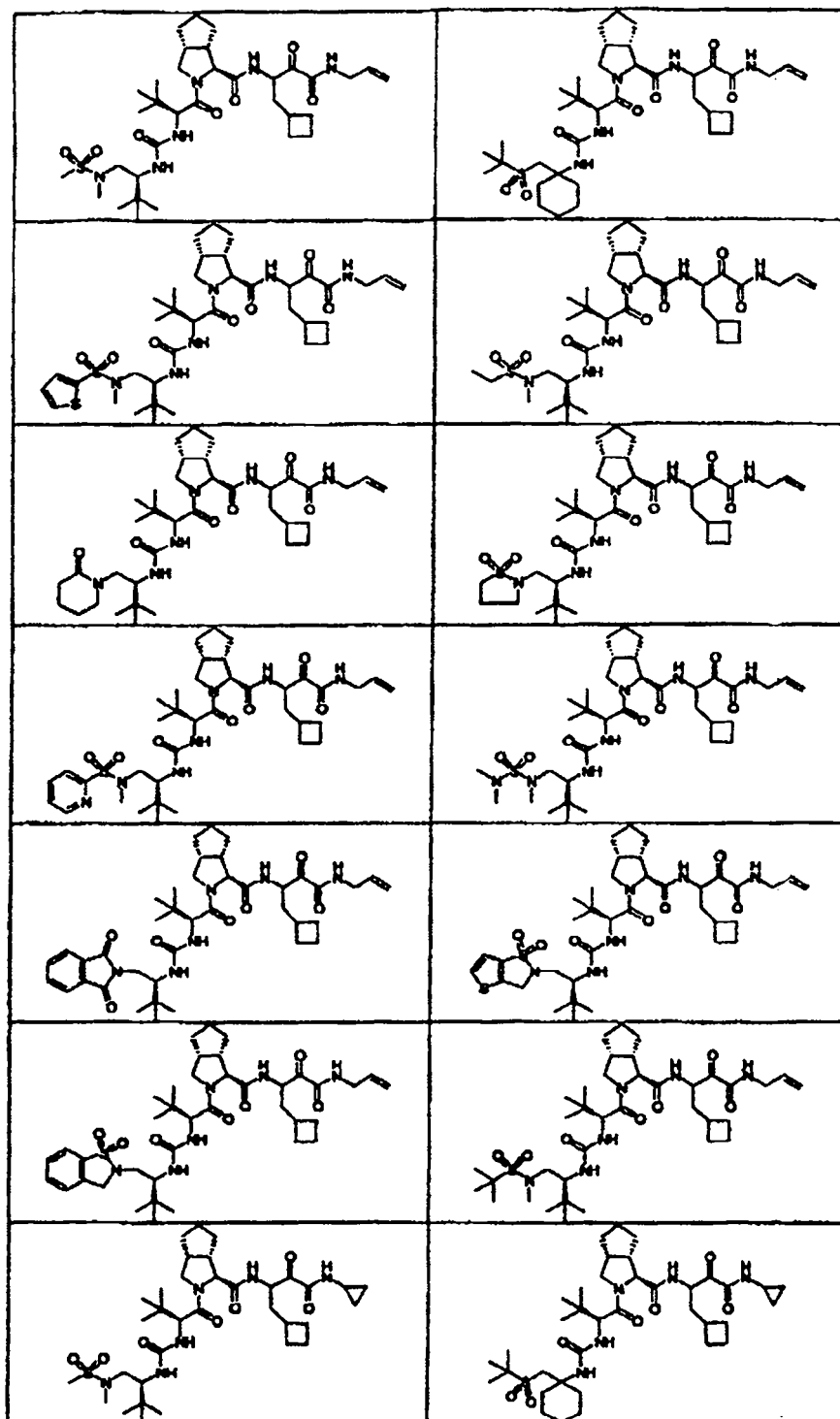


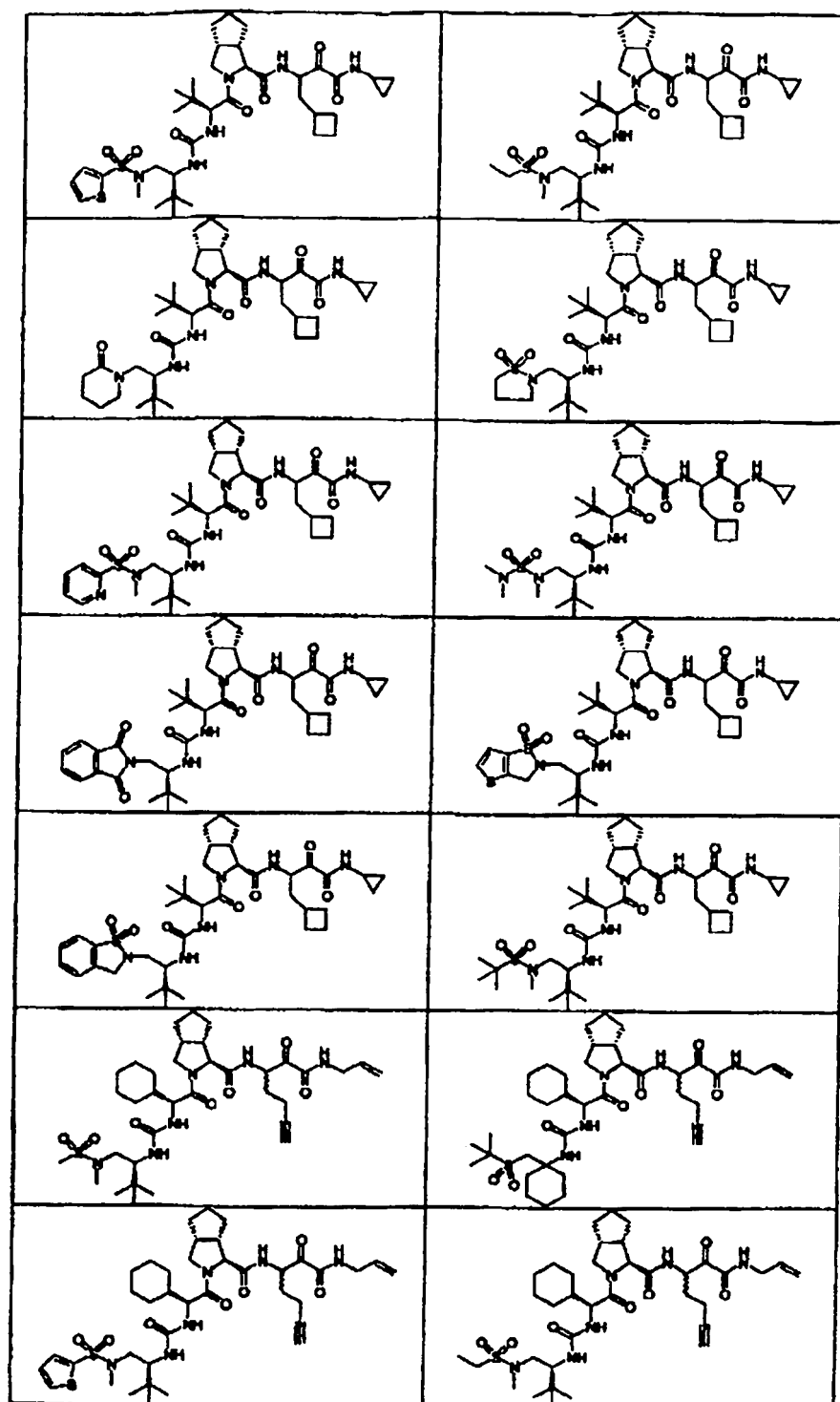


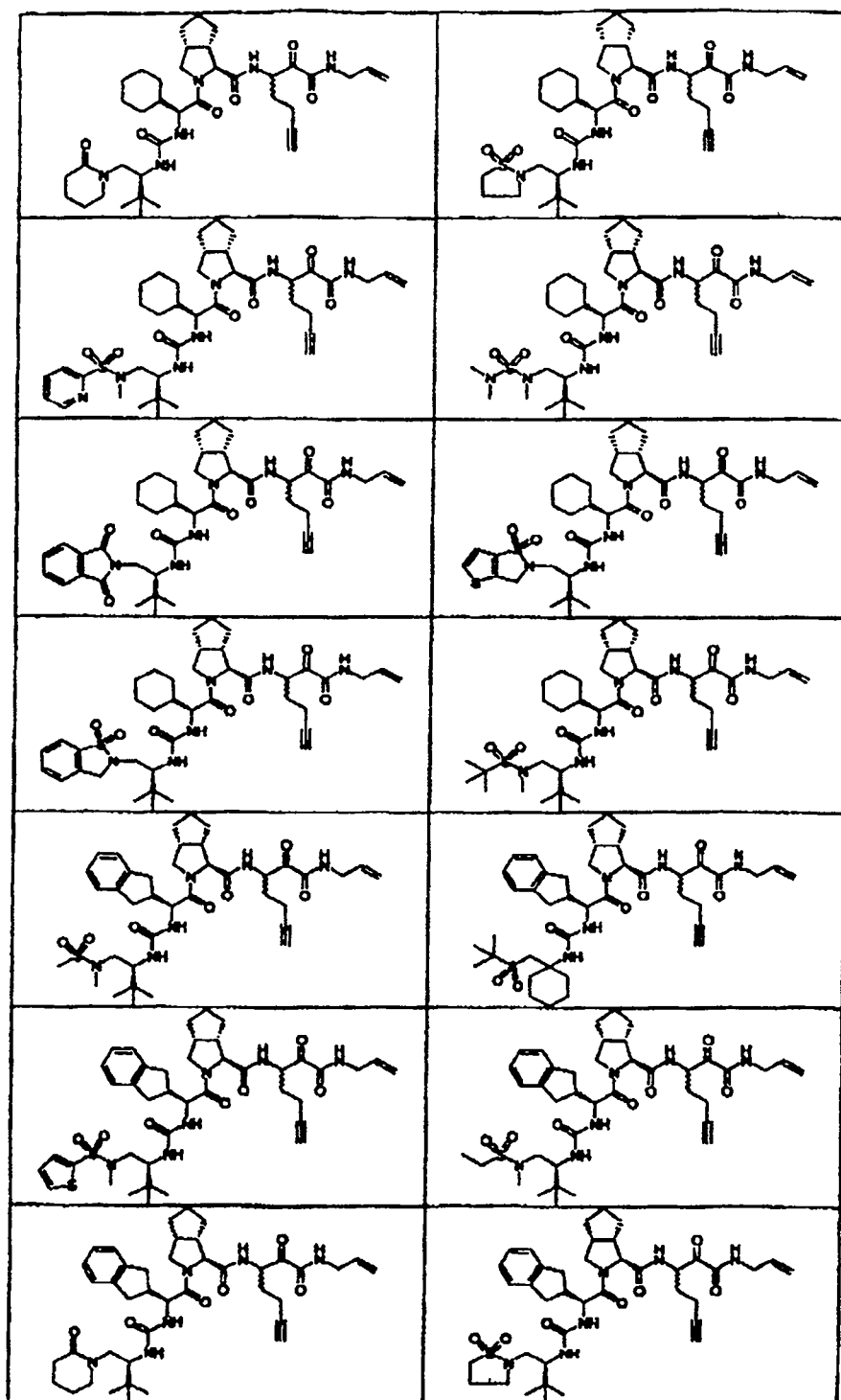


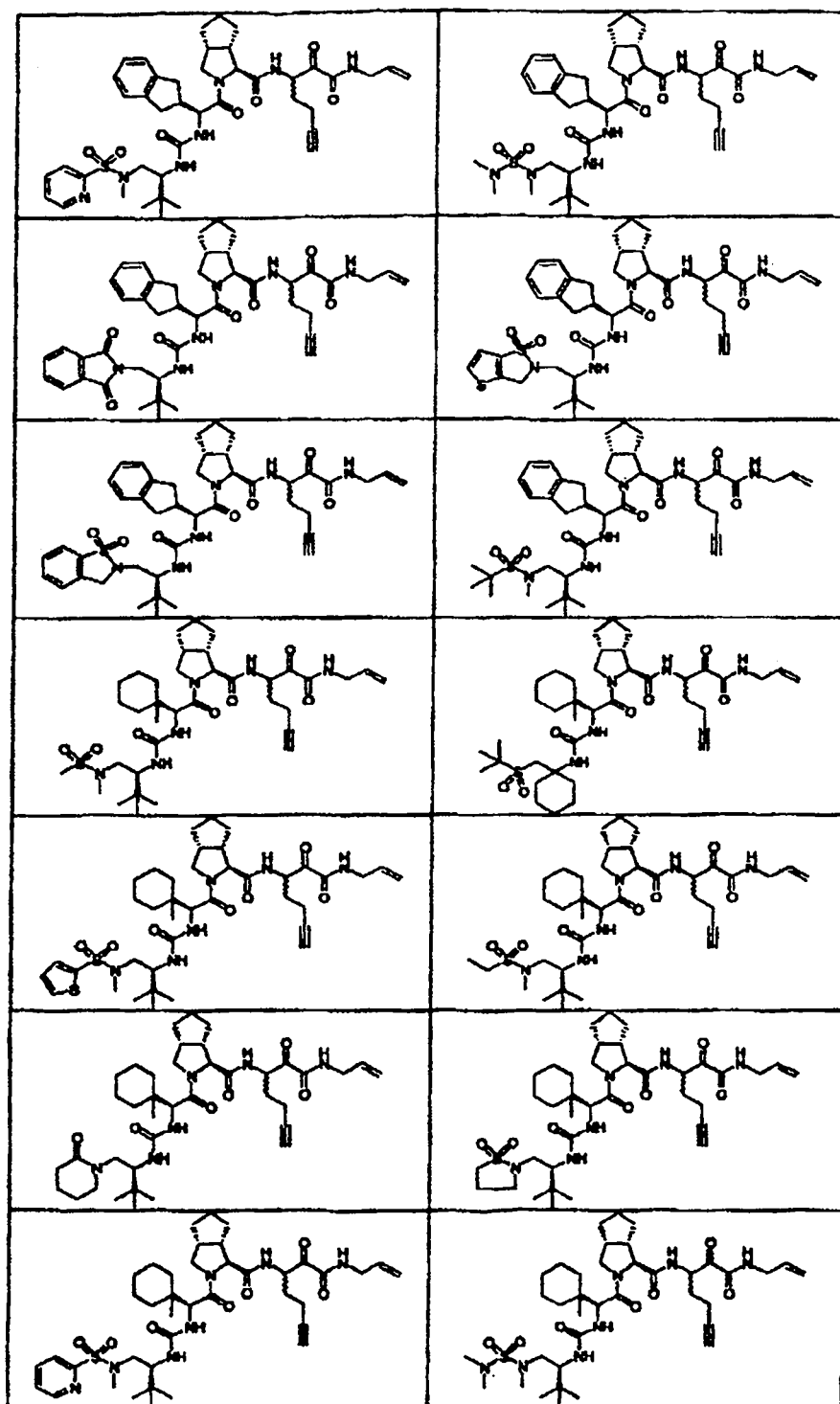


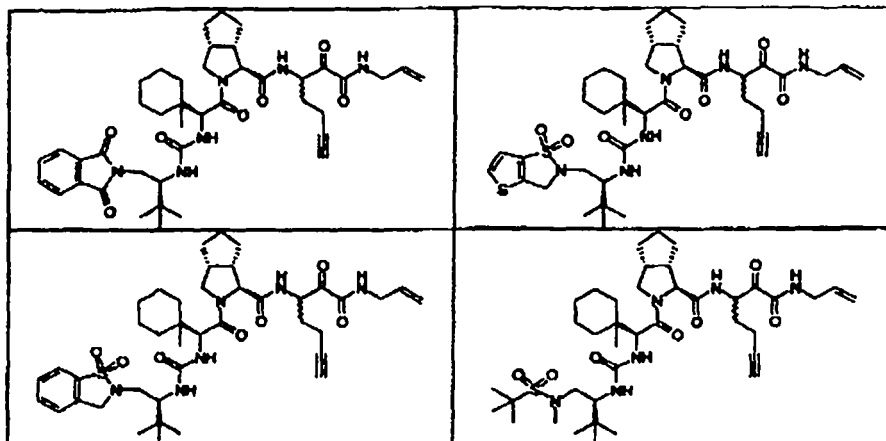












24. Una composición farmacéutica para tratar trastornos asociados con el VHC, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la reivindicación 23 y un portador farmacéuticamente aceptable.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que contiene adicionalmente al menos un agente antiviral.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, que contiene también adicionalmente al menos un interferón o un producto conjugado de PEG-interferón alfa.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, donde dicho al menos un agente antiviral es la ribavirina y dicho al menos un interferón es interferón α o interferón pegilado.

28. El uso de uno o más compuestos de la reivindicación 23 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al virus de la hepatitis C.

29. El uso de uno o más compuestos de la reivindicación 23 para la fabricación de una composición para modular la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC).

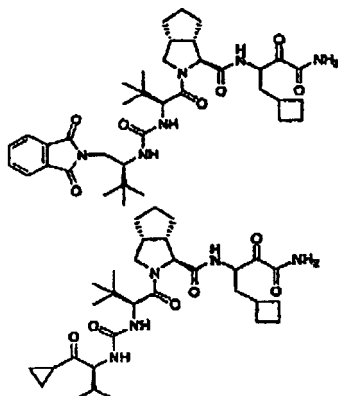
30. El uso de uno o más compuestos de la reivindicación 23 para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de la hepatitis C.

31. El uso de la reivindicación 29, donde la proteasa de VHC es la proteasa NS3/NS4a.

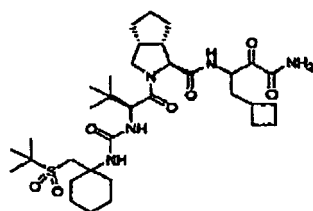
32. El uso de la reivindicación 31, donde el compuesto o los compuestos inhiben la proteasa de VHC NS3/NS4a.

33. Un método *in vitro* para modular el procesamiento del polipéptido del virus de la hepatitis C (VHC), que comprende poner en contacto una composición que contiene el polipéptido de VHC en las condiciones en las que dicho polipéptido es procesado con uno o más compuestos de la reivindicación 23.

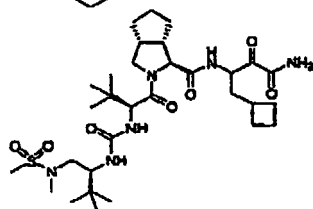
34. El uso de al menos un compuesto, o un enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero, diastereómero o racemato de dicho compuesto, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar trastornos asociados con el VHC, seleccionándose dicho compuesto entre los siguientes:



5

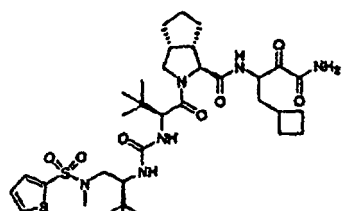


10



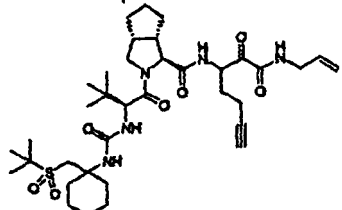
15

20



25

30



35

40

45

50

55

60

65