



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 550**

51 Int. Cl.:
C07F 9/6584 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08829413 .7**
96 Fecha de presentación : **28.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2183260**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **Inhibidores IV de polimerasa de fosfadiazina HCV.**

30 Prioridad: **31.08.2007 US 967237 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2011

73 Titular/es: **IDENIX PHARMACEUTICALS, Inc.**
60 Hampshire Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US

72 Inventor/es: **Dousson, Cyril;**
Surleraux, Dominique;
Paparin, Jean-Laurent;
Pierra, Claire y
Roland, Arlène

74 Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 367 550 T3

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).

o un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o cualquier forma tautomérica del mismo; o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

5 R¹ es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, C(O)OR⁸, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclicualquilo, sulfonilo o heteroarilo;

R⁴ es H, alquilo, aril-CH₂-, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁹R⁹, -C(O)OR⁸, sulfonilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclicualquilo o heteroarilo;

10 R^{4'} es H, alquilo, aril-CH₂-; -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, sulfonilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclicualquilo o heteroarilo;

15 R⁵ es H, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo o heteroarilo, o R⁴ y R⁵ juntos forman parte de un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R⁶ es H, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo o heteroarilo, o R⁵ y R⁶ juntos forman una parte de un anillo de cicloalquilo; o heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

20 R^{5'} es H, halógeno, ciano, nitro, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo, heteroarilo, -NR⁸R¹⁰, alquenilo o alquinilo;

25 R^{6'} es H, halógeno, ciano, nitro, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo o heteroarilo; R^{5'} y R^{6'} juntos forman una parte de un anillo cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de 3-8 miembros;

R¹² es F, -OR⁸, -SR⁸, -NR⁸R⁹, alquilo o arilo;

30 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclico, alquil C₁₋₆-cicloalquilenilo C₃₋₇, o alquil C₁₋₁₀-siloxilo;

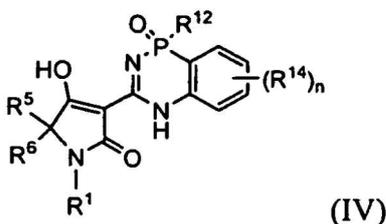
cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclico; o R⁸ y R⁹ - junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclico;

35 cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, C(O)R⁸, C(O)OR⁸ o C(O)NR⁸R⁹; y

cada Y es independientemente O o S,

40 en la que cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclico, sulfonilo o alquil-cicloalquilo está opcionalmente substituido.

En otro aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula IV:



45 o un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o cualquier forma tautomérica de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

50 R¹ es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterocicloalquilo, sulfonilo o heteroarilo;

R⁵ es independientemente H, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo o heteroarilo; o

55 R⁶ es independientemente H, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo o heteroarilo, o R⁵ y R⁶ juntos forman una parte de un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R¹² es F, -OR⁸, -SR⁸, -NR⁸R⁹, alquilo o arilo;

5 cada R¹⁴ es independientemente H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, nitro, OH, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, C(O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, -O-(hidroxialquilo C₁₋₆), -O-(alcoxi C₁₋₆), -O-(alquileo C₁₋₆)-ciano, -O-(alquileo C₁₋₆)-C(O)R⁹, -OCHR⁹C(O)O-R⁸, -OCHR⁹C(O)NHOH, -O-(alquil C₁₋₆)-C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)R⁸, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -OCHR⁹C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)S(O)R⁹, -O-(alquil C₁₋₆)-S(O)₂R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂R⁸-O-(alquileo C₁₋₆)-S(O)₂R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-S(O)₂R⁸, -(alquileo C₁₋₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-S(O)R⁸, -(alquileo C₁₋₆)-C(O)R⁸, -(alquileo C₁₋₆)-C(O)NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂R⁸, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-C(O)OR⁸, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -S(O)₂NR⁸R⁹;

15 n es un entero de 1 a 4;

cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, alquil C₁₋₆-cicloalquileo C₃₋₇ o alquil C₁₋₁₀-siloxilo;

20 cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo; o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo; y

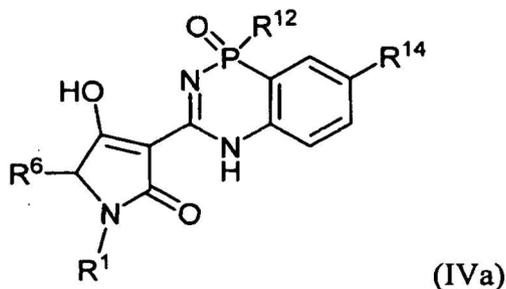
25

cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, C(O)R⁸ o C(O)NR⁸R⁹,

donde cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, sulfonilo o alquil-cicloalquilo está opcionalmente substituido.

30

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula IVa:



35 o un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o cualquier forma tautomérica de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

40 R¹ es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, arilo, arilalquilo, alqueno, alquino, heterociclialquilo, sulfonilo o heteroarilo;

R⁶ es H, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo o heteroarilo;

45 R¹² es F, -OR⁸, -SR⁸, -NR⁸R⁹, alquilo o arilo;

50 cada R¹⁴ es independientemente H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, nitro, OH, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, C(O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, -O-(hidroxialquilo C₁₋₆), -O-(alcoxi C₁₋₆), -O-(alquileo C₁₋₆)-ciano, -O-(alquileo C₁₋₆)-C(O)R⁹, -OCHR⁹C(O)O-R⁸, -OCHR⁹C(O)NHOH, -O-(alquil C₁₋₆)-C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)R⁸, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -OCHR⁹C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)S(O)R⁹, -O-(alquil C₁₋₆)-S(O)₂R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂R⁸-O-(alquileo C₁₋₆)-S(O)₂R⁹, -O-(alquileo C₁₋₆)-NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-S(O)₂R⁸, -(alquileo C₁₋₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-S(O)R⁸, -(alquileo C₁₋₆)-C(O)R⁸, -(alquileo C₁₋₆)-C(O)NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂R⁸, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquileo C₁₋₆)-C(O)OR⁸, -(alquileo C₁₋₆)-NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -S(O)₂NR⁸R⁹;

$\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-6})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-6})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$;

5 cada R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-7} o alquil C_{1-10} -siloxilo; y

cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo; o R^8 y R^9 junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo; y

10 cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo; y

cada R^{10} es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$,

15 donde cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, sulfonilo o -alquil-cicloalquilo está opcionalmente substituido.

20 En la presente memoria también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la fórmula IV, IV', I", II" o IVa, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 En la presente memoria también se proporcionan compuestos para tratar o prevenir una infección por HCV, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En la presente memoria también se proporcionan compuestos para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno hepático asociado con una infección por HCV, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa que incluye un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 En la presente memoria también se proporcionan compuestos para inhibir la replicación de un virus en un huésped, que comprende poner en contacto el huésped con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 En la presente memoria también se proporcionan compuestos para inhibir la replicación de un virus, que comprende poner en contacto el virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En la presente memoria también se proporcionan compuestos para inhibir la actividad de una polimerasa, que comprende poner en contacto la polimerasa con un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, que incluye un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 En la presente memoria se proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en terapia. También se proporciona en la presente memoria un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por HCV. También se proporciona en la presente memoria un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno hepático asociado con una infección por HCV. En la presente memoria, también se proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo para su uso en la inhibición de la replicación de un virus en un huésped. Asimismo, en la presente memoria se proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para fabricar un medicamento para tratar o prevenir una

infección por HCV. Asimismo, en la presente memoria se proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno hepático asociado con una infección por HCV. Asimismo, en la presente memoria se proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibir replicación de un virus en un huésped.

Se proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en terapia. Asimismo, se proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por HCV. También se proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por HCV. También se proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno hepático asociado con una infección por HCV. Asimismo, se proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en la inhibición de la replicación de un virus en un huésped. Asimismo, se proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por HCV. Asimismo, se proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno hepático asociado con una infección por HCV. También se proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la replicación de un virus en un huésped.

Para facilitar el entendimiento de la descripción expuesta en la presente memoria, a continuación se definen varios términos.

Generalmente, la nomenclatura usada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología descritos en la presente memoria son aquellos bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria generalmente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la técnica al que pertenece esta descripción. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término usado en la presente memoria, aquellos en esta sección prevalecen a menos que se indique otra cosa.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitación, un primate (por ejemplo, ser humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan intercambiabilmente en la presente memoria con referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

El término "huésped" se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que puede replicarse un virus, incluyendo, pero sin limitación, una célula, una línea celular, y un animal, tal como un ser humano.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" pretenden incluir aliviar o abrogar un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección; o aliviar o erradicar las causas del trastorno, enfermedad o la propia afección.

Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" pretenden incluir un método para retrasar y/o impedir la aparición de un trastorno, enfermedad o afección, y/o sus síntomas inherentes; impidiendo que un sujeto adquiriera una enfermedad; o reduciendo el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto punto, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se está tratando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para elucidar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que se está buscando por un investigador, veterinario, doctor en medicina o clínico.

El término "CI₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto que se requiere para una inhibición al 50% de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo

fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un líquido o carga sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y apropiado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5^a Edición; Rower y col., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3^a Edición; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Ratón, FL. 2004).

El término "alrededor" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular como se determina por experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "alrededor" o "aproximadamente" se refiere a que está dentro de 1, 2, 3 ó 4 desviaciones convencionales. En ciertas realizaciones, el término "alrededor" o "aproximadamente" se refiere a que está dentro de un 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,05% de un valor o intervalo determinado.

Las expresiones "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno o enfermedad. Como se usa en la presente memoria, "ingrediente activo" y "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente memoria.

Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad.

La expresión "excipiente que controla la liberación" se refiere a un excipiente cuya función principal es modificar la duración o el lugar de liberación de una sustancia activa de una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

La expresión "excipiente que controla la no liberación" se refiere a un excipiente cuya función principal no incluye modificar la duración o el lugar de liberación de una sustancia activa de una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. El término "alquilo" también incluye alquilo tanto lineal como ramificado, a menos que se especifique otra cosa. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal que tiene 1 a 20 (C₁₋₂₀), 1 a 15 (C₁₋₁₅), 1 a 10 (C₁₋₁₀) o 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀) o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado que tiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. Como se usa en la presente memoria, los grupos alquilo lineal C₁₋₆ y ramificado C₃₋₆, también se denominan como "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquilo puede estar sustituido.

El término "alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado, en el que el alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido. El término "alquilenilo" incluye alquilenilo tanto lineal como ramificado, a menos que se especifique otra cosa. En ciertas realizaciones, el alquilenilo es un radical hidrocarburo divalente saturado lineal que tiene de 1 a 20 (C₁₋₂₀), de 1 a 15 (C₁₋₁₅), de 1 a 10 (C₁₋₁₀) o de 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 10 (C₃₋₁₀) o de 3 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquilenilo es un radical hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado que tiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. Como se usa en la presente memoria, los grupos alquilenilo lineal C₁₋₆ y ramificado C₃₋₆ también se denominan como "alquilenilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propileno, isopropileno, butileno (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butileno, isobutileno, t-butileno, pentileno (incluyendo todas las formas isoméricas) y hexileno (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilenilo C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se describe en la presente memoria. El término "alquenilo" también incluye radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o

como alternativa, configuraciones "E" y "Z", como se aprecia por los expertos en la técnica. Como se usa en la presente memoria, el término "alqueniilo" incluye alqueniilo tanto lineal como ramificado, a menos que se especifique otra cosa. Por ejemplo, alqueniilo C_{2-6} se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alqueniilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), de 2 a 15 (C_{2-15}), de 2 a 10 (C_{2-10}), o de 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}), o de 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueniilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

10 El término "alqueniileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El alqueniileno puede estar sustancialmente sustituido, por ejemplo, como se describe en la presente memoria. De manera similar, el término "alqueniileno" también incluye radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o como alternativa, configuraciones "E" y "Z". Como se usa en la presente memoria, el término "alqueniileno" incluye tanto alqueniileno lineal como ramificado, a menos que se especifique otra cosa. Por ejemplo, alqueniileno de C_{2-6} se refiere a un radical hidrocarburo divalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alqueniileno es un radical hidrocarburo divalente lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), de 2 a 15 (C_{2-15}), de 2 a 10 (C_{2-10}), o de 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}) o de 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueniileno incluyen, pero sin limitación, etenileno, propenileno, alileno, propenileno, butenileno y 4-metilbutenileno.

25 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. El alquinilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se describe en la presente memoria. El término "alquinilo" también incluye alquinilo tanto lineal como ramificado, a menos que se especifique otra cosa. En ciertas realizaciones, el alquinilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal, de 2 a 20 (C_{2-20}), de 2 a 15 (C_{2-15}), de 2 a 10 (C_{2-10}) o 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}) o de 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$). Por ejemplo, alquinilo C_{2-6} se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

35 El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. El alquinileno puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se describe en la presente memoria. El término "alquinileno" también incluye alquinileno tanto lineal como ramificado, a menos que se especifique otra cosa. En ciertas realizaciones, el alquinileno es un radical hidrocarburo divalente lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), de 2 a 15 (C_{2-15}), de 2 a 10 (C_{2-10}), o de 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}), o de 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinileno incluyen, pero sin limitación, etinileno ($-C\equiv C-$) y propargileno ($-CH_2C\equiv C-$). Por ejemplo, alquinilo C_{2-6} se refiere a un radical hidrocarburo divalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico saturado con puente o sin puente, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}), o de 3 a 7 (C_{3-7}) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo y adamantilo.

50 El término "cicloalquileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente cíclico saturado con puente o sin puente, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el cicloalquileno tiene de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}), o de 3 a 7 (C_{3-7}) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquileno incluyen, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno, decalinileno y adamantileno.

55 El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monovalente monocíclico o multicíclico. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C_{6-20}), de 6 a 15 (C_{6-15}) o de 6 a 10 (C_{6-10}) átomos de anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos y tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros de los cuales pueden estar saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). Todos estos grupos arilo también pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, como se describe en la presente memoria.

65 El término "arileno" se refiere a un grupo aromático divalente monocíclico o multicíclico. En ciertas realizaciones, el arileno tiene de 6 a 20 (C_{6-20}), de 6 a 15 (C_{6-15}) o de 6 a 10 (C_{6-10}) átomos de anillo. Ejemplos de grupos arileno incluyen, pero sin limitación, fenileno, naftileno, fluorenileno, azulenileno, antrileno, fenantrileno, pirenileno, bifenileno y terfenileno. El arileno también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros de los cuales pueden estar saturados, parcialmente insaturados o ser aromáticos, por ejemplo,

dihidronaftileno, indenileno, indanileno o tetrahidro-naftileno (tetralinilo). Todos estos grupos arilo también pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, como se describe en la presente memoria.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico o multicíclico, donde al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S y/o uno a cuatro átomos de N, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10 átomos de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranoilo, indolizinoilo, benzofuranoilo, isobenzofuranoilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pirrolilopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahydroquinolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero sin limitación, carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo. Todos estos grupos heteroarilo también pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, como se describe en la presente memoria.

20 El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos no aromático monocíclico o multicíclico, donde uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos independientemente seleccionados entre O, S o N; y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranoilo y tiomorfolinilo. Todos estos grupos heterocíclicos también pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, como se describe en la presente memoria.

30 El término "alcoxi" se refiere a un radical -OR, en el que R es, por ejemplo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno como se define en la presente memoria. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, n-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benzoxi y 2-naftiloxi.

35 El término "acilo" se refiere a un radical -C(O)R, en el que R es, por ejemplo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno como se define en la presente memoria. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, propionilo, butanoilo, isobutanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, dodecanoilo, tetradecanoilo, hexadecanoilo, octadecanoilo, eicosanoilo, docosanoilo, miristoleoilo, palmitoleoilo, oleoilo, linoleoilo, araquidonoilo, benzoilo, piridinilcarbonilo y furaioilo.

El término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo adjunto a un radical alquilo, tal como aril-(CH₂)-, aril-CH₂-CH₂- y aril-CH₂-CH₂-CH₂-.

45 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo adjunto a un radical alquilo, tal como heteroaril-(CH₂)-, heteroaril-CH₂-CH₂- y heteroaril-CH₂-CH₂-CH₂-.

50 El término "opcionalmente sustituido" pretende referirse a un grupo, tal como un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alquenoileno, alquinoileno, alquinoileno, alcoxilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, arileno, heteroarilo o heterociclilo, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre, por ejemplo, halo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OCH₂C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)R^bR^c, -NR^aS(O)₂R^bR^c, o -OSi-R^aR^bR^c; donde cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se describe en la presente memoria; o R^b y R^c junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se describe en la presente memoria. El grupo puede estar sustituido con cualquier resto descrito, incluyendo, pero sin limitación, uno o más restos seleccionados entre grupo que consiste en halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, amino, alquilamino (por ejemplo, monoalquilamino, dialquilamino o trialquilamino), arilamino (por ejemplo, monoarilamino, diarilamino o triarilamino), alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, desprotegido o protegido según sea necesario, como es sabido por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se muestra en Greene, y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991. Como se usa en la presente memoria, todos los grupos que pueden estar sustituidos en una realización están "opcionalmente sustituidos", a menos que se especifique otra cosa.

65 En ciertas realizaciones, "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refieren a una recolección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico de no menos de aproximadamente un 50%, no menos de

aproximadamente un 70%, no menos de aproximadamente de 801, no menos de aproximadamente un 90%, no menos de aproximadamente un 91%, no menos de aproximadamente un 92%, no menos de aproximadamente un 93%, no menos de aproximadamente un 94%, no menos de aproximadamente un 95%, no menos de aproximadamente un 96%, no menos de aproximadamente un 97%, no menos de aproximadamente un 98%, no menos de aproximadamente un 99%, o no menos de aproximadamente un 99,5%, no menos de aproximadamente un 99,8%. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende aproximadamente un 95% o más del enantiómero deseado y aproximadamente un 5% o menos del enantiómero menos preferido en base al peso total del racemato en cuestión.

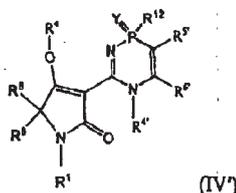
Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para representar la configuración absoluta de la molécula aproximadamente de sus centros quirales. El (+) y (-) se usan para representar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que un plano de luz polarizada se gira por el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levogiratorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la izquierda o en sentido contrario a las agujas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrógiratorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la derecha o en el sentido de las agujas del reloj. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-) no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y s.

El término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no-covalente. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Compuestos

Se proporcionan en la presente memoria compuestos que son útiles para el tratamiento de la infección por HCV, que, en una realización, pueden tener actividad como inhibidores de polimerasa de HCV. También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos de fabricación de los compuestos, y métodos de uso de los compuestos para el tratamiento de infección por HCV en un huésped en necesidad de tratamiento.

En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula IV':



o un enantiómero, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros o cualquier forma tautomérica del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R¹ es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilalquilo, sulfonilo o heteroarilo

R⁴ es H, alquilo, aril-CH₂-, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, sulfonilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilalquilo o heteroarilo;

R^{4'} es H, alquilo, aril-CH₂-, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, sulfonilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilalquilo o heteroarilo;

R⁵ es H, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo, o heteroarilo, o R⁴ y R⁵ juntos forman una parte un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R⁶ es H, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo o heteroarilo, o R⁵ y R⁶ juntos forman una parte de un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^{5'} es H, halógeno, ciano, nitro, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo, heteroarilo, -NR⁸R¹⁰, alquenilo o alquinilo;

R^{6'} es H, halógeno, ciano, nitro, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo o heteroarilo, o R^{5'} y R^{6'} juntos forman una parte de un anillo cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de 3-8 miembros;

R¹² es independientemente F, -OR⁸, -SR⁸, -NR⁸R⁹, alquilo o arilo;

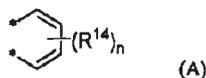
5 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, alquil C₁₋₆-cicloalquileno C₃₋₇ o alquil C₁₋₁₀-siloxilo;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo; R⁸ y R⁹ junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo;

10 cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, C(O)R⁸, C(O)OR⁸ o C(O)NR⁸R⁹; y

donde cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, sulfonilo o alquil-cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones, cada par de R⁵ y R⁶ juntos independientemente forman una parte de un anillo de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, cada par de R⁵ y R⁶ juntos forman independientemente un grupo benzo que tiene la fórmula (A):



20 en la que

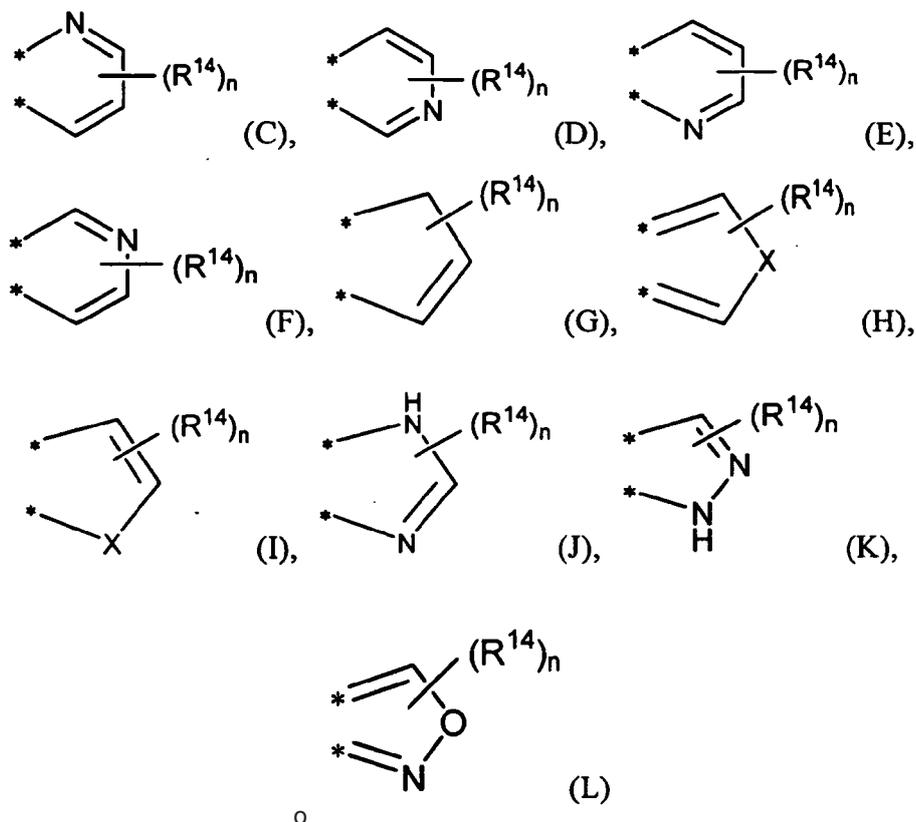
cada * es un enlace;

25 cada R¹⁴ es independientemente H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, nitro, OH, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, C(O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, -O-(hidroxialquilo C₁₋₆), -O-(alcoxi C₁₋₆), -O-(alquilenilo C₁₋₆)-ciano, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)R⁹, -OCHR⁹C(O)O-R⁸, -OCHR⁹C(O)NHOH, -O-(alquil C₁₋₆)-C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)R⁸, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -OCHR⁹C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)S(O)R⁹, -O-(alquil C₁₋₆)-S(O)₂R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂R⁸-O-(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂R⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)R⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)R⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂R⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)OR⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -S(O)₂NR⁸R⁹;

y n es un número entero de 1 a 4,

40 donde cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, sulfonilo o alquil-cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada par de R⁵ y R⁶ juntos independientemente forman una parte de un anillo que tiene una de las fórmulas C-L:



5 donde

cada * es un enlace;

10 cada R^{14} es independientemente H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, nitro, OH, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $C(O)NR^8R^9$, $-OCH_2C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, $-O$ -(hidroxialquilo C_{1-6}), $-O$ -(alcoxi C_{1-6}), $-O$ -(alqueno C_{1-6})-ciano, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-C(O)R⁹, $-OCH_2C(O)OR^8$, $-OCH_2C(O)NHOH$, $-O$ -(alquil C_{1-6})-C(O)NR⁸R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹C(O)R⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹C(O)OR⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, $-OCH_2C(O)NR^8R^9$, $-O$ -(alqueno C_{1-6})S(O)R⁹, $-O$ -(alquil C_{1-6})-S(O)₂R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-S(O)₂NR⁸R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹S(O)₂R⁸-O-(alqueno C_{1-6})-S(O)₂R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹R⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-S(O)₂R⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-S(O)₂NR⁸R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-S(O)R⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-C(O)R⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-C(O)NR⁸R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹C(O)R⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹S(O)₂R⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹C(O)OR⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-C(O)OR⁸, $-O$ -(alqueno C_{1-6})-NR⁸R⁹, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$ o $-S(O)_2NR^8R^9$;

20 cada R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, alquil C_{1-6} -cicloalqueno C_{3-7} o alquil C_{1-10} -siloxilo;

25 cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo; R^8 y R^9 junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo;

30 cada R^{10} es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ o $C(O)NR^8R^9$;

cada n es independientemente un número entero de 1 a 3; y

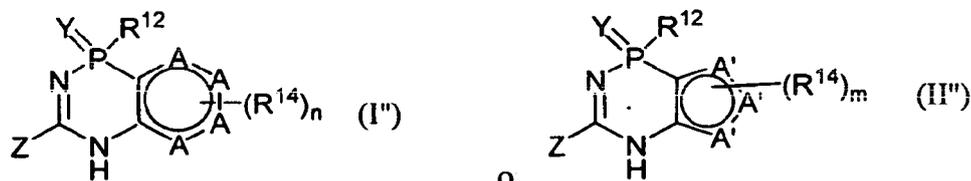
cada X es independientemente S, O, NH o N(alquilo C_{1-6}),

35 donde cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, sulfonilo o alquil-cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, cada n es independientemente un número entero de 1 a 2. En ciertas realizaciones, cada n

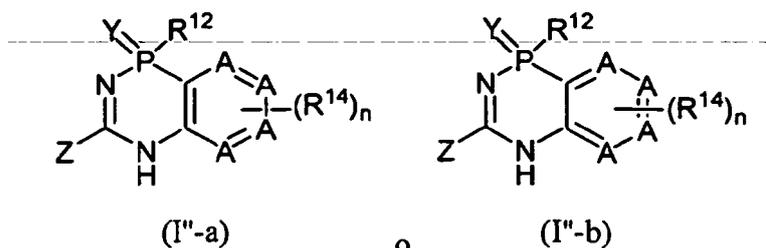
es 1.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula IV' tiene la siguiente fórmula I'' o II'':



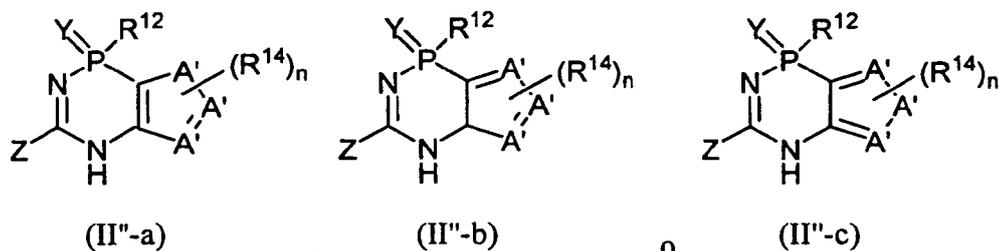
5

donde los compuestos de la fórmula I'' pueden existir en las siguientes estructuras de resonancia I''-a o I''-b:



10

y pueden existir compuestos de la fórmula II'' en las siguientes estructuras de resonancia II''-a, II''-b, o II''-c:



15 donde

cada Y es independientemente O o S;

cada A es independientemente CR¹⁸ o N;

20

cada A' es independientemente CR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷, CR¹⁵ N,N-óxido, N-OR⁸-, S u O;

cada uno de R¹² es independientemente F, -OR⁸, -SR⁸, -NR⁸R⁹, alquilo o arilo;

25

cada R¹⁴ es independientemente H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, heteroarilo, ciano, nitro, OH, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, C(O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, -O-(hidroxialquilo C₁-C₆), -O-(alcoxi C₁-C₆), -O-(alquilenos C₁-C₆)-ciano, -O-(alquilenos C₁-C₆)-C(O)R⁹, -OCHR⁹C(O)O-R⁸, -OCHR⁹C(O)NHOH, -O-(alquil C₁-C₆)-C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹C(O)R⁸, -O-(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -O-(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -OCHR⁹C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquilenos C₁-C₆)-S(O)R⁹, -O-(alquil C₁-C₆)-S(O)₂R⁹, -O-(alquilenos C₁-C₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹S(O)₂R⁸-O-(alquilenos C₁-C₆)-S(O)₂R⁹-O-(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹R⁸, -(alquilenos C₁-C₆)-S(O)₂R⁸, -(alquilenos C₁-C₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquilenos C₁-C₆)-S(O)R⁸, -(alquilenos C₁-C₆)-C(O)R⁸, -(alquilenos C₁-C₆)-C(O)NR⁸R⁹, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹C(O)R⁹, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹S(O)₂R⁸, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquilenos C₁-C₆)-C(O)OR⁸, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -S(O)₂NR⁸R⁹;

30

cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo, heterocíclico, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₇ o alquil C₁₋₁₀-siloxilo;

40

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄,

heteroarilo o heterociclilo; R^8 y R^9 junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo;

5 cada R^{10} es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ o $C(O)NR^8R^9$;

10 cada R^{15} es independientemente un enlace, H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-(alqueno\ C_{1-6})-NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-(alqueno\ C_{1-6})-NR^9S(O)_2NR^8R^{10}$, $-(alqueno\ C_{1-6})-NR^9S(O)_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo;

15 R^{16} es independientemente un enlace, H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-(alquilo\ C_{1-6})-NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-(alquilo\ C_{1-6})-NR^9S(O)_2NR^8R^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-6})-NR^9S(O)_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo;

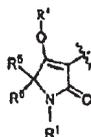
R^{17} es independientemente un enlace, H, alquilo, aril- CH_2- , $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, sulfonilo, arilo, arilalquilo, alqueno, alquino, heterociclilalquilo o heteroarilo;

20 R^{18} es un enlace, H, halógeno, $NR^{10}SO_2R^8$, $-(alqueno\ C_{1-6})-NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-(alqueno\ C_{1-6})-NR^9S(O)_2NR^8R^{10}$, $-(alqueno\ C_{1-6})-NR^9S(O)_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo; y

cada n es independientemente un número entero de 1 a 4;

cada m es independientemente un número entero de 2 a 3; y

25 Z tiene la siguiente estructura:



30 donde

R^1 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, arilo, alqueno, alquino, heterociclilalquilo, sulfonilo o heteroarilo;

35 R^4 es independientemente H, alquilo, aril- CH_2- , $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, sulfonilo, arilo, arilalquilo, alqueno, alquino, heterociclilalquilo o heteroarilo;

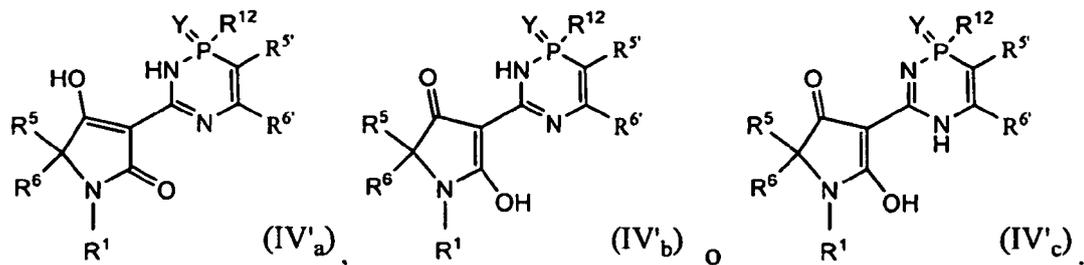
40 R^5 es independientemente H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo, o heteroarilo, o R^4 y R^5 juntos forman una parte un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^6 es H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo, o R^5 y R^6 juntos forman una parte de un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-8 miembros,

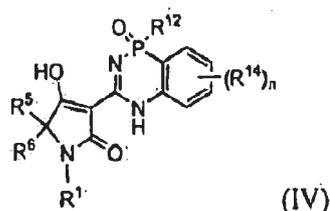
45 donde cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, sulfonilo, o alquil-cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, cada n es independientemente un número entero de 1 a 3. En ciertas realizaciones, cada n es independientemente un número entero de 1 a 2. En ciertas realizaciones, cada n es 1.

50 Cada compuesto de Fórmula IV', donde cada uno de R^4 y $R^{4'}$ es H, puede existir de diversas formas tautoméricas. En la presente memoria se proporcionan formas tautoméricas de compuestos de la Fórmula IV', por ejemplo, cuando R^4 es H, cuando $R^{4'}$ es H, o cuando R^4 y $R^{4'}$ son H. Por ejemplo, los compuestos que tienen la fórmula VI' en la que R^4 y $R^{4'}$ son H pueden existir, pero sin limitación, de las siguientes formas tautoméricas IV'a, IV'b o IV'c:



En un aspecto, se proporciona en la presente memoria un compuesto de la Fórmula IV:



5

o un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o cualquier forma tautomérica de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10

R^1 es H, alquilo, aril- CH_2 -, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, arilo, arilalquilo, alqueno, alquinilo, heterociclilalquilo, sulfonilo o heteroarilo;

15

R^5 es H, halógeno, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, alquilo, arilo, o heteroarilo;

20

R^6 es H, halógeno, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, alquilo, arilo o heteroarilo, o R^5 y R^6 juntos forman una parte de un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

25

R^{12} es F, $-\text{OR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, alquilo o arilo;

30

cada R^{14} es independientemente H, halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, nitro, OH, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{O}$ -(hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{O}$ -(alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)-ciano, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OCHR}^9\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^8$, $-\text{OCHR}^9\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{O}$ -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{OCHR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ - O -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- NR^9R^8 , $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{O}$ -(alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- NR^8R^9 , $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$;

n es un número entero de 1 a 4;

35

cada R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, alquil C_{1-6} -cicloalquileo C_{3-7} o alquil C_{1-10} -siloxilo;

40

cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo; R^8 y R^9 junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo;

45

cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo; o R^8 y R^9 junto con el átomo N al que están unidos forman heterociclilo;

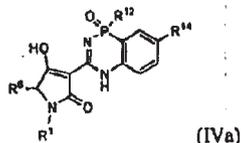
cada R^{10} es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$; y

donde cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, sulfonilo o alquil-cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IV, IV', I", II" o IVa como se describe en la presente memoria, o un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En un aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de la Fórmula IVa:



10 o un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o cualquier forma tautomérica del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

15

R¹ es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclicualquilo, sulfonilo o heteroarilo;

20

R⁶ es H, halógeno, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, alquilo, arilo o heteroarilo;

R¹² es F, -OR⁸, -SR⁸, -NR⁸R⁹, alquilo o arilo;

25 cada R¹⁴ es independientemente H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, nitro, OH, -NR¹⁰SO₂R⁸, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, C(O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, -O-(hidroxialquilo C₁₋₆), -O-(alcoxi C₁₋₆), -O-(alquilenilo C₁₋₆)-ciano, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)R⁸, -OCHR⁹C(O)O-R⁸, -OCHR⁹C(O)NHOH, -O-(alquil C₁₋₆)-C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)R⁸, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -OCHR⁹C(O)NR⁸R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)S(O)R⁸, -O-(alquil C₁₋₆)-S(O)₂R⁸, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂R⁸-O-(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂R⁸, -O-(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂R⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-S(O)R⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)R⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)R⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂R⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)OR⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹C(O)NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -(alquilenilo C₁₋₆)-C(O)OR⁸, -(alquilenilo C₁₋₆)-NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -S(O)₂NR⁸R⁹;

35 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, alquil C₁₋₆-cicloalquilenilo C₃₋₇ o alquil C₁₋₁₀-siloxilo; y

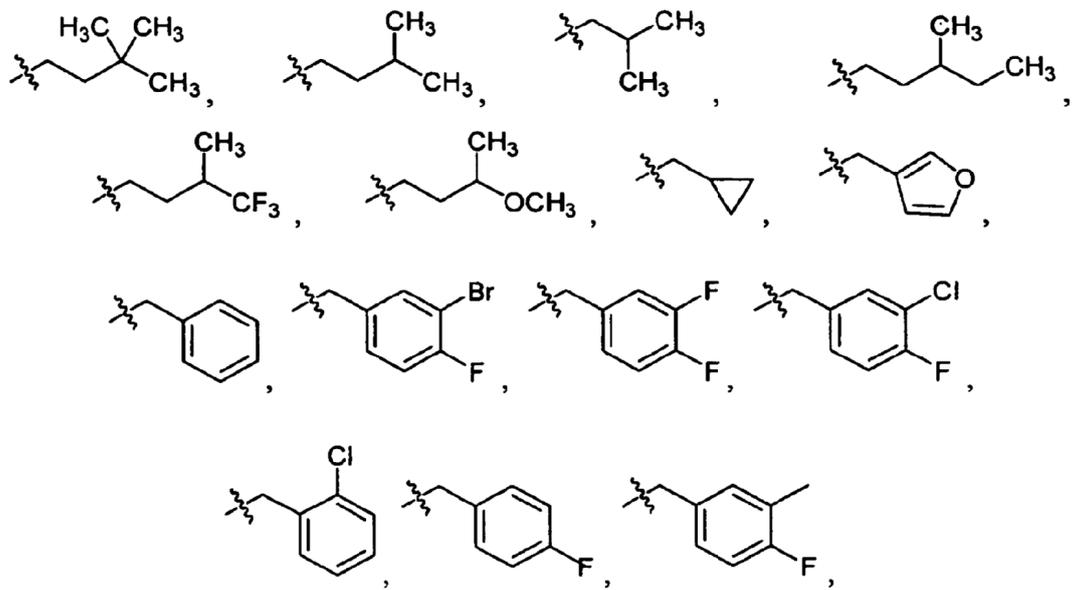
40 cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo; o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo; y

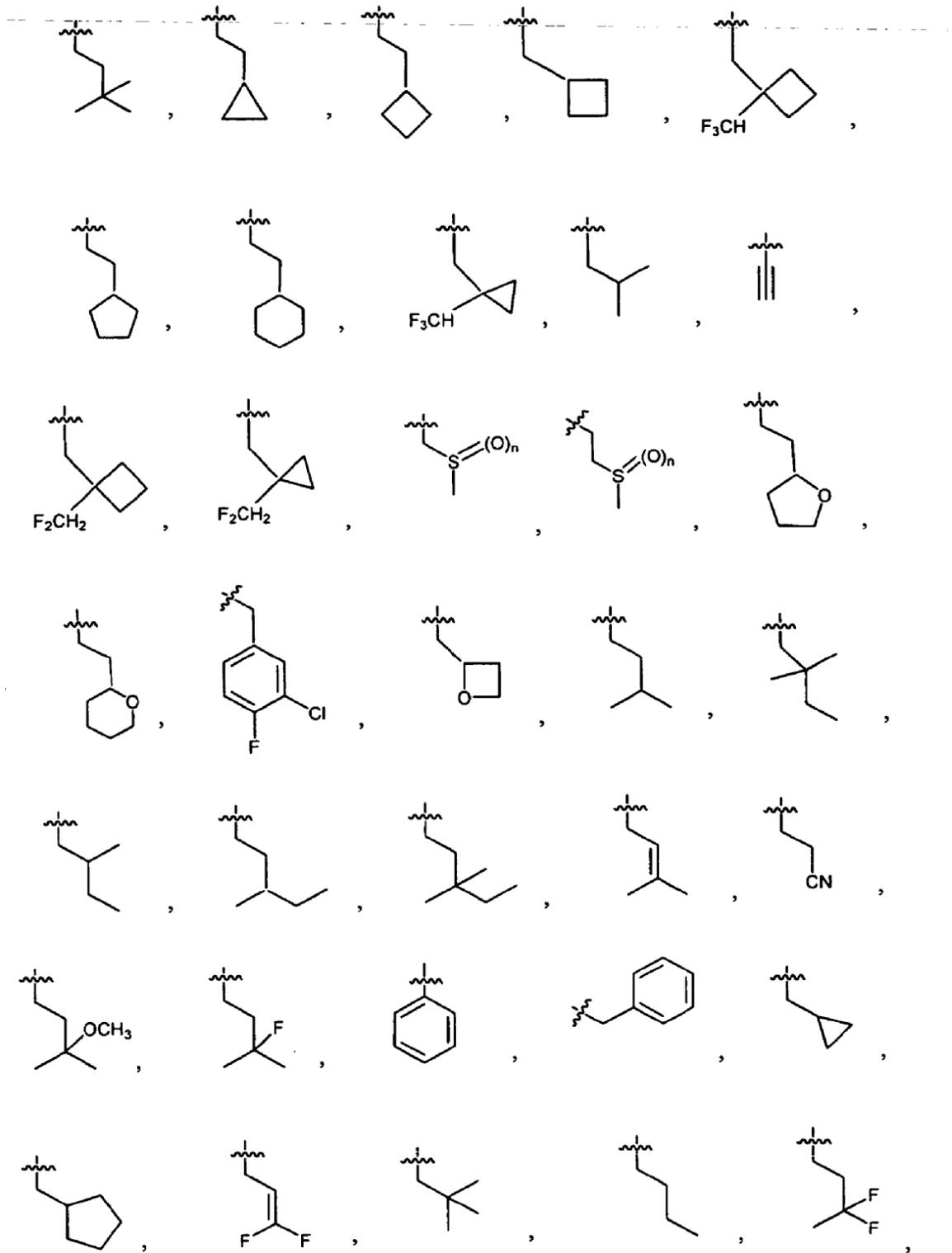
45 cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo; y

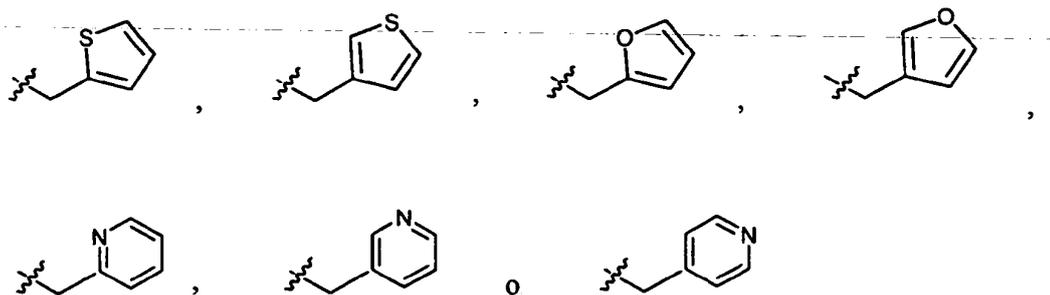
cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, C(O)R⁸, C(O)OR⁸ o C(O)NR⁸R⁹.

En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquilocicloalquilo está sin sustituir.

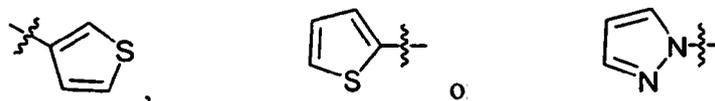
50 En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 2-ciclopropiletilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 3,3-dimetilbutilo. En realizaciones adicionales, R¹ tiene una de las siguientes estructuras:







5 En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^6 es H, halo, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, alquilo, arilalquilo, arilo o heteroarilo. En otras realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV o IVa, R^6 es hidrógeno o halógeno. En algunas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV o IVa, R^6 es H, I, Cl, F, metilo, isobutilo, t-butilo, fenilo o bencilo. En otras realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV o IVa, R^6 es terc-butilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV o IVa, R^6 es heteroarilo. En realizaciones adicionales, R^6 es heteroarilo que tiene una de las siguientes estructuras:



10 En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{12} es F, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NR^8R^9$, alquilo o arilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula I, IV, IV', I", II" o IVa, R^{12} es alcoxi C_{1-6} . En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{12} es metoxi. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{12} es etoxi. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{12} es OH. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{12} es NH_2 . En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{12} es $-CH_2$ -ciclopropilo, isopropilo, $-CH_2CH_2CH_2-C(O)NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2-C(O)NH_3$ o $-CH_2CH_2OCH_3$.

15 En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{14} es H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo donde R^8 , R^9 y R^{10} son como se define en la presente memoria. En otras realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{14} es hidrógeno. En algunas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{14} es $-NR^{10}SO_2R^8$ donde R^8 es metilo y R^{10} es H o alquilo, tal como metilo o etilo. En algunas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^{14} es $OCH_2C(O)NR^8R^9$, donde cada uno de R^8 y R^9 es independientemente H o alquilo.

20 En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo o alquil C_{1-6} -cicloalquileno de C_{3-7} , cada uno opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones, R^8 es cicloalquilo C_{3-7} , opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones, R^8 es ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En ciertas realizaciones, R^8 es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones, R^8 es heteroarilo, opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones, R^8 es heterociclilo, opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria.

25 En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^8 es alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV; IV', I", II", o IVa, R^8 es metilo.

30 En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo.

35 En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^8 y R^9 junto con el átomo N al que están ligados forman heterociclilo.

40 En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^1 es alquilo; R^6 es H, alquilo o halógeno; R^{12} es $-OR^8$; R^{14} es H, o $-NHSO_2R^8$, y cada R^8 es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^1 es alquilo; R^6 es halógeno; R^{12} es $-OR^8$, R^{14} es H, o $-NHSO_2R^8$, y cada R^8 es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^1 es alquilo; R^6 es halógeno; R^{12} es $-OR^8$; R^{14} es H o $-NHSO_2R^8$, y cada R^8 es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R^1 es alquilo; R^6 es terc-butilo, R^{12} es $-OR^8$, R^{14} es H, o -

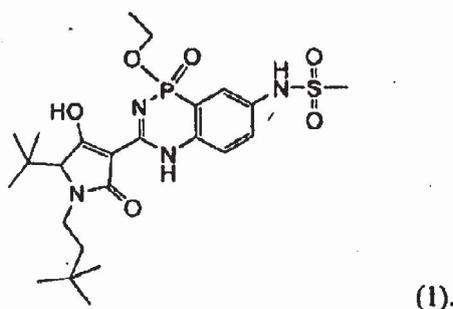
NHSO₂R⁸; y R⁸ es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R⁶ es (S)-terc-butilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es alquilo C₁₋₆; R⁶ es alquilo de C₁₋₆; R¹² es -OR⁸, R¹⁴ es -NHSO₂R⁸, y cada R⁸ es independientemente metilo o etilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con este párrafo, cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquil-cicloalquilo está sin sustituir.

En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 3,3-dimetilbutilo; R⁶ es H, alquilo o halógeno; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es H o -NHSO₂R⁸; y cada R⁸ es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 3,3-dimetilbutilo; R⁶ es halógeno; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es H o -NHSO₂R⁸; y cada R⁸ es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 3,3-dimetilbutilo; R⁶ es terc-butilo; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es H o -NHSO₂R⁸; y cada R⁸ es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 3,3-dimetilbutilo; R⁶ es terc-butilo; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es H o -NHSO₂Me; y R⁸ es H, metilo o etilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con este párrafo, cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquil-cicloalquilo está sin sustituir. En ciertas realizaciones de acuerdo con este párrafo, R⁶ es (S)-terc-butilo.

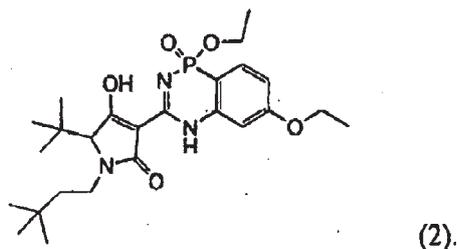
En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es alquilo; R⁶ es H, alquilo o halógeno; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es alquilo; R⁶ es halógeno; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es H; y R⁸ es H o alquilo. En ciertas realizaciones de conformidad, con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es alquilo, R⁶ es terc-butilo; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es H; y R⁸ es H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es alquilo; R⁶ es terc-butilo; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es H, metilo o etilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con este párrafo, cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquil-cicloalquilo está sin sustituir.

En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 2-ciclopropiletilo; R⁶ es H, alquilo o halógeno; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es -NHSO₂R⁸, y cada R⁸ es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 2-ciclopropiletilo; R⁶ es halógeno; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es -NHSO₂R⁸; y cada R⁸ es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 2-ciclopropiletilo; R⁶ es terc-butilo; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es -NHSO₂R⁸; y cada R⁸ es independientemente H o alquilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, R¹ es 2-ciclopropiletilo; R⁶ es terc-butilo; R¹² es -OR⁸; R¹⁴ es -NHSO₂Me; y R⁸ es H, metilo o etilo. En ciertas realizaciones de acuerdo con este párrafo, cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquil-cicloalquilo está sin sustituir.

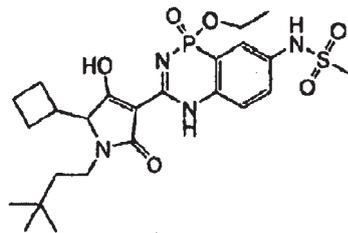
En una realización, se proporciona en la presente memoria el compuesto 1:



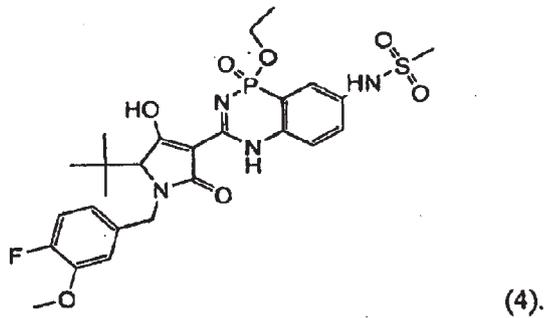
En todavía otra realización, se proporciona en la presente memoria el compuesto 2:



En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el compuesto 3:

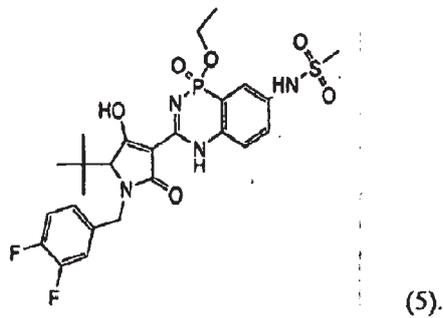


En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el compuesto 4:



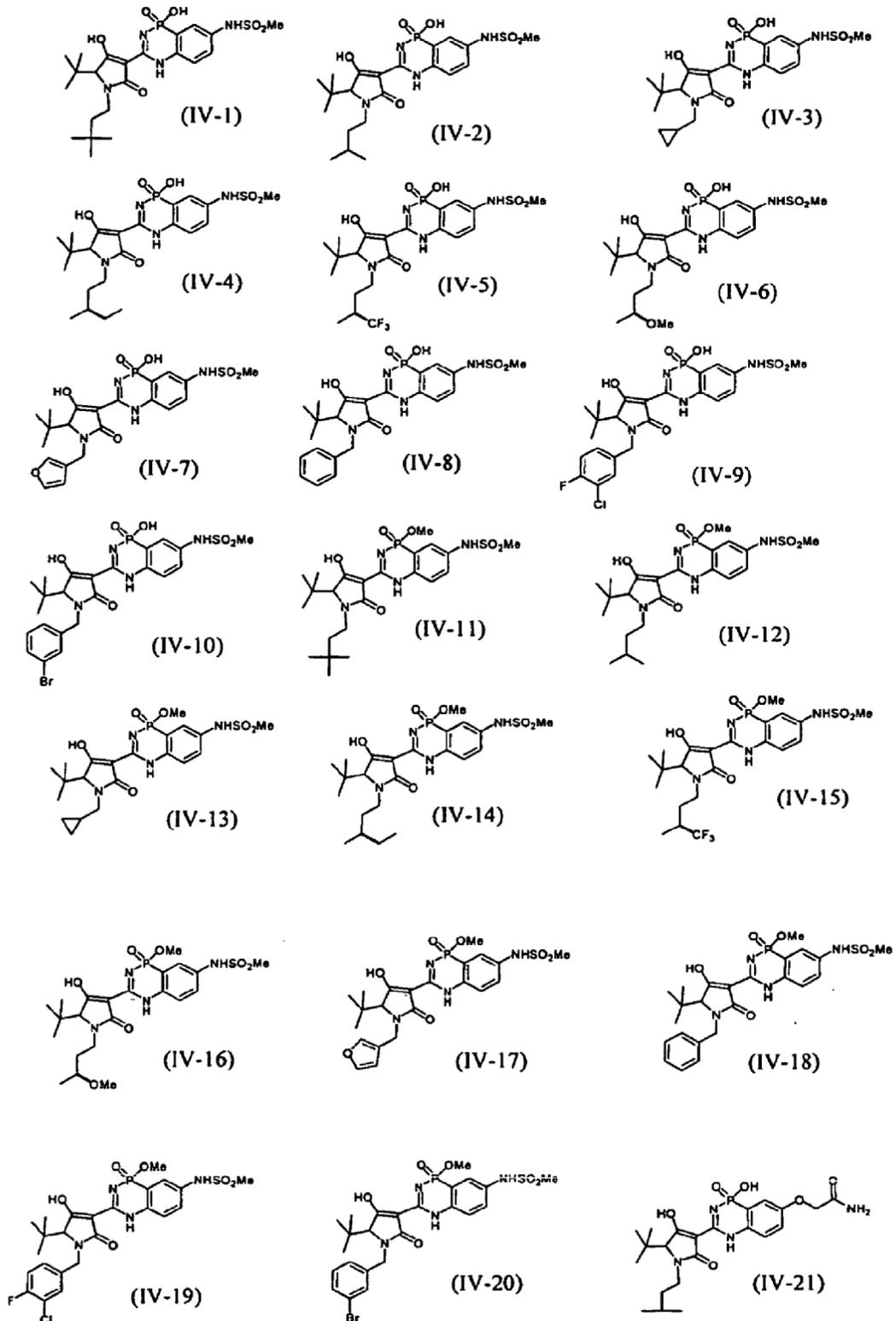
5

En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el compuesto 5:

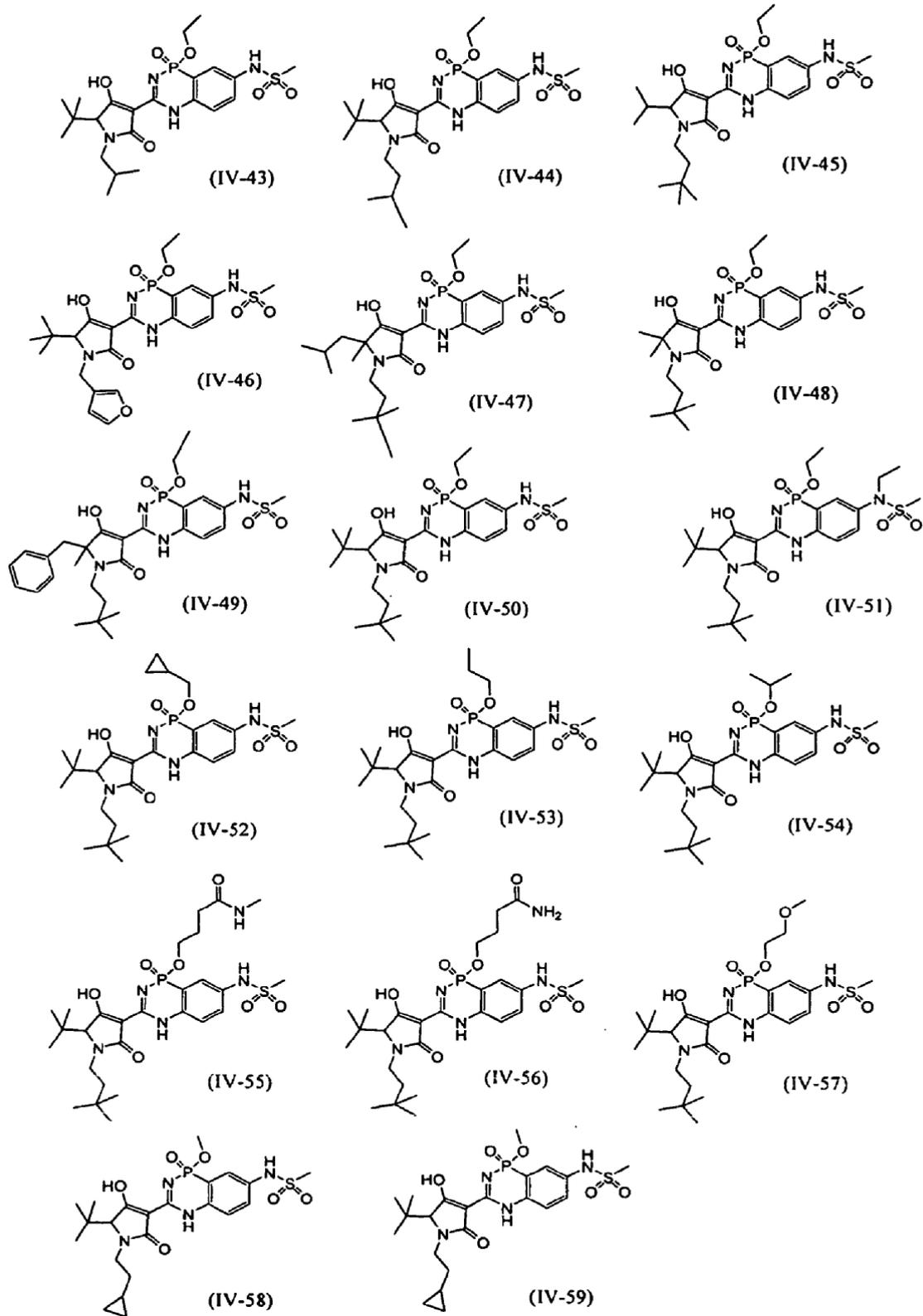


10

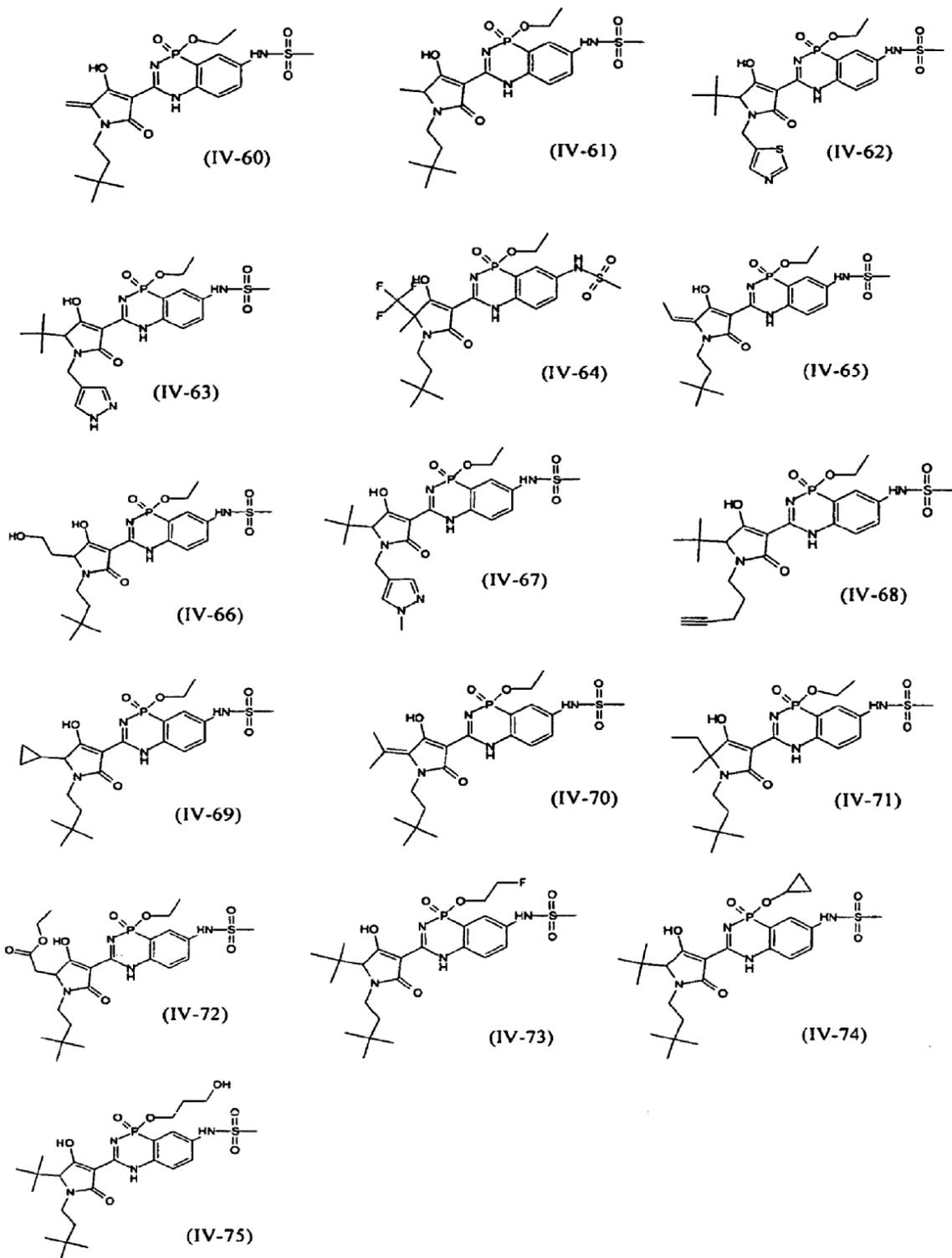
En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-1 a IV-21:



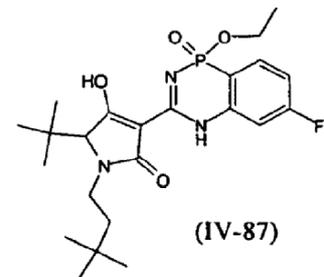
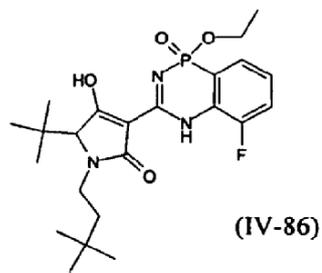
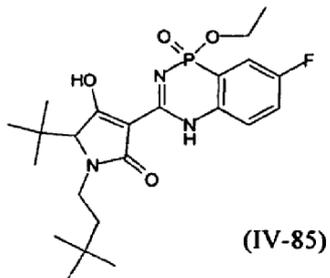
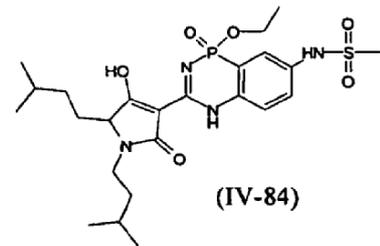
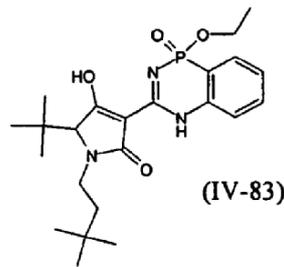
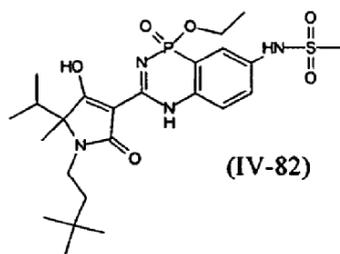
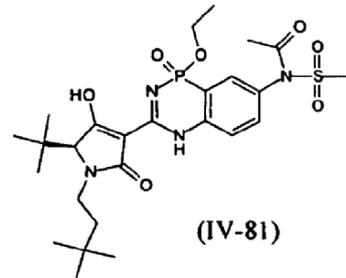
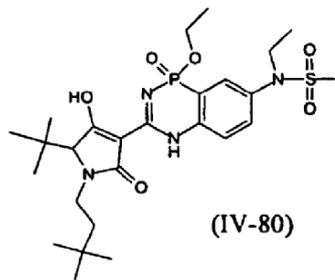
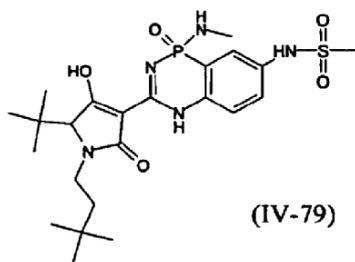
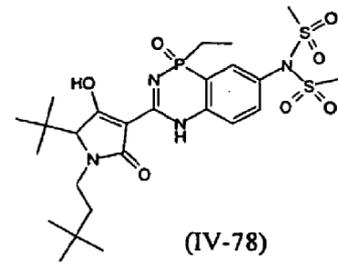
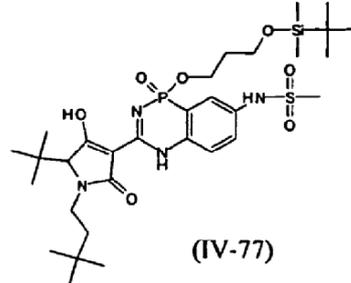
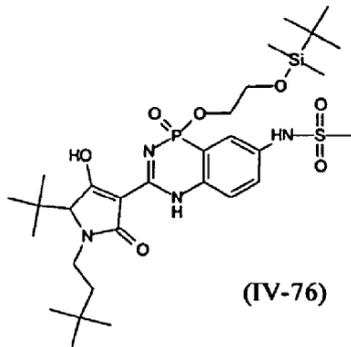
En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-22 a IV-42:



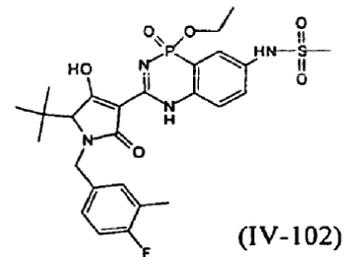
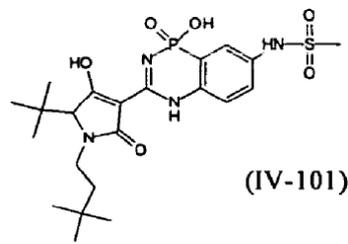
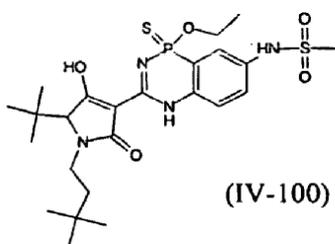
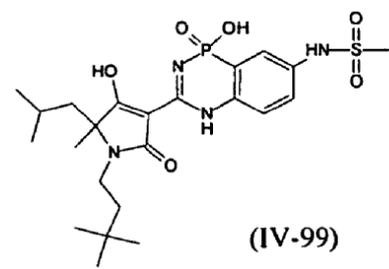
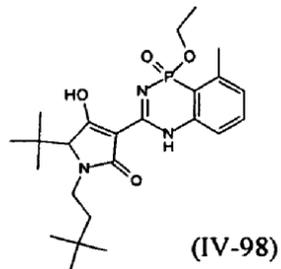
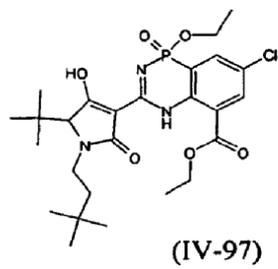
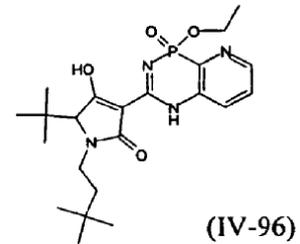
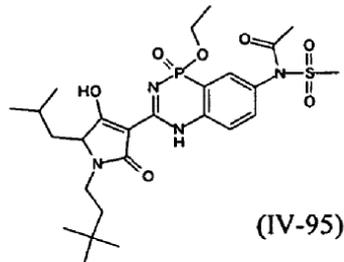
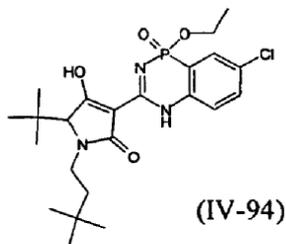
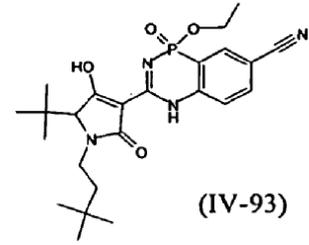
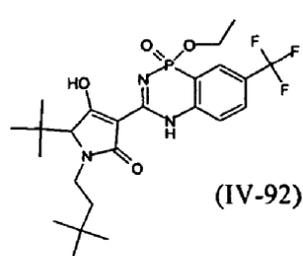
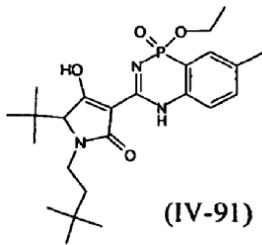
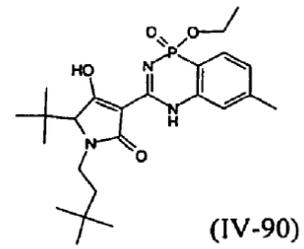
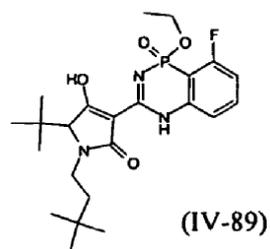
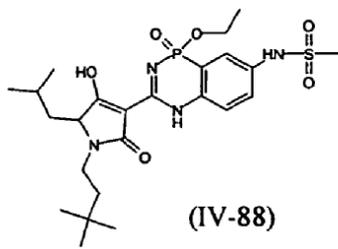
En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-60 a IV-75:



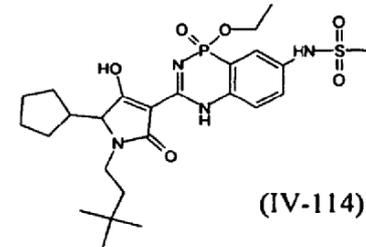
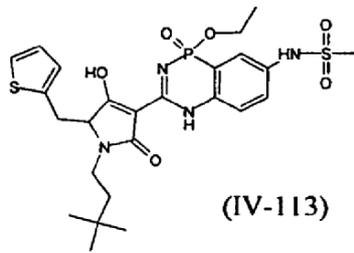
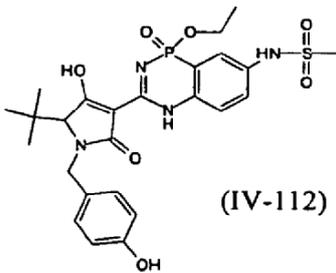
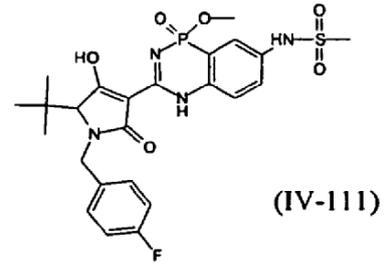
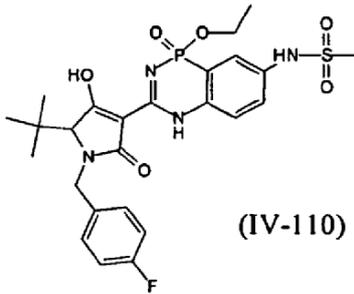
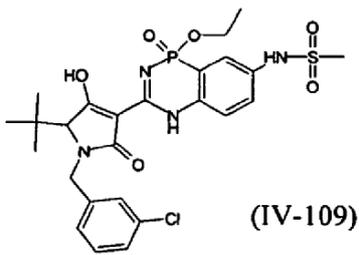
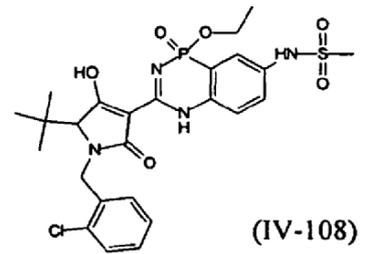
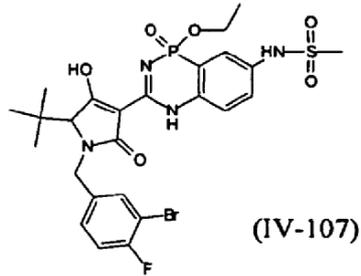
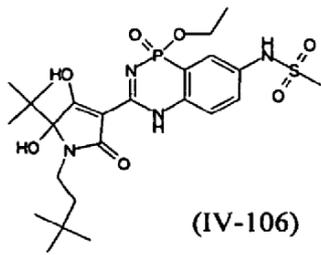
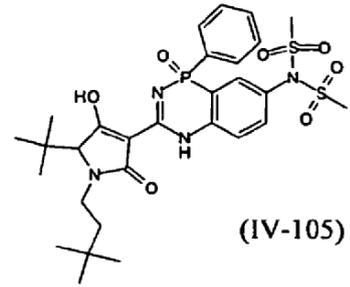
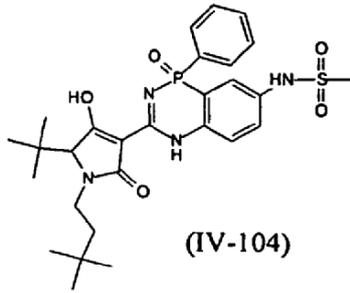
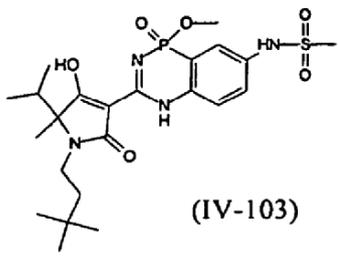
En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-76 a IV-87:



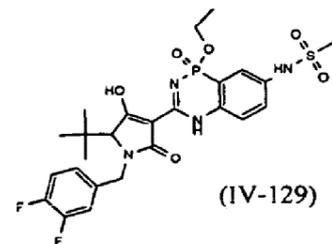
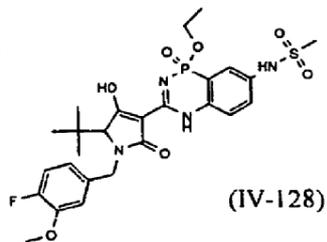
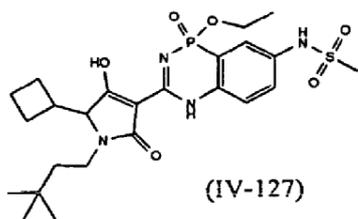
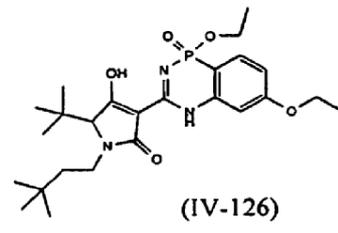
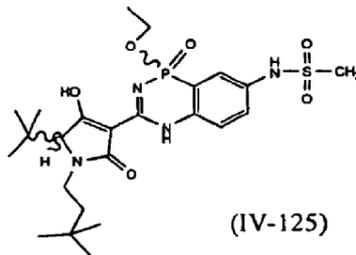
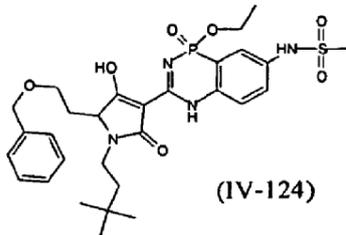
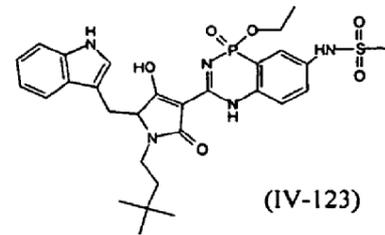
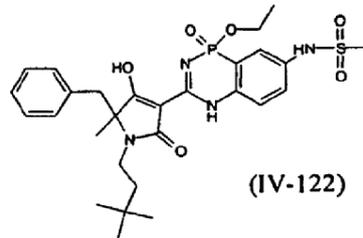
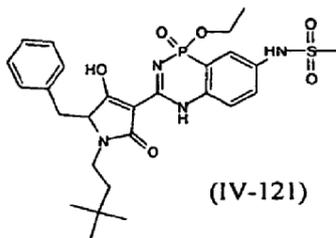
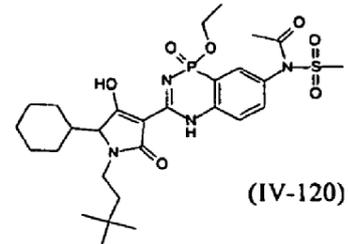
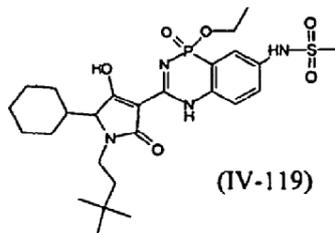
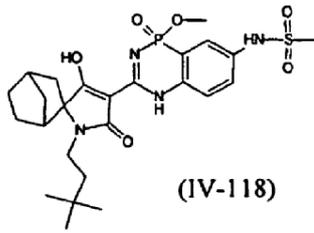
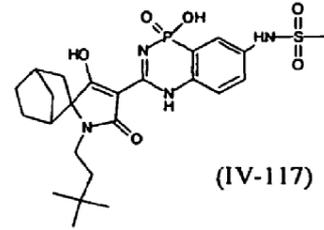
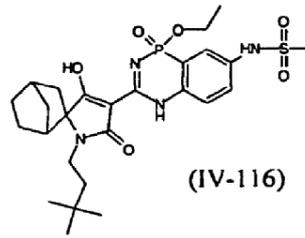
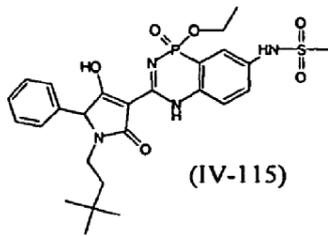
En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-88 a IV-102:



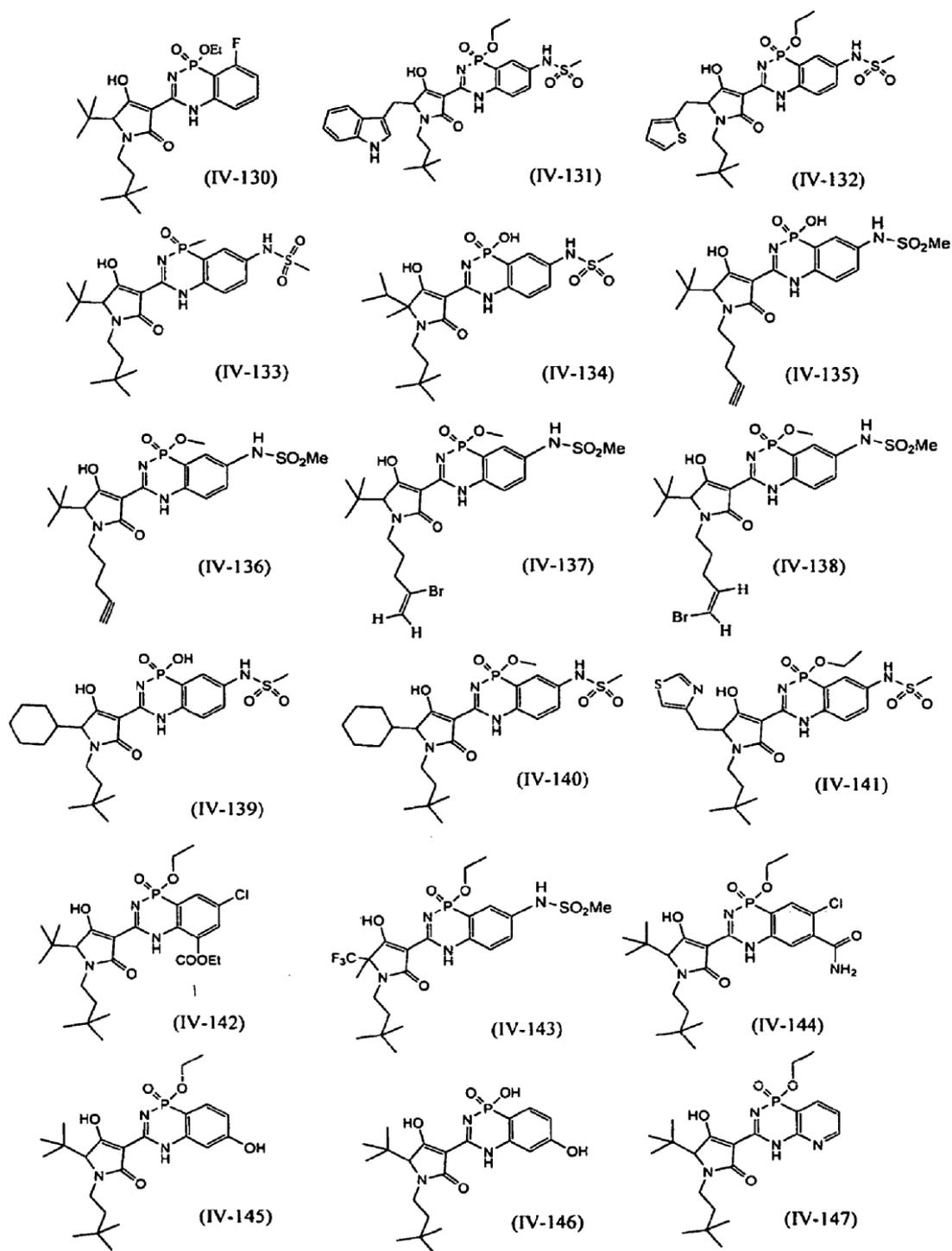
En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-103 a IV-114:



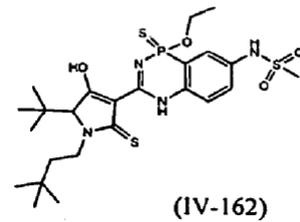
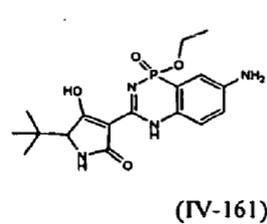
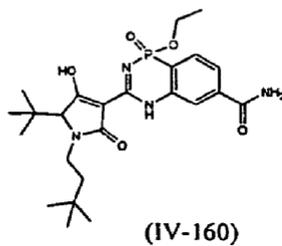
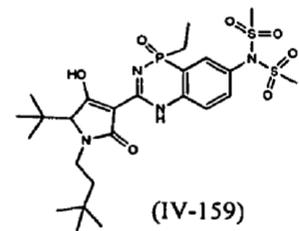
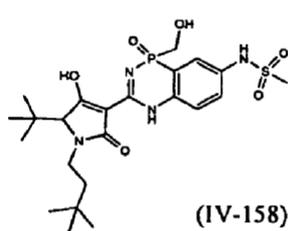
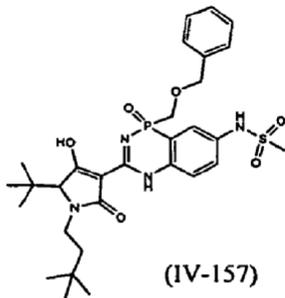
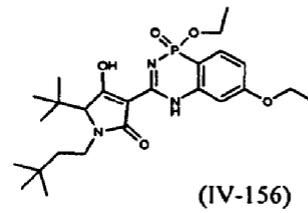
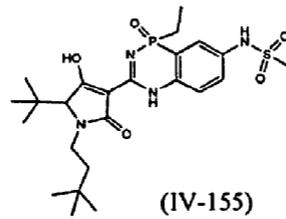
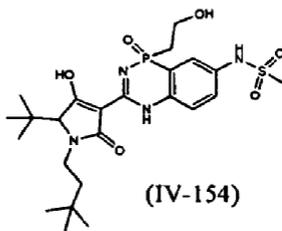
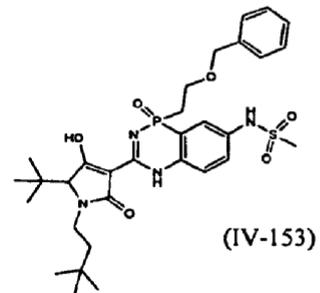
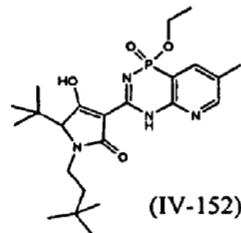
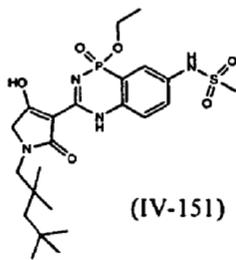
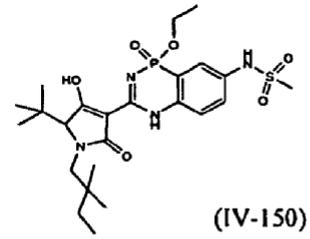
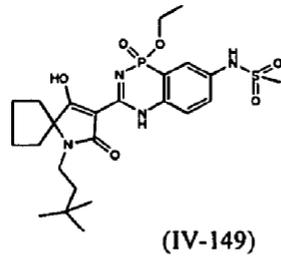
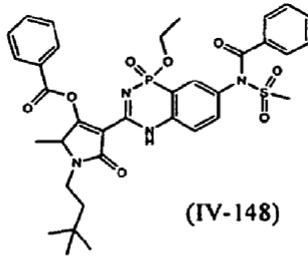
En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-115 a IV-129:



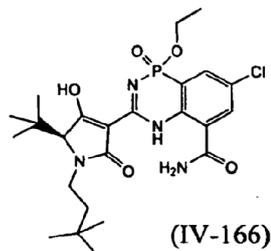
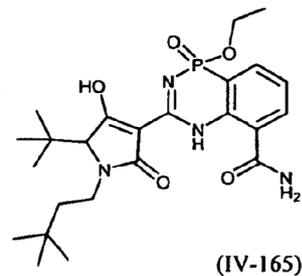
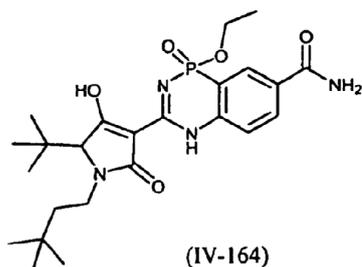
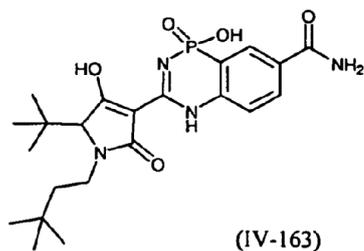
En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-130 a IV-147:



En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-148 a IV-162:



En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los siguientes compuestos de acuerdo con las fórmulas IV-163 a IV-166:



Los compuestos proporcionados en la presente memoria pretenden para incluir todos los estereoisómeros posibles, a menos que se especifique una estereoquímica particular. Cuando el compuesto proporcionado en la presente memoria contiene un grupo alquenilo o alquenileno, el compuesto puede existir como uno o una mezcla de isómeros cis/trans (o Z/E) geométricos. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, el compuesto puede existir como un tautómero individual o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protón en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o el llamado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene una fracción aromática. Resulta que un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros, tal como un enantiómero individual o un diastereómero individual, o ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de un par enantiomérico, una mezcla racémica o una mezcla diastereomérica. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente para compuestos que se someten a epimerización in vivo, para administración del compuesto en su forma (S). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis de un precursor ópticamente puro apropiado, síntesis asimétrica de materiales de partida aquirales, o resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sal diastereomérica, o derivación en aductos diastereoméricos seguidos por separación.

Cuando el compuesto que se proporciona en la presente memoria contiene un resto ácido o básico, también puede proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable (véase, Verge y col., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stahl y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002).

Los ácidos apropiados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adipico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxoglutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoibo, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárido, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

Las bases apropiadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, hidróxido de cinc, o hidróxido sódico; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias cuaternarias, alifáticas y aromáticas, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina,

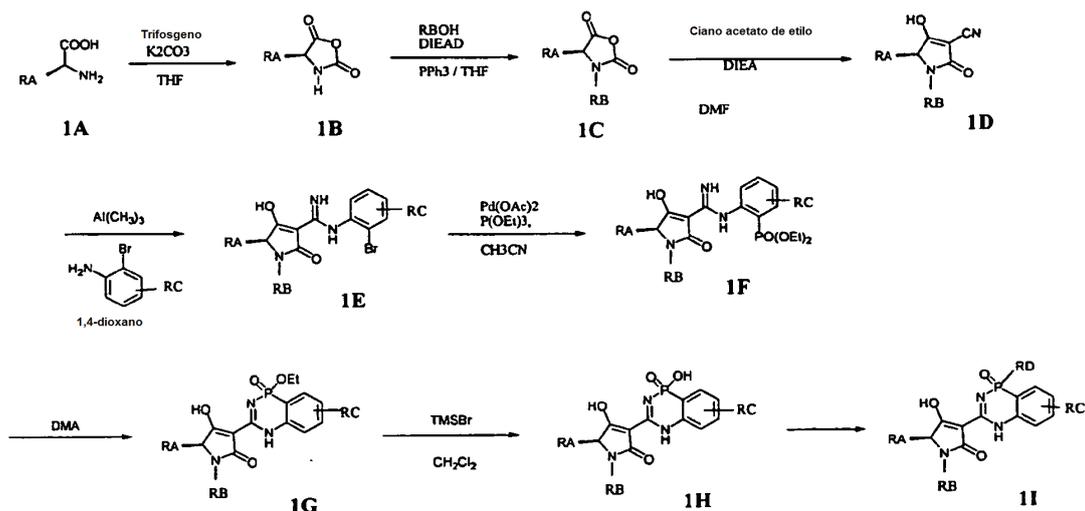
5 dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidona, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propandiol y trometamina.

El compuesto proporcionado en la presente memoria también puede proporcionarse en forma de un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de Fórmula IV, IV', I", II" o IVa y es fácilmente convertible en el compuesto original in vivo. Los profármacos son útiles frecuentemente debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el precursor. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el precursor no. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el precursor. Un profármaco puede convertirse en el precursor mediante varios mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294; Morozowich y col. en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs", Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang y col., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287; Pauletti y col., Adv. Drug Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizen y col., Pharm. Biotech. 1998, 11, 3456-465; Gagnault y col., Pract. Med. Chem. 1996, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems", Amidon y col., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant y col., Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet, 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, Adv. Drug. Delivery Rev. 1999, 39, 183-209; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12; Bandgaard; Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Bandgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug. Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Fleisher y col., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisher y col., Methods Enzymol. 1985, 112, 260-381; Farquhar y col., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman y col., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar y col., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 231.273; Stella y col., Drugs 1985, 29, 455-73; Tan y col., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; y Waller y col., Br. J. Clin. Pharmacol. 1989, 28, 497-507.

Métodos de Síntesis

El compuesto proporcionado en la presente memoria se puede preparar, aislar u obtener mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I puede prepararse como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



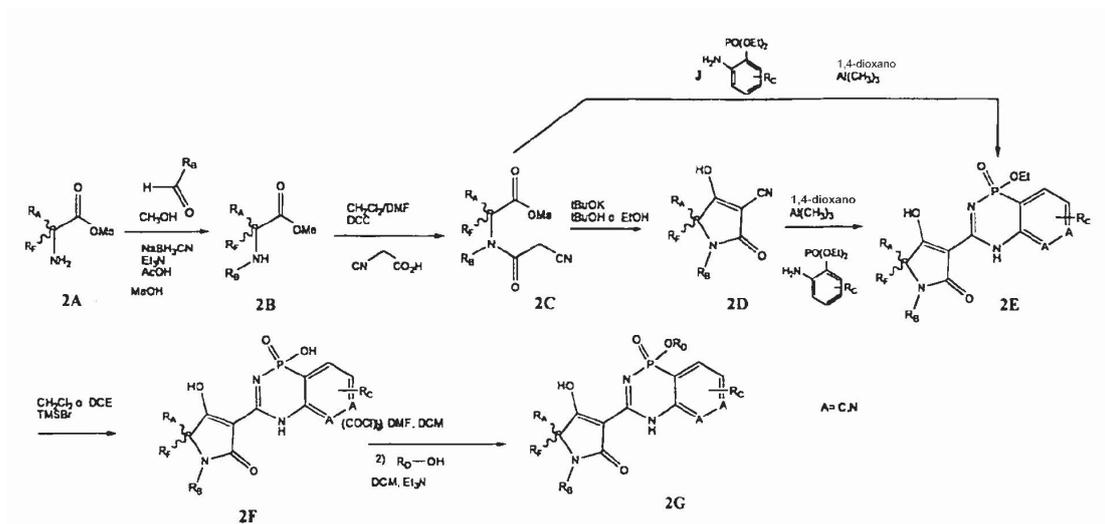
En ciertas realizaciones, el aminoácido 1A, o un derivado del mismo, se cicla con carbonato en presencia, por ejemplo, de trifosgeno, para formar el compuesto cíclico 1B. El compuesto cíclico 1B puede acoplarse con el alcohol R_BOH para formar el compuesto cíclico 1C. El compuesto cíclico 1C puede hacerse reaccionar con cianoacetato de etilo para formar el carbonitrilo cíclico D. El carbonitrilo cíclico 1D puede acoplarse con una bromoanilina para formar el compuesto 1E. El compuesto 1E puede acoplarse con trietilfosfito para formar el compuesto 1F. El compuesto 1F puede ciclarse, por ejemplo, en dimetilacetamida con calor para formar la fosfadiamina 1G. El grupo etilo puede retirarse del grupo grupo de fosfadiamina del compuesto 1G para producir el compuesto de hidroxifosfadiamina 1H. El compuesto de hidroxifosfadiamina 1H puede acoplarse con una diversidad de compuestos R_D para formar derivados

de fosfadiazina adicionales, tales como compuestos de aminofosfadiazina. Los grupos protectores pueden usarse cuando sea apropiado de acuerdo con la determinación de un experto en la técnica.

Se puede preparar un compuesto de la Fórmula IV como se muestra en el Esquema 2.

5

Esquema 2

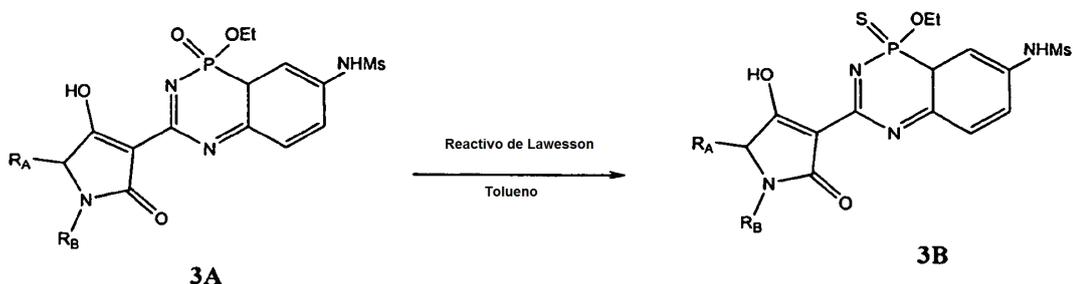


- 10 En ciertas realizaciones, el compuesto 2A, un derivado del mismo, puede reaccionar con un aldehído en presencia, por ejemplo, de metanol, cianohidriborato sódico, trietilamina y ácido acético, para formar el compuesto 2B. El compuesto 2B puede acoplarse con ácido cianoacético en presencia, por ejemplo, de diclorometano, dimetilformamida (DMF) y diciclohexilcarbodiimida (DCC), para formar el compuesto 2C. El compuesto 2C puede ciclarse por terc-butóxido potásico en presencia de terc-butanol o etanol para formar el carbonitrilo cíclico 2D. El carbonitrilo cíclico 2D puede acoplarse con el compuesto de fosfanilina, es decir, (1-aminofenil)fosfonatos de dietilo, en presencia, por ejemplo, de dioxano y trimetilaluminio, para formar la fosfadiazina 2E. El grupo etilo del grupo de la fosfadiazina 2E puede retirarse para producir la hidroxifosfadiazina 2F. La hidroxifosfadiazina 2F puede acoplarse con una diversidad de compuestos R_D para formar derivados de fosfadiazina 2G adicionales, tales como compuestos de aminofosfadiazina. En ciertas realizaciones, el compuesto intermedio 2E puede convertirse desde el compuesto intermedio 2C directamente reaccionando con el compuesto J en presencia, por ejemplo, de 1,2-dioxano y trimetilaluminio. Los grupos protectores pueden usarse cuando sea apropiado de acuerdo con la determinación del experto en la técnica.

25 Puede prepararse un compuesto de la Fórmula IV como se muestra en el Esquema 3.

25

Esquema 3

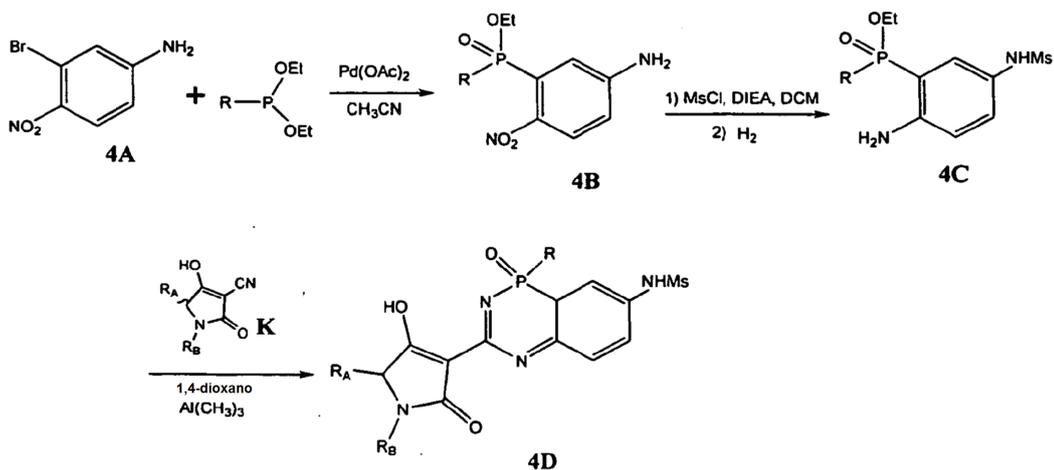


5 En ciertas realizaciones, el oxígeno en el grupo de fosfadiazina del compuesto 3A puede reemplazarse mediante azufre haciendo reaccionar con reactivo de Lawesson y tolueno para formar el compuesto 3B.

Puede prepararse un compuesto de Fórmula IV como se muestra en los Esquemas 4A y 4B.

10

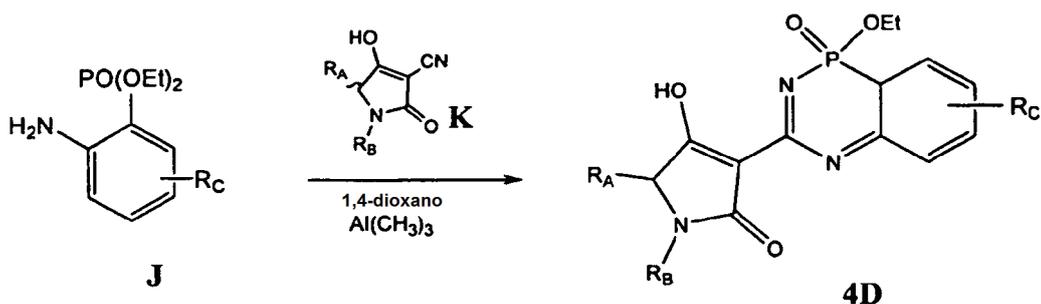
Esquema 4A



15 En ciertas realizaciones, el compuesto 4A puede hacerse reaccionar con alquifosfonita de dietilo en presencia, por ejemplo, de acetato de paladio y cianuro de metilo para formar el compuesto 4B. El compuesto 4B en primer lugar puede hacerse reaccionar con cloruro de mesilo (MsCl) en presencia de diisopropiletilamina (DIEA) y Diclorometano (DCM) seguido de reacción con hidrógeno para formar el compuesto 4C. El compuesto 4C puede acoplarse con el compuesto K en presencia, por ejemplo, de 1,2-dioxano y trimetilaluminio para formar el compuesto 4D. Los grupos protectores pueden usarse cuando sea apropiado de acuerdo con el juicio de un experto en la técnica.

20

Esquema 4B

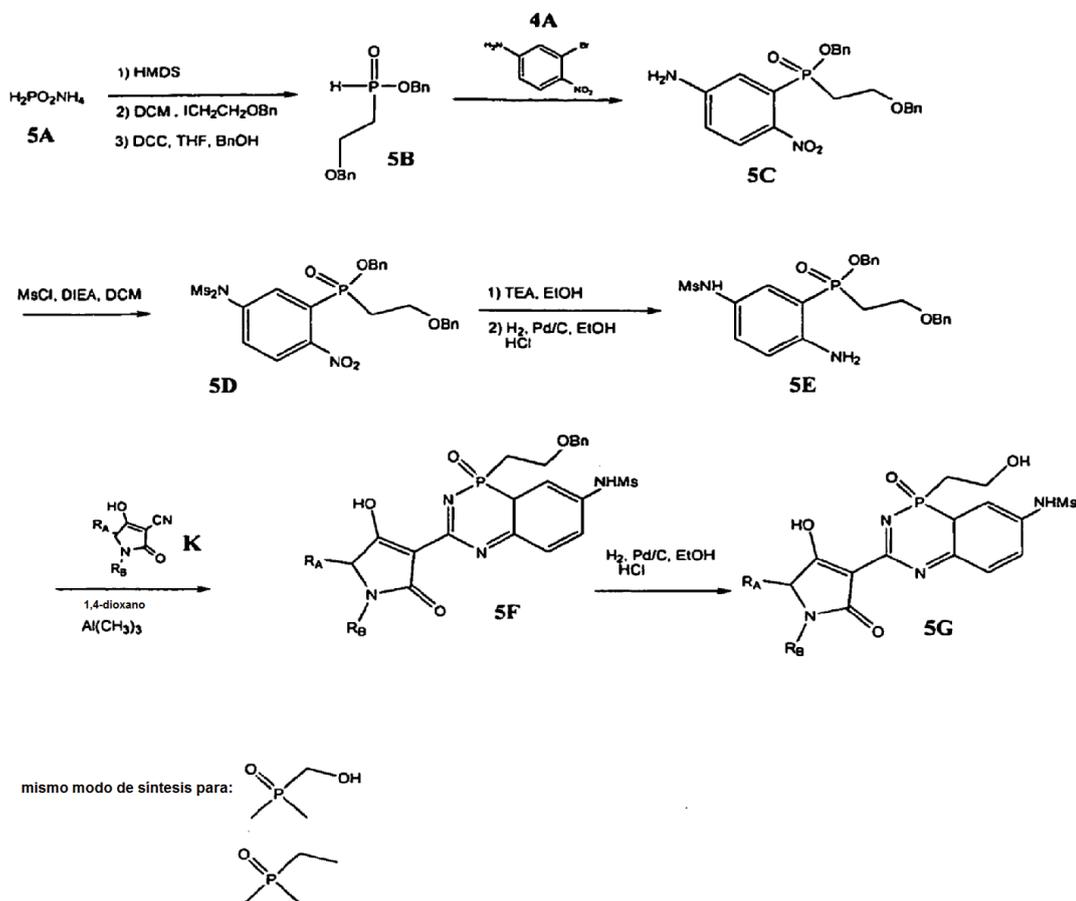


En ciertas realizaciones, el compuesto J puede acoplarse con el compuesto K en presencia, por ejemplo, de 1,2-dioxano y trimetilaluminio para formar el compuesto 4D.

Puede prepararse un compuesto de Fórmula IV como se muestra en el Esquema 5.

5

Esquema 5



- 10 En ciertas realizaciones, en primer lugar puede hacerse reaccionar el hipofosfito de amonio 5A con hexametildisilazano (HMDS), después con ((2-yodoetoxi)metil)benceno ($\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$) en presente, por ejemplo, de diclorometano (DCM), seguido de reacción con alcohol bencílico (BnOH) en presencia, por ejemplo, de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DGC) y tetrahidrofurano (THF), para formar el compuesto 5B. El compuesto 5B puede acoplarse con el compuesto 4A para formar el compuesto 5C. El compuesto 5C puede hacerse reaccionar con cloruro de mesilo (MsCl) en presencia, por ejemplo, de diisopropiletamina (DIEA) y diclorometano (DCM) para formar el compuesto 5D. En primer lugar, el compuesto 5D puede reaccionarse con etanol en presencia, por ejemplo, de trietilamina (TEA) seguido de reacción de hidrogenación en presencia, por ejemplo, de hidrógeno, etanol, clorhidrato y catalizador de paladio, para formar el compuesto 5G. Los grupos protectores pueden usarse cuando sea apropiado a juicio de un experto en la técnica.
- 15
- 20

Composiciones Farmacéuticas

- En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria en forma de un ingrediente activo, que incluye un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo, transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos; en combinación con uno o más excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente o transportador de control de la liberación. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente o transportador que no controla la liberación. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente o transportador que controla la liberación y al menos uno que no controla la liberación.
- 25
- 30

El compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse solo, o junto con uno o más de compuestos diferentes proporcionados en la presente memoria, uno o más de ingredientes activos diferentes. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria pueden formularse en diversas formas de dosificación para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse en forma de una forma de dosificación de liberación modificada, incluyendo formas de dosificación de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada y de retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la materia (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone y col., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.; New York, NY, 2003; Vol. 126).

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración oral, que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración parenteral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables.

En todavía otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración tópica, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Formas de dosificación unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas para su administración a sujetos humanos y animales y envasados individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, junto con los transportadores o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de formas de dosificación unitaria incluyen ampollas, jeringas y comprimidos y cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosificación unitaria se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente que se va a administrar en una forma de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosificación múltiple incluyen viales, botes de comprimidos o cápsulas, o botellas de mililitros o litros.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar a la vez, o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entenderá que la dosificación precisa y duración del tratamiento puede variar con la edad, peso y afección del paciente que se está tratando, y se puede determinar empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o mediante extrapolación de un ensayo in vivo o in vitro o datos de diagnóstico. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar durante con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración Oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas para administración oral. Como se usa en la presente memoria, administración oral también incluye administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosificación oral apropiadas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, sobres, pastillas, aglomerados, goma de mascar medicada, gránulos, polvos a granel, polvos efervescentes o no efervescentes o gránulos, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, rociadores, elixires y jarabes. Además de los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, diluyentes, desintegradores, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de migración de tinte, agentes edulcorantes y agentes saporíferos.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesividad a un comprimido para asegurar que el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores apropiados incluyen, pero sin limitación, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón previamente gelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melasas y lactosa; gomas

naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de heno irlandés, goma de panwar, goma ghatti, mucilago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de abedul, tragacanto pulverizado y goma de guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa de carboximetilo sódico, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas apropiados incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón previamente gelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga puede estar presente de aproximadamente un 50 a aproximadamente un 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria.

Los diluyentes apropiados incluyen, pero sin limitación, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar pulverizado. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos que permiten la desintegración en la boca mediante mascado. Estos comprimidos se pueden usar como comprimidos masticables.

Los desintegradores apropiados incluyen, pero sin limitación, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma de guar y Veegum HV; pulpa cítrica; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato cálcico; celulosa microcristalina, tal como glicolato de almidón sódico, potasio de polacrilina; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, y almidón previamente gelatinizado; arcillas; algnos; y mezclas de los mismos. La cantidad de un desintegrador en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente un 15% o de aproximadamente de 1 a aproximadamente un 5% en peso de un desintegrador.

Los lubricantes apropiados incluyen, pero sin limitación, estearato cálcico; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol, glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato sódico; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de frijol de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio, sílice y geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W. R. Grace; Co., Blatimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener aproximadamente de 0,1 a aproximadamente un 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes apropiados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA) y talco libre de asbesto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes aprobados, certificados de FD&C y solubles en agua, y tintes de FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y mezclas de los mismos. Una laca de color es la combinación por adsorción de un tinte soluble en agua a un óxido hidroso de un metal pesado, que se obtiene en una forma insoluble del tinte. Los agentes saporíferos incluyen sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tal como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartato. Los agentes emulsionantes apropiados incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán (TWEEN® 20), monooleato 80 de sorbitán de polioxietileno (TWEEN®80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa sódico, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metilo y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol; y éter de laurilo de polioxietileno. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol de etilo y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico.

Se entenderá que muchos transportadores y excipientes pueden servir para varias funciones dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse como comprimidos, triturados de comprimidos, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de múltiples comprimidos o comprimidos de revestimiento entérico, comprimidos revestidos con azúcar o revestidos con película. Los comprimidos revestidos entéricas son comprimidos revestidos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago pero se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo de esta manera los ingredientes activos del ambiente ácido del estómago. Los revestimientos entéricos incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniada y ftalatos de acetato de celulosa. Las tabletas revestidas con azúcar son tabletas comprimidas rodeadas por un revestimiento de azúcar, que puede ser

beneficioso al cubrir sabores u olores desagradables y proteger los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos revestidos con película son comprimidos que están cubiertos con una capa o película delgada de un material soluble en agua. Los revestimientos de película incluyen, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. El revestimiento de película imparte las mismas características generales que el revestimiento de azúcar. Los comprimidos de múltiples comprimidos son tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas y revestidos a presión o comprimidos revestidos en seco.

Las formas de dosificación de comprimidos pueden prepararse a partir del ingrediente activo de forma pulverizada, cristalina o granulada, solos o en combinación con uno o más transportadores o excipientes descritos en la presente memoria, incluyendo aglutinantes, desintegradores, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse como cápsulas blandas o duras, que se pueden hacer de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula cargada en seco (DFC) consiste en dos secciones, una deslizante sobre la otra, encerrando completamente de esta manera al ingrediente activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta globular, blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes apropiados son aquellos como se describen en la presente memoria, incluyendo, metil- y propil-parabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente memoria se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y semisólidas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen estas soluciones se pueden preparar como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también se pueden revestir como se sabe por los expertos en la técnica a fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en formas de dosificación líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en la que un líquido se dispersa en la forma de glóbulos pequeños a través de otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y conservante. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un acetal de di(alquilo inferior) de un aldehído de alquilo inferior, por ejemplo, dietilacetal de acetaldehído; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparente, endulzadas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol se puede diluir con una cantidad suficiente de un transportador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse convenientemente para su administración.

Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero sin limitación, aquellas que contienen ingredientes activos proporcionados en la presente memoria, y un mono- o poli-alquilenglicol dialquilado, incluyendo 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tegragma, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxibolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycourarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito sódico, ácido tiopropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración oral también se pueden proporcionar en formas de liposomas, micelios, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosificación micelares se pueden preparar como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.350.458.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para ser reconstituidos en una forma de dosificación líquida. Los transportadores y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los transportadores y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Pueden usarse agentes colorantes saporíferos en todas las formas de dosificación anteriores.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse como formas de dosificación inmediatas o de liberación modificada, incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada,

controlada, dirigida o programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden co-formularse con otros ingredientes activos que no imparten la acción terapéutica deseada, o con sustancias que suplementan la acción deseada, tal como drotrecogina- α e hidrocortisona.

B. Administración Parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía parenteral por inyección, infusión o implantación, por administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en la presente memoria, incluye administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea apropiada para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas apropiadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la invención. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente).

Las composiciones farmacéuticas pretendidas para administración parenteral pueden incluir uno o más transportadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, mejoradores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de formación de complejo, agentes secuestradores o de quelación, crioprotectores, lipoprotectores, agentes de espesamiento, agentes de ajuste de pH, y gases inertes.

Los vehículos acuosos apropiados incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y Ringer lactada. Los vehículos no acuosos incluyen, pero sin limitación, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de frijol de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de frijol de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero sin limitación, etanol, 1,3-butandiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida y sulfóxido de dimetilo.

Los agentes antimicrobianos apropiados o conservantes incluyen, pero sin limitación, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol de bencilo, clorobutanol, p-hidroxibanzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetenio), metil- y propil-parabenos, y ácido sórbico. Los agentes isotónicos apropiados incluyen, pero sin limitación, cloruro sódico, glicerina y dextrosa. Los agentes de tampón apropiados incluyen, pero sin limitación, fosfato y citrato. Los antioxidantes apropiados son aquellos que se ha describen en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Los anestésicos locales incluyen, pero sin limitación, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión apropiados son aquellos que se describen en la presente memoria, incluyendo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa de hidroxipropilo y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes apropiados incluyen aquellos descritos en la presente memoria, incluyendo monolaurato de sorbitán de polioxietileno, monooleato 80 de sorbitán de polioxietileno, y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes y de quelación apropiados incluyen, pero sin limitación, EDTA. Los agentes de ajuste de pH incluyen, pero sin limitación, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes de formación de complejo apropiados incluyen, pero sin limitación, ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutileter- β -ciclodextrina y sulfobutiléter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular para administración de dosificación única o múltiple. Las formulaciones de dosificación única están envasadas en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación múltiple deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se practica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para uso. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos y comprimidos hipodérmicos liofilizados, para ser reconstituidos con un vehículo antes del uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles para ser reconstituidos con un vehículo antes del uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para su administración como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales pero que permite que el ingrediente activo se difunda a través de las composiciones farmacéuticas.

15 Las matrices internas apropiadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetoxisiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol de polivinilo reticulado, y acetato de polivinilo reticulado particularmente hidrolizado.

20 Otras membranas poliméricas externas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, siloxanos de polidimetilo, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno de ionómero, caucho; de butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol de vinilo, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol de vinilo, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

25 C. Administración Tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar tópicamente a la piel, orificios o mucosas. La administración tópica como se usa en la presente memoria, incluye administración (intradérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y administración rectal.

35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden formular en cualquier forma de dosificación que sea apropiada para administración tópica para efecto local o sistemático, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos de espolvoreo, condimentos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, rociadores, supositorios, vendajes, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también puede comprender liposomas, micelas, microsferas, nanosistemas, y mezclas de los mismos.

40 Los transportadores y excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para su uso en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, mejoradores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de formación de complejo, agentes secuestradores o de quelación, mejoradores de la penetración, crioprotectores, lipoprotectores, agentes de espesamiento y gases inertes.

50 Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar tópicamente, mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o microaguja, o inyección libre de aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emevville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en forma de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de ungüento apropiados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburo, incluyendo tales como grasa, grasa benzoïnada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y, otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxistearina y lanolina anhidra; vehículos removibles con agua, tales como ungüento hidrófilo, vehículo de ungüento soluble en agua, incluyendo polietilenglicoles de peso molecular variable; vehículos de emulsión, emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol de cetilo, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente). Estos vehículos son emolientes pero generalmente requieren adición de antioxidantes y conservantes.

65 La base de crema apropiada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos de crema pueden lavarse con agua, y contener una fase de aceite, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite también se llama fase "interna", que está comprendida generalmente de vaselina y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, excede la fase oleosa en volumen, y

generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

5 Los geles son sistemas semisólidos de tipo suspensión. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme a través del transportador líquido. Los agentes de gelificación apropiados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulado, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBPOL®; polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxetileno-polioxopropileno, y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, ftalato de metilcelulosa de hidroxipropilo y metilcelulosa; gomas, 10 tales como tragacanto y goma de xantano; alginato sódico; y gelatina. A fin de preparar un gel uniforme, pueden añadirse agentes dispersantes, tales como alcohol o glicerina, o el agente de gelificación se puede dispersar mediante trituración, mezclado mecánico y/o agitación.

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal en forma de supositorios, pesarios, candelillas, cataplasmas, pastas, polvos, aderezos, cremas, yesos, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, rociadores o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar usando procesos convencionales como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente.

20 Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para inserción en orificios del cuerpo, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se funden o suavizan a temperatura del cuerpo para liberar el ingrediente activo dentro de los orificios. Los transportadores farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de endurecimiento, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura del cuerpo cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas 25 en la presente memoria; y antioxidantes como se describen en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Los vehículos apropiados incluyen, pero sin limitación, mantequilla de cacao (aceite de teobroma, glicerina-gelatina, carbonera (polioxietilenglicol), espermacitos, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol de polivinilo, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; gelatina glicerada. Pueden usarse combinaciones de los diversos vehículos. Los 30 supositorios rectales y vaginales se pueden preparar mediante el método de comprimido o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 3 a aproximadamente 3 gramos.

35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía oftálmica en forma de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones de formación de gel, polvos para soluciones, geles, inserciones oculares e implantes.

40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o solución para entrega usando un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que usa electrohidrodinámicas para producir una niebla fina, o un nebulizador, solo o junto con un propulsor apropiado, tal como 1,1,1,2-tetraflubretano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar como un polvo seco para insuflado, solas o en combinación con un transportador inerte, tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosán o ciclodextrina. 45

50 Las soluciones o suspensiones para uso en un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo apropiado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo proporcionado en la presente memoria, un propulsor como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden micronizar a un tamaño apropiado para entrega por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de estos tamaños se pueden preparar usando un método de trituración conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

60 Las cápsulas, ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; una base de polvo apropiada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de funcionamiento, tal como 1-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en la forma del monohidrato. Otros excipientes o transportadores apropiados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para su administración inhalada/intranasal pueden comprender además un sabor apropiado, tal como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o 65 sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata o liberación modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

5 D: Liberación Modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como una forma de dosificación de liberación modificada. Como se usa en la presente memoria, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la que el régimen o lugar de liberación de los ingredientes activos es diferente a aquella de una forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma ruta. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programa y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada se pueden preparar usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada de multipartículas, resinas de intercambio iónico, revestimientos entéricos, revestimientos de múltiples capas, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación de los ingredientes activos también se puede modificar variando los tamaños de partícula y polimorfismo de los ingredientes activos.

Ejemplos de liberación modificada incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356. 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.845.830. 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

1. Dispositivos de Liberación Controlada de Matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlado de matriz conocidos por los expertos en la técnica (véase, Takada y col. en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", Vol. 2, Matiwitz Ed., Wiley, 1999).

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan usando un dispositivo de matriz erosionable, que es hinchable en agua, erosionable, o polímeros solubles, incluyendo polímeros sintéticos y polímeros de origen natural y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles al formar una matriz erosionable incluyen, pero sin limitación, quitina, chitosán, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de frijol de baya, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucán; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, celulosa de hidroxipropilmetilo (HPMC), HPMCP, HPMCAS, trimelitato de acetato de celulosa de hidroxipropilmetilo (HPMCAT) y etilcelulosa de etilhidroxi (EHEC); pirrolidona de polivinilo; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de ácidos grasos de glicerol; poli(acrilamida); ácido poli(acrílico); copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm American, Inc., Iscatawa, NJ), poli(2-hidroxietil-metacrilato); polilacturos, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-P(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tal como homopolímeros y copolímeros de butilmetacrilato, metilmetacrilato, etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente activo se disuelve o se dispersa en una matriz inerte y se libera principalmente mediante difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales apropiados para su uso como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero sin limitación, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de metilacrilato-metilmetacrilato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etilacrilato, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno de ionómero, caucho de butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol de vinilo, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crosopovidona y acetato de polivinilo reticulado parcialmente hidrolizado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, las cinéticas de liberación deseadas se pueden controlar, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, la viscosidad de polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o el ingrediente activo, la relación del ingrediente activo frente al polímero, y otros excipientes o transportadores en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación seca o húmeda seguida por compresión, granulación de fusión seguida por compresión.

2. Dispositivos de Liberación Controlada Osmótica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada osmótica, incluyendo sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT), y sistema de núcleo de extrusión (ECS). En general, estos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el ingrediente activo; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de entrega, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua al núcleo desde un ambiente acuoso de uso para ocasionar la liberación del fármaco mediante extrusión a través de los puertos de entrega.

Además de los ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico opcionalmente incluye un agente osmótico, que crea una fuerza de impulsión para el transporte de agua del entorno de uso hacia el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos son los polímeros hidrófilos que se hinchan con agua, que también se denominan como "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyendo, pero sin limitación, vinilo hidrófilo y polímeros acrílicos, polisacáridos, tales como alginato de calcio, óxido de polietileno, (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(2-hidroxietil metacrilato), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol de polivinilo (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos, tales como metilmetacrilato y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques de PEO grandes, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilo, celulosa (ECE), alginato sódico, policarbófilo, gelatina, goma xantano y glicolato de almidón sódico.

La otra clase de agentes osmóticos es osmógenos, que son capaces de inhibir que el agua para afectar a un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Los osmógenos apropiados incluyen, pero sin limitación, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro cálcico, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, fosfatos potásico, carbonato sódico, sulfito sódico, sulfato de litio, cloruro potásico y sulfato sódico; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico, y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Los agentes osmóticos de diferentes velocidades de solución se pueden emplear para influenciar en cómo de rápido el ingrediente activo se entrega inicialmente a partir de la forma de dosificación. Por ejemplo, pueden usarse azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes DE) para proporcionar la entrega más rápida durante el primer par de horas para producir inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. En este caso, el ingrediente activo delibera a tal velocidad que reemplaza la cantidad de ingrediente activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y transportadores como se describe en la presente memoria para mejorar el funcionamiento de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o procesamiento.

Los materiales útiles en la formación de la membrana semipermeable incluyen diversos grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables en agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevantes, o son susceptibles de hacerse insolubles en agua mediante alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros apropiados útiles al formar el revestimiento, incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), carbamato de etilo de CA, CAP, carbamato de metilo de CA, succinato de CA, trimelitato de acetato de celulosa (CAT),

dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo de GA, cloroacetato de CA, oxalato de etilo de CA, sulfonato de metilo de CA, sulfonato de butilo de CA, p-toluensulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, acetato de dimetilo de acetaldehído, triacetato de goma de frijol de baya, etileno hidroxilado-acetato de vinilo, EC, PEG, PPG, copolímeros de de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, (ácidos poli(acrílicos) y ésteres y ácidos poli-(metacrílicos) y ésteres y copolímeros de

los mismos, almidón, dextrano, dextrina, chitosán, colágeno, gelatina, polialcanos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, donde los poros están sustancialmente llenos con un gas y no se humedecen por el medio acuoso pero son permeables a vapor de agua, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.798.119. Dichas membranas hidrófobas pero permeables al vapor de agua están compuestas típicamente de polímeros hidrófobos, tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoretileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de plivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

Los puertos de entrega en la membrana semipermeable se pueden formar después de revestimiento mediante perforación mecánica o láser. Los puertos de entrega también se pueden formar in situ mediante erosión de un tapón de material soluble en agua o mediante ruptura de una porción más delgada de la membrana sobre una indentación en el núcleo. Además, los puertos de entrega se pueden formar durante el proceso de revestimiento, como en el caso de revestimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del ingrediente activo liberado y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente a través del espesor y porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de entrega.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica puede comprender además excipientes y transportadores convencionales adicionales como se describe en la presente memoria para promover el funcionamiento o procesamiento de la formulación.

Las formas de dosificación de liberación controlada osmótica se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente, Santus y Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 11-21; Verma y col., Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000, 26, 695-708; Verma y col., J. Controlled Release 2002, 19, 7-27).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma de dosificación de liberación controlada AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que reviste un núcleo que comprende el ingrediente activo y otros excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables. Véase, la Patente de Estados Unidos N° 5.612.059 y WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada de AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo, y método de revestimiento por inmersión.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formula como forma de dosificación de liberación controlada ESC, que comprende una membrana osmótica que reviste un núcleo que comprende el ingrediente activo, una celulosa de hidroxietilo, y otros excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de Liberación Controlada de Multipartículas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se puede fabricar un dispositivo de liberación controlada de multipartícula, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o pastillas, que varían de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50 μm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente de 100 μm a aproximadamente 1 mm de diámetro. Dichas multipartículas se pueden preparar mediante los procesos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo granulación en húmedo y seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillo, fusión-congelación, y mediante núcleos de semilla de revestimiento por pulverización. Véase, por ejemplo, Multiparticulate Oral Drug Delivery, Marcel Dekker: 1994, y Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o transportadores como se describen en la presente memoria se pueden mezclar con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y formación de las micropartículas. Las partículas resultantes en sí pueden constituir el dispositivo de multipartículas o se pueden revestir mediante diversos materiales de formación de película, tal como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua y solubles en agua. Las multipartículas se pueden procesar adicionalmente como una cápsula o un comprimido.

4. Entrega Dirigida

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también se pueden formular para ser dirigidas a un tejido, receptor u otra área particular del cuerpo del sujeto que se va a tratar, incluyendo sistemas de entrega a base de liposoma, eritrocito resellado, y anticuerpo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, las

Patentes de Estados Unidos N° 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307. 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

5 Métodos de Uso

Se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir una infección viral de hepatitis C en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, que incluye un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

Adicionalmente, se proporciona en la presente un método para inhibir la replicación de un virus en un huésped, que comprende poner en contacto el huésped con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula IV, IV', I", II" o IVa, que incluye un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el huésped es una célula. En otra realización, el huésped es una célula humana. En todavía otra realización, el huésped es un mamífero. En todavía otra realización, el huésped es un ser humano.

En ciertas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una reducción de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o más en la replicación del virus con relación a un sujeto sin administración del compuesto, como se determina en 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15, días, o 30 días después de la administración por un método conocido en la técnica, por ejemplo, determinación de valoración viral.

En ciertas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, que incluye un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una reducción de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más en la replicación del virus con relación a un sujeto sin administración del compuesto, como se determina en 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días o 30 días después de la administración mediante un método conocido en la técnica.

En ciertas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una reducción de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o más en la valoración viral con relación a un sujeto sin administración del compuesto como se determina a 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días o 30 días después de la administración mediante un método conocido en la técnica.

En ciertas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo da como resultado una reducción de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 o más de veces de la valoración viral con relación a un sujeto sin administración del compuesto, como se determina al día, 2 días, 3 días, 4; días, 5 días, 10, días, 15 días o 30 días después de la administración mediante un método conocido en la técnica.

Además se proporciona en la presente un método para inhibir la replicación de un virus de HCV, que comprende poner en contacto el virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el contacto del virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, que incluye un solo enantiómero, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta en una reducción de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o más en la valoración del virus con relación al virus sin dicho contacto, como se determina a 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días o 30 días después del contacto inicial, mediante un método conocido en la técnica.

En ciertas realizaciones, el contacto del virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una reducción de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 70, 100 veces o más en la valoración del virus con relación al virus sin dicho contacto, como se determina, a 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días o 30 días después del contacto inicial, mediante un método conocido en la técnica.

En ciertas realizaciones, el contacto del virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta en una reducción de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o más en la valoración viral con relación al virus sin dicho contacto como se determina a 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días o 30 días después del contacto inicial mediante un método conocido en la técnica.

En ciertas realizaciones, el contacto del virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un solo enantiómero, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una reducción de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 o más veces en la valoración viral con relación al virus sin dicho contacto, como se determina a 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 10 días, 15 días o 30 días después del contacto inicial, mediante un método conocido en la técnica.

También se proporciona en la presente memoria un método para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno del hígado asociado con una infección por HCV, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos no limitativos de enfermedades asociadas con infección por HCV incluyen hepatitis crónicas, cirrosis, hepatocarcinoma o manifestación extra hepática.

Se proporciona en la presente memoria un método para inhibir la actividad de una polimerasa, que comprende poner en contacto la polimerasa con una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la polimerasa es polimerasa de hepatitis C NS5B.

Dependiendo de la afección, trastorno o enfermedad, que se va a tratar y la condición del sujeto, un compuesto proporcionado en la presente se puede administrar mediante rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) y, se puede formular solo, o junto, en unidad de dosificación apropiada con transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración.

La dosis puede ser en forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis que se administran a intervalos apropiados por día. La dosis o subdosis se puede administrar en forma de unidades de dosificación que contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 miligramos, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 miligramos, o de 0,5 a aproximadamente de 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación, y si la afección del paciente lo requiere, la dosis puede, de forma alternativa, administrarse como una infusión continua.

En ciertas realizaciones, un nivel de dosificación apropiado es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente de 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día (mg/kg por día), aproximadamente de 0,02 a aproximadamente de 50 mg/kg por día, aproximadamente de 0,02 a aproximadamente de 25 mg/kg por día, o aproximadamente de 0,05 a aproximadamente de 10 mg/kg por día, que se puede administrar en una sola o múltiples dosis. Un nivel de dosificación apropiado puede ser aproximadamente de 0,01 a aproximadamente de 100 mg/kg por día, aproximadamente de 0,05 a aproximadamente de 50 mg/kg por día, o aproximadamente de 0,1 a aproximadamente de 10 mg/kg por día. Dentro de esta escala la dosificación puede ser alrededor, de 0,01 a aproximadamente de 0,1, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente de 1,0, aproximadamente de 1,0 a aproximadamente de 10, o aproximadamente de 10 a aproximadamente de 50 mg/kg por día.

Terapia de Combinación

Los compuestos proporcionados en la presente memoria también se pueden combinar o usar en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o prevención de una infección por HCV.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (por

ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en el que las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico, tal como un compuesto proporcionado en la presente memoria) se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas; 4 semanas, 5 semanas 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera concomitante con, o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. La terapia triple también se contempla en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, el término "sinérgico" incluye una combinación de un compuesto proporcionado en la presente memoria y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) que se ha estado o se está usando actualmente para tratar, prevenir o manejar una enfermedad o trastorno, que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosificaciones inferiores de una o más de las terapias y/o administración menos frecuente de las terapias a un sujeto con el trastorno. La capacidad de utilizar dosificaciones inferiores de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o de administrar la terapia menos frecuentemente reduce la toxicidad asociada con la administración de la terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de la terapia en la prevención o tratamiento de un trastorno). Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes en la prevención o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquier terapia sola.

El compuesto proporcionado en la presente se puede administrar en combinación o en forma alterna con otro, agente terapéutico, tal como un agente contra HCV. En terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más agentes se administran juntas, mientras que en terapia alterna o de paso secuencial, una dosificación eficaz de cada agente se administra en serie o secuencialmente. Las dosificaciones proporcionadas dependerán de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Ha de apreciarse que los valores de dosificación, también variarán con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Se debe entender además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específica y programas se deben ajustar durante el tiempo de acuerdo con la necesidad del individuo y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

Se ha reconocido que las variantes resistentes al fármaco de HCV pueden emerger después de un tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia al fármaco más típicamente ocurre debido a la mutación de un gen que codifica una enzima usada en replicación viral. La eficacia de un fármaco contra la infección viral puede ser prolongada, aumentada o restaurada administrando el compuesto en combinación o de manera alterna con un segundo, y probablemente un tercer compuesto antiviral que induce una mutación diferente a la ocasionada por el fármaco del principio. Como alternativa, las farmacocinéticas, biodistribución u otros parámetros del fármaco se pueden alterar mediante dicha terapia de combinación o de alternación. En general, la terapia de combinación se prefiere típicamente sobre la terapia alternada debido a que incluye múltiples resistencias simultáneas sobre el virus.

En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente memoria se combina con uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un interferón, ribavirina, amantadina o interleucina, un inhibidor de proteasa NS3, un inhibidor de proteasa de cisteína, una fenantrenoquinona, una tiazolidina, una benzanilida, un inhibidor de helicasa, un inhibidor de polimerasa, un análogo de nucleótido, un análogo de nucleósido, una gliotoxina, una cerulenina, un oligodeoxinucleótido de fosforotioato de antisentido, un inhibidor de traslación dependiente de IRES y una ribozima.

En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente memoria se combina con un inhibidor de proteasa de HCV, incluyendo, pero sin limitación, un inhibidor de proteasa Medivir HCV (Medivir/Tobotec); ITMN-191 (InterMune), SCH 503034 (Schering), VX950 (Vertex); inhibidores de proteasa NS3 basados en sustrato, como se describe en los documentos WO 98/22496; Alttwood y col.. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1999, 10, 259-273; DE 19914474; WO 98/17679; WO 99/07734; inhibidores de proteasa NS3 no basados en sustrato, tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 238, 643-647), RD3-4082, RD3-4078, SCH 68631, y una fenantrenoquinona (Chu y col., Tetrahedron Letters 1996, 37, 7229-7232); SCH 351633 (Chu y col., Bioorganic and Medicinal; chemistry Letters 1999, 9, 1949-1952); Eglin c, un inhibidor de polimerasa potente (Qasim y col., Biochemistry 1997, 36, 1598, 1607).

Otros inhibidores de proteasa apropiados para el tratamiento de HCV incluyen los descritos, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 6.004.933, que describe una clase de inhibidores de proteasa de cisteína de endopeptidasa 2 de HCV.

- Los inhibidores de proteasa NS3 de virus de hepatitis C adicionales incluyen los descritos, por ejemplo, en Llinàs-Brunet y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1713-1718; Steinkühler y col., Biochemistry, 1998, 37, 8899, 8905; Patentes de Estados Unidos N° 5.538.865; 5.990.276; 6.143.715; 6.265.380; 6.323.180; 6.329.3279; 6.410.531; 6.420.380; 6.534.523; 6.642.204; 6.653.295; 6.727.366; 6.838.475; 6.846.802; 6.867.185; 6.869.964; 6.872.805; 6.878.722; 6.908.901; 6.911.428; 6.995.174; 7.012.066; 7.041.698; 7.091.184; 7.169.760; 7.176.208; 7.208.600; 5 Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0016294, 2002/0016442; 2002/0037 998; 2002/0032175; 2004/0229777; 2005/0090450; 205/0153877; 2005/17648; 2006/004 6956; 2007/0021330; 2007/0021351; 2007/0049536; 2007/0054842; 2007/0060510; 2007/0060565; 2007/0072809; 2007/0078081; 20076/0078122, 2007/0093414; 2007/00934340; 2007/099825; 2007/009929; 2000/0105781; WO 98/17679; WO 98/22496; WO 77/07734; WO 00/059929, WO 00/09543; WO 02/060926; WO 02/08187; WO 02/008251; WO 02/008256; WO 02/08198; WO 02/48116; WO 02/48157; WO 02/48172; WO 03/053349; WO 03/064416; WO 03/064456; WO 03/099274; WO 03/099316; WO 2004/032827; WO 2004/043339; WO 2005/037214, WO 2005/037860; WO 2006/000085; WO 2006/119061; WO 2006/122188; WO 2007/001406; WO 2007/0014925; WO 2007/014926 y WO 2007/056120.
- 15 Otros inhibidores de proteasa incluyen derivados de tiazolidina, tales como RD-1-6250, RE4 62054, y RD4 6193, que muestran inhibición relevante en un ensayo de HPLC de fase invertida, con una proteína de fusión de NS3/4 y sustrato de NS5A/5B (suda y col., Antiviral Research 1996, 32, 9-18), tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakuchi y col., FEBS Kett, 1887, 421, 217-220; Takeshita y col., Analytical Biochemistry 1997, 247, 242-246.
- 20 Los inhibidores de helicasa apropiados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.633.358 y WO 97/36554.
- 25 Los inhibidores de polimerasa de nucleótido apropiados incluyen, pero sin limitación, gliotoxina (Ferrari y col., Journal of Virology 1999, 73, 1649-1654), y el producto natural cerulenina (Lohmann y col., Virology 1998, 249, 108-118).
- 30 Los antivirales basados en ARN de interferencia (iARN) apropiados incluyen, pero sin limitación, antivirales basados en ARN de interferencia corta (siARN), tales como Sirna-034 y los descritos en los documentos WO/03/070750, WO 2005/012525 y la Pub. de Pat. de Estados Unidos N° 2004/0209831.
- 35 Los oligodesoxinucleótidos de fosforotioato de antisentido apropiados (S-ODN) complementarios a estirados de secuencia en la región 5' de no-codificación (NCR) de virus de HCV incluyen, pero sin limitación, los descritos en Alt y col., Hepatology 1995, 22, 707-717, y nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' del NCR y nucleótidos 371-388 ubicados en la región de codificación de núcleo de ARN de HCV (Alt y col., Archives of Virology 1997, 142, 589-599; Galderisi y col., Journal of Cellular Physiology 1999, 181, 251-257).
- 40 Los inhibidores apropiados de traslación dependiente de IRES incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Publicaciones de Patente Japonesas N° JP 08268890 y JP 10101591.
- 45 Las ribocimas apropiadas incluyen las descritas, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 6.043.077, 5.869.253 y 5.610.054.
- 50 Los análogos de nucleósido apropiados incluyen, pero sin limitación, los compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.660.721; 6.777.395; 6.784.166; 6.846.810; 6.927.291; 7.094.770; 7.105.499; 7.125.855; y 7.202.224; Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° 2004/0121980; 2005/0009737; 2005/0038240; y 2006/0040890; WO 99/43691; WO 02/32153; WO 01/60315; WO 01/79246; WO 01/90121, WO 01/92282, WO 02/18404, WO 02/32920, WO 02/48165, WO 02/057425; WO 02/057287; WO 2004/002422, WO 2004/002999 y WO 2004/003000.
- 55 Otros compuestos misceláneos que se pueden usar como segundos agentes incluyen, por ejemplo, 1-aminoalquilciclohexanos (Patente de Estados Unidos N° 6.034.134), lípidos de alquilo (Patente de Estados Unidos N° 5.922.757), vitamina E y otros antioxidantes (Patente de Estados Unidos N° 5.922.757), escualeno, amantadita, ácidos de bilis (Patente de Estados Unidos N° 5.846.964), ácido N-fosfonacetil-L-aspártico (Patente de Estados Unidos N° 5.830.905), benzenodicarboxamidas (Patente de Estados Unidos N° 5.633.388), derivados de ácido poliadenílico (Patente de Estados Unidos N° 5.496.546), 2',3'-dideoxiinosina (Patente de Estados Unidos N° 5.026.687), bencimidazoles (Patente de Estados Unidos N° 5.891.874), extractos de planta (Patente de Estados Unidos N° 5.725.859, 5.837.257; y 6.056.961), y piperidinas (Patente de Estados Unidos N° 5.830.905).
- 60 En ciertas realizaciones uno o más compuestos proporcionados en la presente se administran en combinación o alternadamente con un interferón del virus de anti-hepatitis C, incluyendo, pero sin limitación, INTRON® A (interferón alfa-2b), y PEGASYS® (Peginterferón alfa-2a); ROFERON® A (un interferón alfa-2a recombinante), INFERGEN® (interferón alfacon-1), y PEG-INTRON® (interferón alfa-2b pegilado). En una realización, el interferón frente a virus de hepatitis C es INFERGEN®, IL-29 (PEG-Interferon Lambda), R7025 (Maxi-alfa), BELEROFON®, interferón alfa oral, BLX-883 (LOCTERON®), interferón omega, MULTIFERON®, interferón medusa, ALBUFERON® o REBIF®.
- 65

En ciertas realizaciones, uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en combinación o de manera alterna con un inhibidor de polimerasa del virus anti-hepatitis C, tal como ribavirina, viramidina, NM 283 (valopicitabina), PSI-6130, R1626; HCV-796, o R7128.

5 En ciertas realizaciones, una o más compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en combinación o de forma alterna con un inhibidor de polimerasa del virus anti-hepatitis C, tal como INTRON® A (interferón alfa-2b), PEGASYS® (Peginterferón alfa-2a), ROFERON® A (interferón alfa-2a recombinante), INFERGEN® (interferón alfacon-1) y PEG-INTRON® (interferón alfa-2b pegilado).

10 En ciertas realizaciones, uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en combinación o de forma alterna con un inhibidor de proteasa del virus de anti-hepatitis C, tal como ITMN-191, SCH 503034, VX950 (telaprevir) o inhibidor de proteasa de HCV Medivir.

15 En ciertas realizaciones, uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en combinación o de forma alterna con una vacuna del virus de la anti-hepatitis C, incluyendo, pero sin limitación, TG4040, PEVIPRO™, CGI-5005, HCV/MF59, GV1001, IC41 e INNO0101 (EI).

20 En ciertas realizaciones, uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en combinación o de forma alterna con un anticuerpo monoclonal del virus anti-hepatitis C, tal como AB687 o XTL-6865 (anteriormente HepX-C); o un anticuerpo policlonal del virus anti-hepatitis C, tal como cicavir.

25 En ciertas realizaciones, uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en combinación o de forma alterna con un inmunomodulador contra virus de hepatitis C, tal como ZADAXIN® (timalfasin), NOV-205 u ogulfanida.

30 En ciertas realizaciones, uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en combinación o de forma alterna con NEXAVAR®, doxorubicina, PI-88, amantadita, JBK-122, VGX-410C, MX-3253 (celgosivir), SUVUS® (BIVN-401 o virostat), PF-03491390 (anteriormente IDN-6556), G126270, UT-231B, DEBIO-025, EMZ702, ACH-0137171, MitoQ, ANA975, AVI-4065, bavituximab (tarvacina), ALINIA® (nitrazoxanida) o PYN17.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más fármacos esteroideos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el grupo que incluye, aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticoesterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamecinolona.

40 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes antibacterianos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el grupo que incluye amacacina, amoxicilina, amplicilina, arsfenammina, azitromicina, aztreonam, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditorina, cefepirima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, decloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacinina, ertepenem, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamicina, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazida, canamicina, levofloxacina, linezolidina, lomegloxacina, loracarbef, mafenida, monoxifloxacina, meropenam, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, nepmicina, netilmicinina, nitrofurantoína, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B, protocilo, pirazinamida, quinupristina, rifampina, roxitromicina, espectinomicina, estreptomycinina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, trovafloxacina y vancomicina.

50 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes antifúngicos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el grupo que incluye amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, fibonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isocanazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxaiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidima, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol y voriconazol.

55 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más anticoagulantes conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el grupo que incluye acenocoumarol, argatrobán, bivalirudina, lepirudina, fondaparimux, heparina, fenindiona, warfarina y ximelagatrán.

60 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más trombolíticos conocidos en la técnica, incluyendo pero sin limitación, el grupo que incluye anistreplasa, reteplasa, t-PA (alteplasa activasa), estreptocinasa, tenecteplasa y uroquinasa.

65 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, aceclofenac,

acemetacina, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofen, celecoxib, salicilato de magnesio de colina, diclofenaco, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindac, sulfinpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina.

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes antiplaquetarios conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina y tirofibina.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria también se pueden administrar en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de enzima de conversión de endotelina (ECE), tal como fosforamidón; antagonistas receptores de tromboxano, tales como ifetrobén; abridores de canal de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; inhibidores del factor de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF; antagonistas de factor de la activación plaquetaria (PAF); agentes contra plaqueta, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abeiximab, eptifibatida y tirofibán), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747) y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tal como enoxaparina; inhibidores de Factor VIIa e inhibidores de Factor Xa; inhibidores de reinina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopectidasa (inhibidores dobles de NPE-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de reductasa de HMG CoA, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatiha, nisvastatina o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de sintasa de escualeno; fibratos; secuestradores de ácido de bilis, tales como cuestrán; niacina; agentes anti-ateroescleróticos, tales como inhibidores de ACAT; Inhibidores de MTP; bloqueadores del canal de calcio, tales como beilato de amlodipina; activadores del canal de potasio; agentes alfa-adrenérgicos, agentes beta-adrenérgicos, tales como carbedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidrocortotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafén, clortalidona, furosemida, muzolemina, bumetanida, triamtereno, emilorida; y espinolactona; agentes trombolíticos, tales como activador de plasminógeno de tejido (tPA), tPA recombinante, estreptocinasa, urocina, prourocinasa, y complejo activador de estreptocinasa de plasminógeno anisoilado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gluburida, y glipizida), tiazolidinadonas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas del receptor de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de hormona de crecimiento; inhibidores de aP2; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil y vardenafil); inhibidores de tirosina cinasa de proteína; antiinflamatorios; antiproliferantes, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato mofetil; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes antidáncer y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes de alquilación; tales como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triacenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclina, beomicina, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de transferasa de farnesilo-proteína; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrogénos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de hormona de luteinizante-hormona de liberación, y acetato de octreotida; agentes disruptores de microtubula, tales como ecteinascidinas; agentes de estabilización de microtubula, tal como paclitaxel, docetaxel y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de transferasa de prenilo-proteína; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; drogas citotóxicas, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tal como tenidap; anticuerpos de TNF o receptor de TNF soluble, tal como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tal como celecoxib y rofecoxib; y agentes misceláneos tales como hidroxiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden además un segundo agente antiviral como se describe en la presente memoria. En una realización, el segundo antiviral se selecciona del grupo que consiste de un interferón, ribavirina, una interleucina, un inhibidor de proteasa NS3, un inhibidor de proteasa de cisteína, una fenantrenoquinona, una tiazolidina, una benzanilida, un inhibidor de helicasa, un inhibidor de polimerasa, un análogo de nucleótido, un análogo de nucleósido, una gliotoxina, una cerulenina, un oligodesoxinucleótido de fosforotioato de antisentido, un inhibidor de traslación dependiente de IRES y una ribozima. En otra realización, el segundo agente antiviral es un interferón. En todavía otra realización, la t interferón se selecciona entre el grupo que consiste en interferón alfa 2a pegilado, interferón alfacon-1, interferón natural, ALBUFERON®, interferón beta-1a, interferón omega, interferón alfa, interferón gamma, inteferona tau, interferón delta e interferón gamma-1b.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria también se pueden proporcionar como un artículo de

fabricación usando materiales de envasado conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.323.907; 5.052.558; y 5033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero sin limitación, paquetes de ampollas, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, y cualquier material de envasado para una formulación seleccionada y modo pretendido de administración y tratamiento.

Se proporcionan en la presente también kits que, cuando se usan por el practicante médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un sujeto. En ciertas realizaciones, el kit proporcionado en la presente memoria incluye un recipiente y una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el kit incluye un recipiente que comprende una forma de dosificación del compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en un recipiente que comprende uno o más agentes terapéuticos diferentes descritos en la presente memoria.

Los kits proporcionados en la presente memoria pueden incluir adicionalmente dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de estos dispositivos incluyen, pero sin limitación, jeringas, inyectores sin aguja, bolsas de goteo, parches e inhaladores. Los kits proporcionados en la presente memoria también pueden incluir condones para administración de los ingredientes activos.

Los kits proporcionados en la presente memoria pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona de una forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente cerrado herméticamente de un vehículo apropiado en el que el ingrediente activo se puede disolver para formar una solución estéril sin partículas que es apropiada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, vehículos acuosos, incluyendo, pero sin limitación, Agua para Inyección USP, Inyección de Cloruro Sódico, Inyección de Ringer, Inyección de Destrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua incluyendo, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, incluyendo, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

La descripción se entenderá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

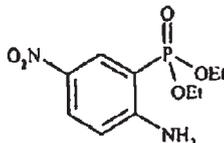
Ejemplos

Como se usan en la presente memoria, los símbolos y convenciones usadas en estos procesos, esquemas y ejemplos, independientemente de si se define específicamente una abreviatura particular, son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); ml (mililitros); μ l (microlitros); mM (milimolar); μ M (micromolar); Hz (hertzios); MHz (megahertzios), mmol (milimoles); h (horas); min (minutos); TLC (cromatografía de capa fina); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); SCX (intercambio de catión fuerte); MS (espectrometría de masas); ESI (ionización por electronebulización); R_t (tiempo de retención); SiO_2 (sílice); THF (tetrahidrofurano); CD_3OD (metanol deuterado); $CDCl_3$ (cloroformo deuterado); DCE (dicloroetano); DCM (diclorometano); DMF (dimetilformamida); DMSO (sulfóxido de dimetilo); EtOAc (acetato de etilo); $CHCl_3$ (cloroformo); DMF (N,N-dimetilformamida); DMA (N,N-dimetilacetamida); MeOH (metanol); EtOH (etanol); HCl (ácido clorhídrico); LiOH (hidróxido de litio); NaOH (hidróxido sódico); KOH (hidróxido potásico), Cs_2CO_3 (carbonato de cesio); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina); TEA (trietilamina); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; CDI (carbonildiimidazol); TBTU (tetrafluoroborato de (O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio); Ac (acetilo); Me (metilo); Et (etilo); tBu (terc-butilo), Boc (terc-butoxicarbonilo); Bn (bencilo); y Ts (tosilato).

Para todos los siguientes ejemplos, pueden utilizarse métodos de tratamiento y purificación convencionales conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Centígrados). Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa. Las metodologías sintéticas ilustradas en los Esquemas 4 a 6 tienen el objeto de ejemplificar la química aplicable a través del uso de ejemplos específicos que no son indicativos del alcance de la descripción.

Intermedio 24

Éster dietílico del ácido (2-amino-5-nitro-fenil)-fosfónico

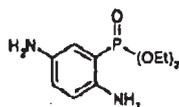


5

Se mezclaron 2-yodo-4-nitro anilina (7,57 mmol), fosfito de trietilo (154,1 mmol) y acetato de paladio (1,51 mmol) juntos en acetonitrilo (36 ml) en un tubo para microondas. El recipiente se selló y se colocó en un microondas para que reaccionara a 160 °C durante 30 minutos. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, el acetonitrilo se eliminó. El residuo obtenido se diluyó en acetato de etilo, se lavó con una solución clorhídrica (1 N) y una solución tamponada con fosfato (pH 7). El disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 24, que era un sólido de color pardo. El intermedio 24 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 3,92 (m, 4H), 5,13 (s, NH $_2$), 6,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 21,68 (s, 1P); y MS (ESI, EI $^+$) m/z = 275 (MH $^+$).

Intermedio 25

Éster dietílico del ácido (2,5-diaminofenil)-fosfónico



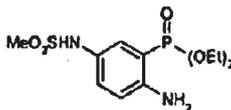
20

El intermedio 24 (3,65 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió Pd/C en una atmósfera de nitrógeno. Después de varios ciclos de vacío/nitrógeno, se introdujo hidrógeno a presión atmosférica. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de hidrógeno, durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el intermedio 25, que era un sólido de color pardo. El intermedio 25 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ (ppm) 1,20 (t, J = 7,05 Hz, 6H), 3,87-4,00 (m, 4H), 4,45 (s, NH $_2$), 5,15 (s, NH $_2$), 6,50 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,58-6,60 (m, 2H); ^{13}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 21,46 (s, 1P); y MS (ESI, EI $^+$) m/z = 245 (MH $^+$).

30

Intermedio 26

Éster dietílico del ácido (2-amino-5-metansulfonametilfenil)-fosfónico



35

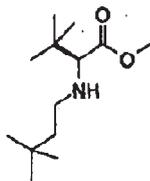
A una solución agitada del intermedio 25 (3,52 mmol), trietilamina (4,22 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (4,22 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se enfrió rápidamente con una solución de tampón de fosfato (pH 7). La capa orgánica se separó, concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el intermedio 26, que era un sólido de color beige. El intermedio 26 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1,34 (t, J = 7,07 Hz, 6H), 2,94 (s, 3H), 4,04-4,22 (m, 4H), 5,14 (s, NH $_2$), 6,57 (s, NH), 6,66 (t, J = 7,26, 1H), 7,29 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 14,9 Hz, 1H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 19,44 (s, 1P); y MS (ESI, EI $^+$) m/z = 323 (MH $^+$).

45

Intermedio 73

Éster metílico del ácido (S)-2-(3,3-dimetil-butilamino)-3,3-dimetil-butírico

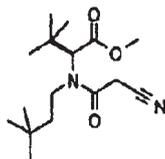
50



Una solución de (S)-metil-2-amino-3,3-dimetilbutanoato (6,89 mmol, Bionet) en metanol anhidro (12 ml) se trató con 3,3-dimetilbutiraldehído (6 mmol, Fluka), trietilamina (6,89 mmol) y cianoborohidruro sódico (6,89 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el intermedio 73, que era un aceite incoloro. El intermedio 73 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 1,26-1,33 (m, 1H), 1,41-1,48 (m, 1H), 2,37 (td, $J = 5,39$ Hz y $J = 10,94$ Hz, 1H), 2,54 (td, $J = 5,12$ Hz y $J = 10,82$ Hz, 1H), 2,989 (s, 1H), 3,71 (s, 3H).

Intermedio 74

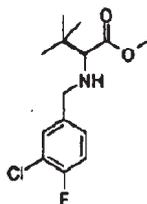
Éster metílico del ácido (S)-2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)amino]-3,3-dimetil-butírico



Una solución del intermedio 73 (4,8 mmol) y ácido cianoacético (4,8 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y dimetilformamida anhidra (3 ml) se trató con diciclohexilcarbodiimida (5,28 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar el intermedio 74, que era un aceite incoloro. El intermedio 74 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 1,40 (td, $J = 5,03$ Hz y $J = 13,05$ Hz, 1H), 1,512 (td, $J = 4,65$ Hz y $J = 13,05$ Hz, 1H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (s, 1H); y MS (ESI, EI^+) $m/z = 297$ (MH^+).

Intermedio 75

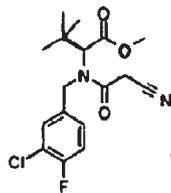
Éster metílico del ácido (S)-2-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



El intermedio 75 se sintetizó a partir de (3-cloro-4-fluorofenil)benzaldehído (Fluorochem) y clorhidrato de éster metílico de L-terc-Leucina (Fluka) como se ha descrito para el intermedio 73, que es aceite incoloro. El intermedio 75 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 2,76 (d, $J = 11,56$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 4,35$ Hz y $J = 14,33$ Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,72 (dd, $J = 4,44$ Hz y $J = 14,33$ Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 1,82$ Hz y $J = 7,41$ Hz, 1H).

Intermedio 76

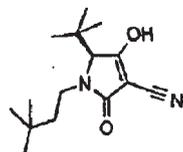
Éster metílico del ácido (S)-[(3-cloro-4-fluoro-bencil)-2-ciano-acetil]-amino]-3,3-dimetilbutírico



El intermedio 76 se sintetizó a partir del intermedio 75 y ácido cianoacético como se ha descrito para el intermedio 74, que es un jarabe de color amarillento. El intermedio 76 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,11 (s, 9H), 3,23 (d, J = 17,88 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 17,88 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,60 (d, J = 17,86 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,17 (d, J = 17,86 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H); y ¹⁹F RMN (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm)- 115,81 (s, 1F).

Intermedio 77

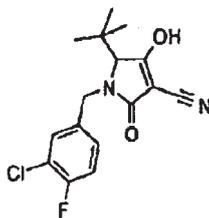
(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



El intermedio 74 (4,79 mmol) se disolvió en THF (22 ml) y se enfrió a 0 °C, se añadió cuidadosamente terc-butóxido potásico (16,2 mmol) durante 30 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, después se neutralizó con HCl 1 N a pH = 2-3 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera dos veces (cada una 25 ml), la fase acuosa combinada se extrajo dos veces con acetato de etilo (25 ml); la fase orgánica se combinó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad, se añadió éter de petróleo (20 ml), se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió y se filtró para obtener el intermedio 77 (82%, e.e.>98%), que era un sólido de color blanco. El intermedio 77 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 0,86 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 1,18 (td, J = 5,09 Hz y J = 123,30 Hz, 1H), 1,53 (td, J = 4,63 Hz, y J = 12,37 Hz, 1H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), MS (ESI, EI⁺: m/z = 265 (MH⁺)).

Intermedio 78

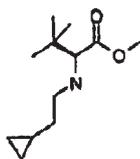
(S)-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-5-terc-butil-4-hidroxi-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



El intermedio 78 se sintetizó a partir del intermedio 76 como se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 78 era un jarabe de color anaranjado. El intermedio 78 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,04 (s, 0H), 3,55 (s, 1H), 4,32 (d, J = 16,07 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 16,07 Hz, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H); ¹⁹F RMN (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm)-116,93 (s, 1F); y MS (ESI, EI⁺) m/z = 323 (MH⁺)

Intermedio 79

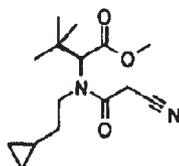
Éster metílico del ácido (S)-2-(2-ciclopropil-etilamino)-3,3-dimetil-butírico



5 El intermedio 79 se sintetizó a partir de 3,3-dimetilbutiraldehído (Fluka) y 2-ciclopropil-etilamina como se ha descrito para el intermedio 73. El intermedio 79 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,02-0,09 (m, 2H), 0,37-0,46 (m, 2H), 0,63-0,73 (m, 1H), 0,97 (s, 9H), 1,30-1,47 (2, 2H), 2,47-2,53 (m, 1H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 3,72 (s, 3H).

Intermedio 80

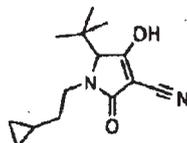
10 Éster metílico del ácido (S)-2-[(2-ciano-acetii)-(2-ciclopropil-etilamino)-3,3-dimetil-butírico



15 El intermedio 80 se sintetizó a partir del intermedio 79 y ácido cianoacético como se ha descrito para el intermedio 80. El intermedio 80 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,06-0,19 (m, 2H), 0,51-0,55 (m, 2H), 0,62-0,71 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 1,44-1,53 (m, 9H), 1,44-1,53 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,74 (s, 1H).

Intermedio 81

20 5-terc-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo

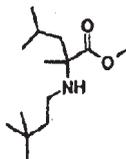


25 El intermedio 81 se sintetizó a partir del intermedio 80 como se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 81 era un sólido de color blanco. El intermedio 81 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,02-0,09, (m, 2H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,47-0,59 (m, 1H), 0,98 (s, 9H), 1,25-1,36 (m 1H), 1,42-1,53 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 6,17 (s a, 1H) y MS (ESI, EI^+) m/z = 249 (MH^+).

30

Intermedio 82

Éster metílico del ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-2,4-dimetil-pentanoico



35

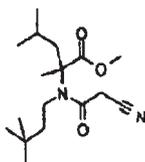
40 A una solución de clorhidrato de éster metílico de DL- α -metilleucina (11 mmol) y 3,3-dimetilbutiraldehído (12,1 mmol, Aldrich) en metanol anhidro (2 ml) se le añadieron trietilamina (11 mmol) y cianoborohidruro sódico (11 mmol). Después de agitar, se añadió ácido acético (22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Después, una parte de la mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el intermedio 82, que era un jarabe

incoloro. El intermedio 82 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,86 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,89 (d, $J = 6,16$ Hz, 3H), 1,29-1,37 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,40-1,48 (m, 1H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 1H), 2,2 (s, 1H), 2,34 (td, $J = 5,10$ Hz y $J = 10,66$ Hz, 1H), 2,56 (td, $J = 5,10$ Hz y $J = 10,60$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H); y MS (ESI, EI^+) $m/z = 244$ (MH^+).

5

Intermedio 83

Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-3,3-dimetil-butil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico



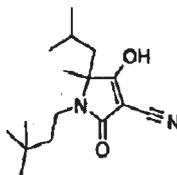
10

El intermedio 83 se sintetizó a partir del intermedio 82 y ácido cianoacético como se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 83 era un sólido de color blanco. El intermedio 83 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,92 (d, $J = 3,34$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 3,34$ Hz, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,15-1,54 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,60-1,71 (m, 2H), 1,76 (dd, $J = 4,63$ Hz y $J = 13,90$ Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 6,04$ Hz y $J = 13,90$ Hz, 1H), 3,27-3,41 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,69 (s, 3H).

15

Intermedio 84

20 5-isobutil-1-(3,3-dimetio-butil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo

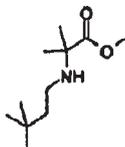


25

El intermedio 84 se sintetizó a partir del intermedio 83 como se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 84 era un sólido de color amarillo pálido. El intermedio 84 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,84 (t, $J = 6,83$ Hz, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,68-1,80 (m, 2H), 3,01 (td, $J = 4,57$ Hz y $J = 12,93$ Hz, 1H), 3,41 (td, $J = 4,57$ Hz y $J = 12,93$ Hz, 1H), 6,76 (s a, 1H); y MS (ESI, EI^+) $m/z = 279$ (MH^+).

30 Intermedio 85

Éster metílico del ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-2-metil-propiónico



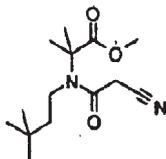
35

El intermedio 85 se sintetizó a partir de clorhidrato de éster metílico del ácido 2-amino-2-metil-propiónico (6,5 mmol) y 3,3-dimetilbutiraldehído (7,1 mmol, Fluka) como se ha descrito para el intermedio 82. El intermedio 85 era un aceite incoloro. El intermedio 85 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,90 (2, 9H), 1,34 (s, 6H), 1,37-1,41 (m, 2H), 2,2 (s, 1H), 2,43-2,48 (m, 2H), 3,72 (s, 3H).

40

Intermedio 86

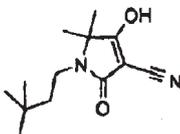
Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-2-metil-propiónico



5 El intermedio 86 se sintetizó a partir del intermedio 85 y ácido cianoacético como se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 86 era un jarabe incoloro. El intermedio 86 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,99 (s, 9H), 1,51 (s, 6H), 1,54-1,58 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,7 (s, 3H).

Intermedio 87

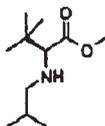
10 1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-5,5-dimetil-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



15 El intermedio 87 se sintetizó a partir del intermedio 86 como se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 87 era un sólido de color amarillo pálido. El intermedio 87 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,29 (s, 6H), 1,52-1,56 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 2H), 8; 47 (s a, 1H); y MS (ESI, EI^+) m/z = 237 (MH^+).

Intermedio 88

20 Éster metílico del ácido (S)-2-isobutilamino-3,3-dimetil-butírico

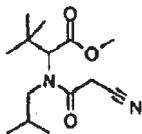


25 Una solución de butanoato de metil-2-amino-3,3-dimetilo (4,82 mmol, Bionet) e isobutilaldehído (4,82, mmol, Alfa Aesar) en metanol anhidro (2 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se trató con ácido acético (9,64 mmol). Después de 1 h en agitación a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro sódico (7,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante cuatro días, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida.

30 El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el intermedio 88, que era un aceite de color amarillo. El intermedio 88 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 0,83 (t, J = 7,05 Hz, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,59 (sept, J = 6,68 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 6,72 Hz, 0,5H), 2,08 (d, J = 6,72 Hz, 0,5H), 2,26 (d, J = 6,94 Hz, 0,5H), 2,29 (d, J = 6,94 Hz, 0,5H), 2,78 (s, 1H), 3,62 (s, 3H).

35 Intermedio 89

Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-isobutil-amino]-3,3-dimetil-butírico



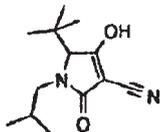
40 El intermedio 89 se sintetizó a partir del intermedio 88 y ácido cianoacético como se ha descrito para el intermedio 74, que era un sólido de color naranja. El intermedio 89 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 0,86 (d, J = 6,61 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,61 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 1,91-1,98 (m,

1H), 3,02 (dd, J = 5,38 Hz y J = 15,14 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 9,30 Hz y J = 15,23 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,71 (s a, 1H), 3,89 (d, J = 18,63 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 18,79 Hz, 1H); y MS (ESI, EI⁺) m/z = 291 (MNa⁺).

Intermedio 90

5

1-isobutil-5-terc-butil-4-hidroxi-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo

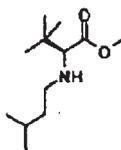


10 El intermedio 90 se sintetizó a partir del intermedio 89 como se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 90 era un sólido de color beige. El intermedio 90 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 0,63 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 5,31 Hz y J = 14,07 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 10 Hz y J = 14,01 Hz, 1H), 3,72 (s, 1H); y MS (ESI, EI⁺) m/z = 237 (MH⁺).

15

Intermedio 91

Éster metílico del ácido (S)-2-(3-metil-butilamino)-3,3-dimetil-butírico



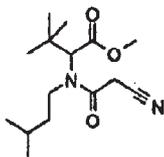
20

El intermedio 91 se sintetizó a partir de butanoato de metil-2-amino-3,3-dimetilo (4,82 mmol, Bionet) e isovaleraldehído (4,82 mmol, Aldrich) como se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 91 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 0,82 (d, J = 3,28 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 3,28 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 1,23-1,28 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 1H), 2,25-2,32 (m, 1H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,8 (s, 1H), 3,62 (s, 3H).

25

Intermedio 92

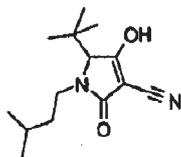
30 Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3-metil-butil)-amino]-3,3-dimetil-butírico



35 El intermedio 92 se sintetizó a partir del intermedio 91 y ácido cianoacético como se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 92 era un sólido de color amarillo. El intermedio 92 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 0,85, (d, J = 2,44 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 2,44 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,18-1,28 (m, 1H), 1,44-1,60 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 4,04 (d, J = 18,94 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 18,94 Hz, 1H), 4,19 (s a, 1H), y MS (ESI, EI⁺) m/z = 283 (MH⁺).

40 Intermedio 93

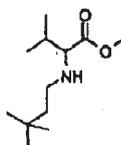
5-terc-butil-1-(3-metil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



5 El intermedio 93 se sintetizó a partir del intermedio 92 como se ha descrito para el intermedio 77 El intermedio 93 era un sólido de color beige. El intermedio 93 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,84 (d, J = 6,43 Hz, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,34-1,48 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3-70 (s, 1H); y MS (ESI, EI^+) m/z = 251 (MH^+).

Intermedio 94

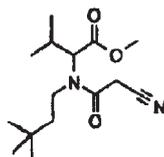
10 Éster metílico del ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-3-metil-butírico



15 Se trituraron clorhidrato de éster metílico de DL-valina (5,96 mmol, Alfa Aesar), 3,3-dimetilbutíraldehído (5,96 mmol, Fluka) y trietilamina (5,96 mmol) en un mortero durante 15 minutos. Se añadieron borohidruro sódico (5,96 mmol) y APTS (1,79 mmol) y la mezcla de reacción se trituró de nuevo durante 10 minutos. La reacción se neutralizó con NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el intermedio 94, que era un aceite incoloro. El intermedio 94 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,83 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,86 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 1,2-1,28 (m, 1H), 1,30-1,38 (m, 1H), 1,76 (octeto, J = 6,76 Hz, 1H), 2,29 (td, J = 5,43 Hz y J = 10,73 Hz, 1H), 2,48 (td, J = 5,43 Hz y J = 10,73 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 6,48 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H).

Intermedio 95

25 Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-3-metil-butírico



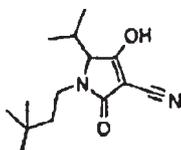
30 El intermedio 95 se sintetizó a partir del intermedio 94 y ácido cianoacético como se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 95 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,78 (d, J = 6,88 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,58 Hz, 3H), 1,24-1,32 (m, 1H), 1,41-1,54 (m, 1H),

2,20-2,30 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 4,11 (d, J

35 = 2,98 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 10,08 Hz, 1H); y MS (ESI, EI^+) m/z = 283 (MH^+).

Intermedio 96

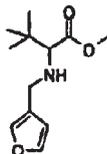
40 1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-5-isopropil-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



El intermedio 96 se sintetizó a partir del intermedio 95 como se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 96 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400, MHz) δ (ppm) 0,83 (d, J = 7,01 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,95 (d, J = 7,01 Hz, 3H), 1,18-1,27 (m, 1H), 1,41-1,49 (m, 1H), 2,17 (heptuplete desdoblado, J = 2,64 Hz y J = 7,01 Hz, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 4,02 (d, J = 2,64 Hz, 1H); y MS (ESI, EI^+) m/z = 251 (MH^+).

Intermedio 97

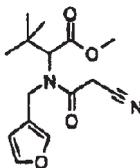
10 Éster metílico del ácido 2-[(furan-3-ilmetil)-amino]-3,3-dimetil-butírico



15 El intermedio 97 se sintetizó a partir de butanoato de metil-2-amino-3,3-dimetilo (4,82 mmol, Bionet) y 3-furaldehído (4,82 mmol, Aldrich) como se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 97 era un aceite de color amarillo. El intermedio 97 se caracterizó por los siguientes datos electroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,87 (s, 9H), 2,13 (s a, 1H), 2,82 (s, 1H), 3,32 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 6,39 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

20 Intermedio 98

Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-furan-3-ilmetil-amino]-3,3-dimetil-butírico

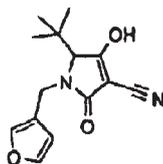


25 El intermedio 98 se sintetizó a partir del intermedio 23 y ácido cianoacético como se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 98 era un aceite de color pardo. El intermedio 98 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1,02 (s, 9H), 3,48 (s, 3H), 3,95 (d, J = 19 Hz, 1H), 4 (s a, 1H), 4,03 (d, J = 19 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,26 Hz, 1H), 4,60 (d, J =

30 17,26 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62-7,63 (m, 1H); y MS (ESI, EI^+) M/Z = 315 (MH^+).

Intermedio 99

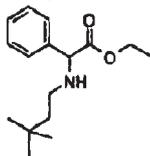
35 1-furan-3-ilmetil-4-hidroxi-2-oxo-5-isopropil-1, 5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



40 El intermedio 99 se sintetizó a partir del intermedio 98 como se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 99 era un sólido de color pardo. El intermedio 99 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 3,45 (s, 1H), 4,02 (d, J = 15,53 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 15,53 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 9,24 (s a, 1H); y MS (ESI, EI^+) m/z; = 261 (MH^+).

Intermedio 100

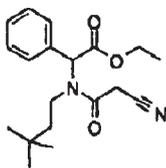
45 Éster etílico del ácido (3,3-dimetil-butilamino)-fenil-acético



5 El intermedio 100 se sintetizó a partir de clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de etilo (4,64 mmol, Interchim) y 3,3-dimetilbutiraldehído (4,64 mmol, Fluka) como se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 100 era un aceite incoloro. El intermedio 100 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,82 (s, 9H), 1,10 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 8,11 Hz, 2H), 2,27 (s a, 1H), 2,37-2,49 (m, 2H), 3,99-4,13 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H); y MS (ESI, EI^+) m/z = 286 (MNa^+).

10 Intermedio 101

Éster metílico del ácido [(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-fenil-acético

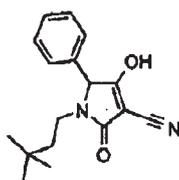


15 El intermedio 101 se sintetizó a partir del intermedio 100 y ácido cianoacético como se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 101 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,64 (s, 9H), 0,92 (td, J = 4,77 Hz y J = 12,96 Hz, 1H), 1,15 (t, J = 7,13 Hz, 3H), 1,32 (td, J = 4,97 Hz y J = 12,96 Hz, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 4,09 (d,

20 J = 18,99 Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 2H), 4,26 (d, J = 18,99 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H) y MS (ESI, EI^+) m/z 353 (MNa^+).

25 Intermedio 102

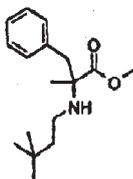
1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1, 5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



30 El intermedio 102 se sintetizó a partir del intermedio 101 como se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 102 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,74 (s, 9H), 1,06-1,16 (m, 1H), 1,29-1,38 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 1H), 3,46-3,53 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 9,62 (s a, 1H) y MS (ESI, EI^+) m/z = 285 (MH^+).

35 Intermedio 103

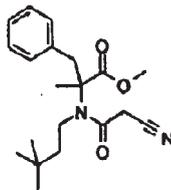
Éster metílico del ácido 2-(3, 3-dimetil-butilamino)-2-metil-3-fenil-propiónico



El intermedio 103 se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 2-amino-2-metil-3-fenil-propiónico y 3,3-dimetilbutiraldehído (Fluka) como se ha descrito para el intermedio 82. El intermedio 103 era un aceite incoloro. El intermedio 103 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (400 MHz) δ (ppm) 0,90 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,29-1,36 (m, 1H), 1,39-1,47 (m, 1H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 3H).

Intermedio 104

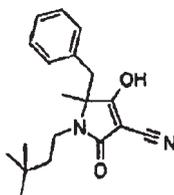
10 Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-2-metil-3-fenil-propiónico



15 El intermedio 104 se sintetizó a partir del intermedio 103 como se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 104 era un jarabe de color amarillento. El intermedio 104 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,78 (s, 9H), 1,02 (td, $J = 4,44$ Hz y $J = 13,45$ Hz, 1H), 1,30 (td, $J = 4,54$ Hz y $J = 13,50$ Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,97 (d, $J = 13,60$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,74 (d, $J = 13,30$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,09 (d, $J = 7,24$ Hz, 2H), 7,27-7,33 (m, 3H).

20 Intermedio 105

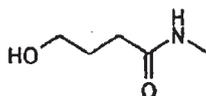
5-bencil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



25 El intermedio 105 se sintetizó a partir del intermedio 104 como se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 105 era un sólido de color amarillo pálido. El intermedio 105 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,94 (s, 9H), 1,25-1,36 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,79 (td, $J = 4,59$ Hz y $J = 12,80$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 14,14$ Hz, 1H), 2,99 (td, $J = 4,39$ Hz y $J = 13,17$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J = 14,14$ Hz, 1H), 3,56 (td, $J = 4,39$ Hz y $J = 13,18$ Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 7,04-7,06 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), y MS (ESI, EI^+) $m/z = 313$ (MH^+).

Intermedio 106

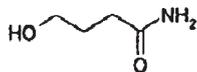
35 4-hidroxi-N-metil-butiramida



40 Se agitaron γ -butirolactona (0,013 mol, Aldrich) y metilamina 2 M en metanol (0,66 mol) a 60 °C en un tubo de MPS cerrado herméticamente durante 5 días. Después, la mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el intermedio 106 que era un aceite incoloro. El intermedio 106 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1,6 (quintuplete, $J = 7,01$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 7,54$ Hz, 2H), 2,53 (d, $J = 4,65$ Hz, 3H), 3,34 (c, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,44 (t, $J = 5,16$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H).

45 Intermedio 107

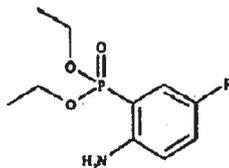
4-hidroxi-butiramida



5 La γ -butirolactona (0,013 mol, Aldrich) se puso en metanol y la mezcla de reacción se saturó con gas amoníaco. Esta mezcla se agitó a 60 °C en un tubo de MPS cerrado herméticamente durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se evaporó y se lavó con acetato de etilo caliente. Esta solución caliente se filtró y se enfrió a 0 °C. El sólido de color blanco se filtró y se secó al vacío para proporcionar el intermedio 107, que era un sólido de color blanco. El intermedio 107 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1,60 (quituplete, $J = 6,91$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,47$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 6,30$ Hz, 2H), 4,43 (t, $J = 5,14$ Hz, 1H), 6,68 (s a, 1H), 7,22 (s a, 1H).

Intermedio 108

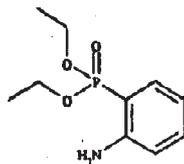
15 Éster dietílico del ácido 2-amino-5-fluoro-fosfónico



20 A una solución agitada de 2-bromo-4-fluoranilina (0,53 mmol, Alfa Aesar) en acetonitrilo (1,3 ml) se le añadió trietilfosfito (0,74 mmol) y después nitrógeno burbujeando, acetato de paladio (II) (0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó por irradiación de microondas a 160 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermedio 108, que era un sólido de color beige. El intermedio 108 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,32-1,26 (t, $J = 7,00$ Hz, 6H), 4,08-4,20 (m, 4H), 5,00 (s a, 2H), 6,59-6,64 (td, $J = 4,11$ Hz y $J = 4,44$ Hz, 1H), 6,98-7,03 (td, $J = 2,94$ Hz y $J = 4,50$ Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H).

Intermedio 109

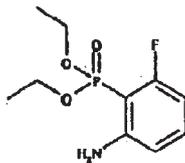
30 Éster dietílico del ácido 2-amino-fosfónico



35 El intermedio 109 se sintetizó a partir de 2-yodoanilina (Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 108. El intermedio 109 era un sólido de color beige. El intermedio 109 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 - MHz) δ (ppm) 1,32-1,36 (t, $J = 7,00$ Hz, 6H), 4,08-4,20 (t, $J = 6,93$ Hz, 4H), 5,18 (s a, 2H), 6,63-6,71 (m, 2H), 7,25-7,28 (t, $J = 7,55$ Hz, 1H), 7,42-7,47 (dd, $J = 7,55$ Hz, y $J = 6,29$ Hz, 1H).

Intermedio 110

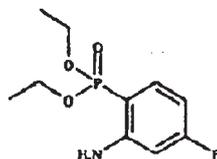
Éster dietílico del ácido 2-amino-6-fluoro-fosfónico



El intermedio 110 se sintetizó a partir de 2-bromo-3-fluoro-anilina (Fluorochem) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 108. El intermedio 110 era un sólido de color beige. El intermedio 110 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,30-1,35 (t, $J = 7,00$ Hz, 6H), 4,00-4,10 (c, $J = 7,00$ Hz, 2H), 4,09-4,18 (c, $J = 6,67$ Hz, 2H), 5,30 (s a, 2H), 6,30-6,35 (m, 1H), 6,39-6,44 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), ^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz) δ (ppm) -102,35 (s, 1F). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 17,41 (m, 1P).

Intermedio 111

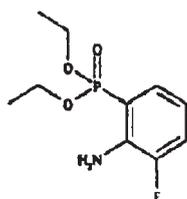
Éster dietílico del ácido 2-amino-4-fluoro-fosfónico



El intermedio 111 se sintetizó a partir de 2-bromo-5-fluoro-anilina (Alfa Aesar) siguiendo el procedimiento cómo se ha descrito para el intermedio 108. El intermedio 111 era un sólido de color beige. El intermedio 11 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,31-1,36 (t, $J = 6,67$ Hz, 6H), 4,00-4,09 (c, $J = 6,67$ Hz, 2H), 4,09-4,18 (c, $J = 6,67$ Hz, 2H), 5,33 (s a, 2H), 6,30-6,35 (m, 1H), 6,39-6,44 (t, $J = 8,23$, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz) δ (ppm) -105,95 (s, 1F) ^{31}P RMN (162 MHz) δ (ppm) 20,45 (m, 1P).

Intermedio 112

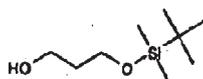
Éster dietílico del ácido 2-amino-3-fluoro-fosfónico



El intermedio 112 se sintetizó a partir de 2-bromo-6-fluoro-anilina (Alfa Aesar) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 108. El intermedio 112 era un sólido de color beige. El intermedio 112 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,31-1,36 (t, $J = 6,67$ Hz, 6H), 4,00-4,09 (c, $J = 6,67$ Hz, 2H), 4,09-4,18 (c, $J = 6,67$ Hz, 2H), 5,27 (s a, 2H), 6,60-6,66 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 19,39 (s, 0,5P), 19,46 (s, 0,5P).

Intermedio 113

3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)propan-1-ol

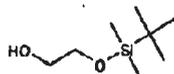


Una solución de cloruro de cloruro de terc-butildimetilo (0,01 mol, Aldrich) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1,3-propandiol (0,1 mol, Aldrich) y piridina (0,1 mol), en diclorometano (13 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C . Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después, la mezcla se evaporó y se extrajo con éter de petróleo. Las capas de éter de petróleo combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 113, que

era un aceite incoloro. El intermedio 113 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,01 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,58 (quintuplete, $J = 6,30$ Hz, 2H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 6,29$ Hz, 2H), 4,31 (t, $J = 5,12$ Hz, 1H).

5 Intermedio 114

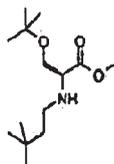
2-(terc-butil-dimetil-silanilo)etanol



10 El intermedio 114 se sintetizó a partir de etilenglicol (0,1 mol, Aldrich) y cloruro de terc-butildimetilsililo (0,01 mol, Aldrich) como se ha descrito para el intermedio 113. El intermedio 114 era un aceite incoloro. El intermedio 114 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,02 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 3,40 (c, $J = 5,64$ Hz, 2H), 3,56 (t, $J = 5,64$ Hz, 2H), 4,49 (t, $J = 5,64$ Hz, 1H).

15 Intermedio 115

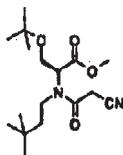
Éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxi-2-(3,3-dimetilbutilamino)-propiónico



20 El intermedio 115 se sintetizó a partir de clorhidrato de éster metílico de O-tBu-L-serina (4,72 mmol, Iris Biotech) y 3,3-dimetilbutiraldehído (4,63 mmol, Fluka) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 115 era un aceite incoloro. El intermedio 115 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,84 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 1,28 (td, $J = 5,61$ Hz y $J = 10,70$ Hz, 2H), 1,72 (s a, 1H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,48-2,55 (m, 1H), 3,29 (s a, 1H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,61 (s, 3H).

Intermedio 116

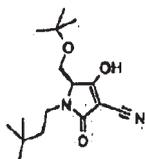
30 Éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxi-2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetilbutilamino)-propiónico



35 El intermedio 116 se sintetizó a partir del intermedio 115 y ácido cianoacético siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 116 era un aceite incoloro. El intermedio 116 se caracterizó por los siguientes datos electroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,18 (s, 9H), 1,60-1,65 (m, 2H), 3,51 (d, $J = 3,51$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,79 (3,85 (dd, $J = 3,71$ Hz y $J = 10,06$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 9,18$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 3,65$ Hz y $J = 8,30$ Hz, 1H). MS (ESI, EI+) $m/z = 349$ (MNa+).

40 Intermedio 117

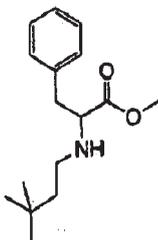
(S)-5-terc-butoximetil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



5 El intermedio 117 se sintetizó a partir del intermedio 115 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 120. El intermedio 117 era un sólido de color blanco. El intermedio 117 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,38 (td, J = 5,50 Hz y J = 12 Hz, 1H), 1,48 (td, J = 4,75 Hz y J = 12,24 Hz, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,59 (t, J = 8,25 Hz, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,13 (t, J = 6,90 Hz, 1H). MS (ESI, EI+) m/z = 295 (MH $^+$).

10 Intermedio 118

Éster metílico de 2-(3,3-dimetil-butilamino)-3-fenil-propiónico

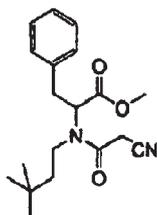


15 El intermedio 118 se sintetizó a partir de clorhidrato de éster metílico de D-L-fenilalanina (4:63 mmol, Alfa Aesar) y 3,3-dimetilbutiraldehído (4,63 mmol, Fluka) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 91. El intermedio 118 era un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 1,29-1,44 (m, 2H), 2,46 (td, J = 5,35 Hz y J = 10,96 Hz, 1H), 2,59 (td, J = 5,35 Hz y J = 10,85 Hz, 1H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,54 (t, J = 6,99 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H). MS (ESI, EI+) m/z = 264 (MH $^+$).

20

Intermedio 119

Éster metílico del ácido 2-[cianocarbonil-(3,3-dimetil-butil)-amino]-3-fenil-propiónico

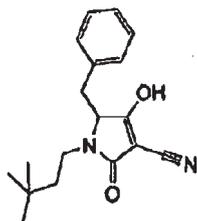


25

30 El intermedio 119 se sintetizó a partir del intermedio 118 y ácido cianoacético siguiendo el procedimiento cómo se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 119 era un aceite incoloro. El intermedio 119 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,79 (s, 9H), 1,11 (td, J = 5,02 Hz y J = 13,22 Hz, 1H), 1,20-1,28 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,97-3,06 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,06 (dd, J = 5,13 Hz y J = 10,27 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H). MS (ESI, EI) m/z = 331 (MH $^+$).

35 Intermedio 120

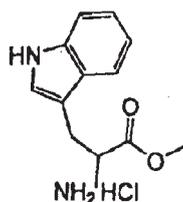
5-bencil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



5 El intermedio 119 (1,5 mmol) y carbonato de cesio (1,66 mmol) en etanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se acidificó a pH = 1 con HCl 1 N y se añadió acetato de etilo antes del lavado con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 120, que era un sólido de color blando. El intermedio 120 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,80 (s, 9H), 1,74 (td, J = 5,63 Hz y J = 11,67 Hz, 1H), 1,31 (td, J = 4,65 Hz y J = 12,55 Hz, 1H), 2,75-2,83 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 5,33 Hz y J = 14,42 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 4,10 Hz y J = 14,42 Hz, 1H), 3,53-3,61 (m, 1H), 4,37 (t, J = 4,68 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H). MS (ESI, EI+) m/z = 299 (MH $^+$).

Intermedio 121

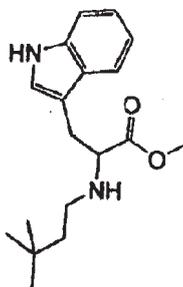
15 Clorhidrato de éster metílico de triptófano



20 A una solución agitada de cloruro de acetilo (17,1 mmol, Fluka) en MeOH (25 ml) a 0 °C se le añadió D,L-Triptófano (4,89 mmol, Alfa Aesar). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a 50 °C durante 6 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se secó al vacío para proporcionar el intermedio 121, que era un sólido de color rosa-blanco. El intermedio 121 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 3,25-3,35 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 6,97-7,01 (t, J = 7,19 Hz, 1H), 7,06-7,09 (t, J = 7,19 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

25 Intermedio 122

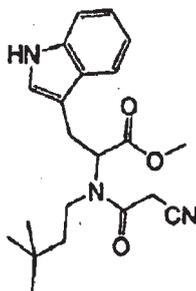
Éster metílico del ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-3-(1H-indol-3-il)-propiónico



30 El intermedio 122 se sintetizó a partir del intermedio 121 (2,35 mmol) y 3,3-dimetilbutiraldehído (2,35 mmol, Fluka) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 122 era un aceite incoloro. El intermedio 122 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,86 (s, 9H), 1,32-1,40 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,57-2,65 (m, 1H), 3,15-3,18 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,64-3,67 (m, 1H), 7,07 (s a, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 8,04 (s a, 1H). MS (ESI, EI+) m/z = 303 (MH $^+$).

Intermedio 123

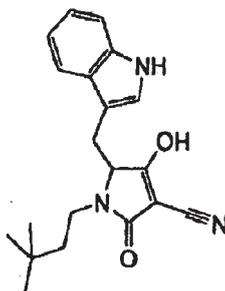
Éster metílico del ácido 2-[(cianocarbonil-(3,3-dimetil-butilamino)-3-(1H-indol-3-il)-propiónico



5 El intermedio 123 se sintetizó a partir del intermedio 122 y ácido cianoacético siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 123 era un sólido de color blanco. El intermedio 123 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,66 (s, 9H), 0,98 (td, J = 5,02 Hz y J = 13,25 Hz, 1H), 1,14 (td, J = 4,60 Hz y J = 13,25 Hz, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,55 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,30 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H). MS (ESI, EI+) m/z = 370 (MH^+).

Intermedio 124

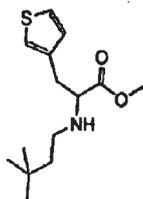
15 1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-5-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



20 El intermedio 124 se sintetizó a partir del intermedio 123 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 120. El intermedio 124 era un sólido de color blanco azul. El intermedio 124 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 0,74 (s, 9H), 1,11-1,18 (m, 1H), 1,25-1,32 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 4,49 Hz y J = 15,41 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 3,26 Hz y J = 15,41 Hz, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 4,40-4,42 (m, 1H), 6,97 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,04 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H). MS (ESI, EI+) m/z = 338 (MH^+).

Intermedio 125

Éster metílico del ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-3-tiofen-3-il-propiónico

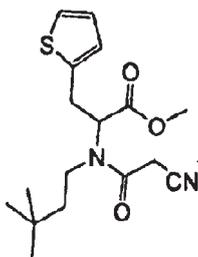


30 El intermedio 125 se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 2-amino-3-tiofen-2-il-propiónico (2,70 mmol, sintetizado a partir de 3-(2-tienil-D-L-alanina siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121) y 3,3-dimetilbutilaldehído (2,35 mmol, Fluka) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 125 era un aceite incoloro. El intermedio 125 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H

RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,91 (s, 9H), 1,32-1,47 (m, 2H), 2,51 (td, $J = 5,36$ Hz y $J = 10,87$ Hz, 1H), 2,63 (td, $J = 5,41$ Hz y $J = 10,87$ Hz, 1H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 6,40$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H). MS (ESI, EI+) $m/z = 270,1$ (MH^+),

5 Intermedio 126

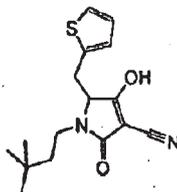
Éster metílico del ácido 2-[cianocarbonil-(3,3-dimetil-butil)-amino]-3-tiofen-2-il-propiónico



10 El intermedio 126 se sintetizó a partir del intermedio 125 y ácido cianoacético siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 126 era un aceite de color amarillo. El intermedio 126 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,84 (s, 9H), 1,22 (td, $J = 4,93$ Hz y $J = 13,35$ Hz, 1H), 1,37 (td, $J = 4,65$ Hz y $J = 13,09$ Hz, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,60-3,62 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4 (dd, $J = 6,14$ Hz y $J = 9,05$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 3,28$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 3,58$ Hz y $J = 5,04$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 5,04$ Hz, 1H). MS (ESI, EI+) $m/z = 337$ (MH^+).

15 Intermedio 127

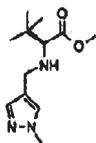
20 1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-5-tiofen-2-ilmetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



25 El intermedio 127 se sintetizó a partir del intermedio 126 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 120. El intermedio 127 era un aceite de color amarillo. El intermedio 127 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 0,86 (s, 9H), 1,26 (td, $J = 5,83$ Hz y $J = 11,14$ Hz, 1H), 1,40 (td, $J = 4,67$ Hz y $J = 12,24$ Hz, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 3,25 (dd, $J = 4,10$ Hz y $J = 15,61$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 4,10$ Hz y $J = 15,53$ Hz, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,28 (t, $J = 3,96$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), (dd, $J = 3,47$ Hz y $J = 5,08$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,08$ Hz, 1H). MS (ESI, EI+) $m/z = 305$ (MH^+).

30 Intermedio 128

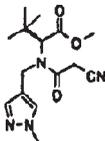
Éster metílico del ácido (S)-3,3-dimetil-2-[(1-metil-pirazol-4-ilmetil)-amino]butírico



35 El intermedio 128 se sintetizó a partir de butanoato de metil-2-amino-3,3-dimetilo (6,89 mmol, Fluka) y 1-metil-1H-pirazol-carboxaldehído (6,89 mmol, Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 128 era un aceite incoloro. El intermedio 128 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 0,87 (s, 9H), 2,83 (d, $J = 11,42$ Hz, 1H), 3,33-3,34 (m, 1H), 3,53 (d, $J = 13,45$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,49 (s, 1H). MS ESI, EI+) $m/z = 240$ (MH^+).

Intermedio 129

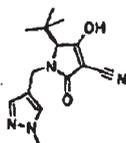
5 Éster metílico del ácido (S)-2-[2-ciano-acetil)-(1-metil-pirazol-4-ilmetil)-amino]-3,3-dimetil-butírico



10 El intermedio 129 se sintetizó del intermedio 128 y ácido cianoacético siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 129 era un aceite blanco. El intermedio 129 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,11 (s, 9H), 3,40 (d, J = 17,94 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 17,94 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,51 (d, J = 17,15 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 17,15 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,34 (s, 1H). MS (ESI, EI+) m/z = 307 (MH^+).

Intermedio 130

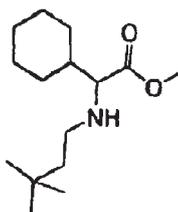
15 (S)-5-terc-butil-4-hidroxi-1-(1-metil-pirazol-4-ilmetil)-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



20 El intermedio 130 se sintetizó a partir del intermedio 129 siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 120. El intermedio 130 era un sólido de color blanco. El intermedio 130 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 3,3 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,81 (d, J = 11,53 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 15,41 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 15,46 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,53 (s, 1H). MS (ESI, EI+) m/z = 275 (MH^+).

25 Intermedio 131

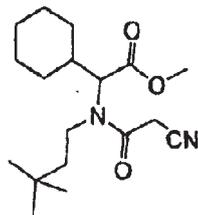
Éster metílico del ácido ciclohexil-(3,3-dimetil-butilamino)-acético



30 El intermedio 131 se sintetizó a partir de 1-metil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (6,89 mmol, sintetizado a partir de ácido D-L-amino-ciclohexil-acético siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121) y 3,3-dimetilbutiraldehído (3,36 mmol, Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 131 era un aceite incoloro. El intermedio 131 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 0,97-1,35 (m, 5H), 1,41-1,60 (m, 4H), 1,62-1,84 (m, 4H), 2,40 (td, J = 5,25 Hz y J = 10,96 Hz, 1H), 2,56 (td, J = 5,05 Hz y J = 10,96 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 6,04 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H). MS (ESI, EI+) m/z = 256 (MH^+).

40 Intermedio 132

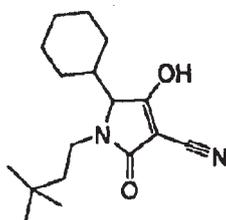
Éster metílico del ácido [cianocarbonil-(3,3-dimetil-butil)-amino]-ciclohexil-acético



5 El intermedio 132 se sintetizó a partir del intermedio 131 y ácido cianoacético siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 132 era un sólido de color blanco. El intermedio 132 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 4,52 (d, J = 10,31 Hz, 1H).

Intermedio 133

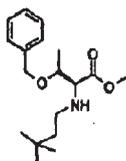
10 Ciclohexil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2, 5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



15 El intermedio 133 se sintetizó a partir del intermedio 132 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 120. El intermedio 133 era un sólido de color blanco. El intermedio 133 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 0,94-1,26 (m, 5H), 1,35-1,51 (m, 4H), 1,60-1,79 (m, 4H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,86 (d, J = 2,35 Hz, 1H). MS (ESI, EI^+) m/z = 291 (MH^+).

Intermedio 134

20 Éster metílico del ácido (S)-3-benciloxi-2-(3,3-dimetil-butilamino)-butírico

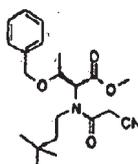


25 El intermedio 134 se sintetizó a partir de éster metílico de O-bencil-L-treonina (6,89 mmol, sintetizado de O-bencil-L-treonina siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121) y 3,3-dimetilbutiraldehído (6,89 mmol, Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 134 era un sólido de color beige. El intermedio 134 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,28 Hz, 3H), 1,34-1,48 (m, 2H), 2,44 (td, J = 5,58 Hz y J = 10,76 Hz, 1H), 2,66 (td, J = 5,52 Hz y J = 10,76 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,47 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H). MS (ESI, EI^+) m/z = 330 (MNa^+).

30

Intermedio 135

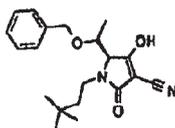
35 Éster metílico del ácido (S)-3-benciloxi-2-[cianocarbonil-(3,3-dimetil-butil)amino]-butírico



El intermedio 135 se sintetizó a partir del intermedio 134 y ácido cianoacético siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 135 era un aceite incoloro. El intermedio 135 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,83 (s, 9H), 1,32 (d, $J = 6,28$ Hz, 3H), 1,40-1,48 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 1H), 3,27-3,43 (m, 2H), 3,48 (d, $J = 3,32$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,92-3,94 (m, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H). MS (ESI, EI^+) $m/z = 296,99$ (MNa^+).

Intermedio 136

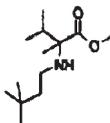
(S)-5-(1-benciloxi-etil)-1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



El intermedio 136 se sintetizó a partir del intermedio 135 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 120. El intermedio 136 era un sólido de color blanco. El intermedio 136 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 0,83 (s, 9H), 1,17 (d, $J = 6,51$ Hz, 3H), 1,21-1,28 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 2,98$ Hz, 1H), 4,46-4,58 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 5H).

Intermedio 137

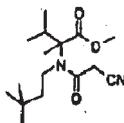
Éster metílico del ácido 2-(3,3-dimetilbutilamino)-2,3-dimetil-butírico



El intermedio 137 se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 2,2,3-trimetil-butírico (3,5 mmol, sintetizado a partir del ácido 2,2,3-trimetil-butírico siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121) y 3,3-dimetilbutiraldehído (3,5 mmol, Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 137 era un sólido de color beige y se usó justo cómo está en el siguiente paso.

Intermedio 138

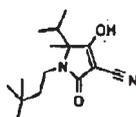
Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-2,3-dimetil-butírico



El intermedio 138 se sintetizó a partir del intermedio 137 y ácido cianoacético siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 138 era un sólido de color blanco. El intermedio 138 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,87 (d, $J = 6,82$ Hz, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,07 (d, $J = 6,82$ Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 1H), 2,70 (heptuplete, $J = 6,82$ Hz, 1H), 8,28-3,34 (m, 2H), 3,45 (d, $J = 17,66$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 17,66$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H).

Intermedio 139

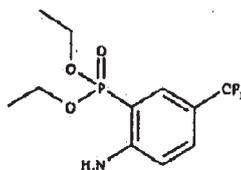
1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



El intermedio 139 se sintetizó a partir del intermedio 138 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 139 era un sólido de color amarillo pálido. El intermedio 139 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,74 (d, $J = 6,83$ Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), (d, $J = 6,83$ Hz, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,42-1,46 (m, 2H), 1,97 (heptuplete, $J = 6,82$ Hz, 1H), 3-3,07 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H). MS (ESI, EI+) $m/z = 265$ (MH $^+$).

Intermedio 140

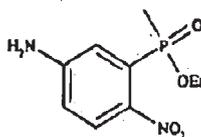
10 Éster dietílico del ácido (2-amino-5-trifluoro-fenil)-fosfónico



15 El intermedio 140 se sintetizó a partir de 4-amino-3-yodobenzotrifluoruro (Alfa Aesar) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 108. El intermedio 140 era un sólido de color beige. El intermedio 140 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1,19-1,23 (td, $J = 7,04$ Hz y $J = 2,04$ Hz, 6H), 3,94-4,05 (m, 4H), 6,56 (s, 2H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 18,65 (s, 1P). ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376 MHz) δ (ppm) -59,70 (s, 3F).

20 Intermedio 141

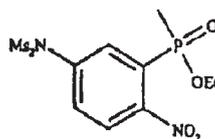
Éster etílico del ácido (5-amino-2-nitro-fenil)-metil-fosfónico



25 Se mezclaron 3-bromo-4-nitroanilina (2,1 mmol, Apollo), metilfosfonato de dietilo (2,56 mmol, Aldrich), acetato de paladio (0,21 mmol, Aldrich) y HCl (2 N, 4,2 mmol) en un recipiente para microondas en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a 160 °C durante 30 min. El acetonitrilo se evaporó. El residuo se solubilizó en EtOAc y se lavó con HCl 1 N acuoso. La fase acuosa (pH 8 con NaHCO_3) se lavó con EtOAc. Los productos orgánicos se lavaron con NaHCO_3 , se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 141, que era un aceite de color pardo. El intermedio 141 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1,18-1,21 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H), 1,78-1,82 (d, $J = 15,47$ Hz, 3H), 3,78-3,99 (m, 2H), 6,71 (d, $J = 8,89$ Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 7,19-7,23 (d, $J = 14,31$ Hz, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 39,19 (s, 1P).

35 Intermedio 142

Éster etílico del ácido (5-dimetansulfonamil-2-nitro-fenil)-metil-fosfónico

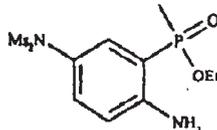


40 A una solución del intermedio 141 (1,28 mmol) en DCM (11 ml) A 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,95 mmol, Fluka) y diisopropiletilamina (3,1 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió HCl (1 N, 10 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre Na_2CO_3 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 142, que era una espuma de color amarillo. El intermedio 142 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,28-1,33 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H), 2,00 (d, $J = 15,90$ Hz, 3H), 3,45 (s, 6H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 7,67-7,70 (d, $J = 8,68$ Hz, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 8,16-8,19 (d, $J = 12,53$ Hz, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 36,73 (s, 1P).

Intermedio 143

Éster etílico del ácido (2-amino-5-dimetansulfonamil-fenil)metil-fosfínico

5



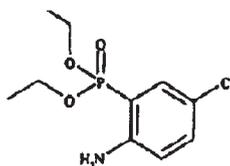
El intermedio 142 se hidrogenó en etanol usando un dispositivo H-Cube® (nanotecnología Thales). El intermedio 143 era un sólido de color blanco. El intermedio 143 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 371$ (MH^+).

10

Intermedio 144

Éster dietílico del ácido (2-amino-5-cloro-fenil)-fosfónico

15



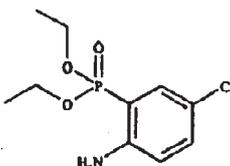
El intermedio 144 se sintetizó a partir de 4-cloro-3-yodoanilina (Apollo) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 108. El intermedio 144 era un sólido de color beige. El intermedio 144 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: 1H RMN ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 1,25-1,28 (t, $J = 7,10$ Hz, 6H), 3,95-4,12 (m, 4H), 5,11 (s a, 2H), 6,50-6,54 (t, $J = 8,01$ Hz, 1H), 7,11-7,14 (dd, $J = 2,72$ Hz y $J = 8,23$ Hz, 1H), 7,29-7,34 (dd, $J = 2,70$ Hz y $J = 14,95$ Hz, 1H). ^{31}P RMN ($DMSO-d_6$, 162 MHz) δ (ppm) 18,65 (s, 1P).

20

Intermedio 145

Éster dietílico del ácido (2-amino-5-cloro-fenil)-fosfónico

25



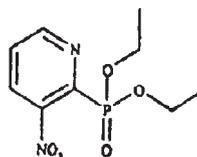
30

El intermedio 145 se sintetizó a partir de 4-amino-3-yodo-benzonitrilo (Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 108. El intermedio 145 era un sólido de color amarillo. El intermedio 145 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1,33-1,38 (t, $J = 7,41$ Hz, 6H), 4,13-4,21 (m, 4H), 5,82 (s a, 2H), 6,63-6,66 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 8,48$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 14,95$ Hz, 1H). ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ (ppm) 17,67 (s, 1P).

35

Intermedio 146

Éster dietílico del ácido (3-nitro-piridin-2-il)-fosfónico



40

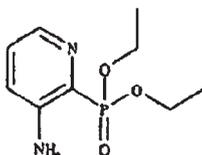
El intermedio 146 se sintetizó a partir de 2-bromo-3-nitropiridina (Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha

descrito para el intermedio 108. El intermedio 146 era un sólido de color beige y se usó justo como está en el siguiente paso.

Intermedio 147

5

Éster dietílico del ácido (3-amino-piridin-2-il)-fosfónico

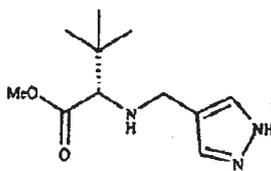


10 El intermedio 147 se sintetizó a partir del intermedio 146 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 143. El intermedio 147 era un aceite de color pardo. El intermedio 147 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,32-1,36 (t, $J = 7,22$ Hz, 6H), 4,11-4,25 (m, 4H), 5,37 (s a, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 4,24$ Hz, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 13,83 (s, 1P).

15

Intermedio 148

Éster metílico del ácido (S)-3,3-dimetil-2-[(1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]butírico



20

El intermedio 148 se sintetizó a partir de butanoato de (S)-metil-2-amino-3,3-dimetilo (6,86 mmol, Bionet) y 1H-pirazol-4-carboxaldehído (6,86 mmol, Biofone) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 148 era un aceite incoloro. El intermedio 148 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 226$ (MH^+).

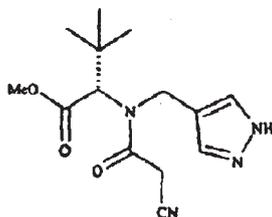
25

\

Intermedio 149

30

Éster metílico del ácido (S)-2-[(2-ciano-acetil)-(1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-3,3-dimetil-butírico

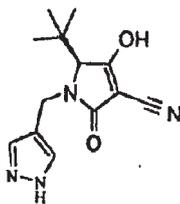


35 El intermedio 149 se sintetizó a partir del intermedio 148 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 149 era un aceite incoloro. El intermedio 149 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 293$ (MH^+).

Intermedio 150

40

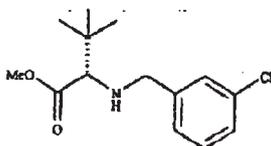
(S)-5-terc-butil-4-hidroxi-2-oxo-1-(1H-pirazol-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



5 El intermedio 150 se sintetizó a partir del intermedio 149 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 150 era un sólido de color blanco. El intermedio 150 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 3,29 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,73 (s, 1H). MS (ESI, EI $^+$) m/z = 261 (MH $^+$).

Intermedio 151

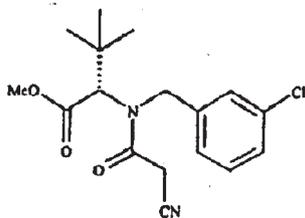
10 Éster metílico del ácido (S)-3,3-dimetil-2-[(3-cloro-bencil)-amino]butírico



15 El intermedio 151 se sintetizó a partir de butanoato de metil-2-amino-3,3-dimetilo (6,86 mmol, Bionet) y 3-cloro-benzaldehído (6,86 mmol, Alfa Aesar) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 151 era un aceite incoloro. El intermedio 151 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI $^+$) m/z 270 (MH $^+$).

Intermedio 152

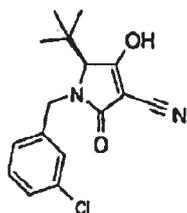
20 Éster metílico del ácido (S)-2-[2-ciano-acetil)-(3-cloro-bencil)-amino]-3,3-dimetil-butírico.



25 El intermedio 152 se sintetizó a partir del intermedio 151 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 151 era un aceite incoloro. El intermedio 152 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI $^+$) m/z = 337 (MH $^+$)

Intermedio 153

30 (S)-5-terc-butil-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-cloro-benzaldehído)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



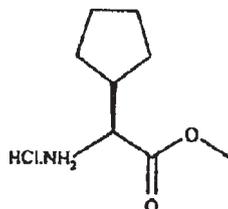
35 El intermedio 153 se sintetizó a partir del intermedio 152 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 153 era un sólido de color blanco. El intermedio 153 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 - 400 MHz) δ (ppm) 0,91 (s, 9H), 1,90 (s, 1H), 4,27 (d, J = 16,14 Hz,

1H), 4,75 (d, J = 16,14 Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 7,09,(d, J = 7,54 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), MS (ESI, EI⁺) m/z = 305 (MH⁺).

Intermedio 154

5

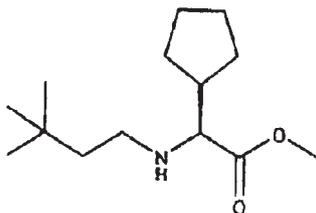
Clorhidrato de éster metílico del ácido (S)-amino-ciclopentil-acético



10 El intermedio 154 se sintetizó a partir de L-glicopentilglicina (AK Scientific) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121. El intermedio 154 era un sólido de color blanco. El intermedio 154 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,22-1,74 (m, 1(H), 2,17-2,23 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,84 (m, 1H).

15 Intermedio 155

Éster metílico del ácido (S)-ciclopentil(3,3-dimetil-butilamino)-acético



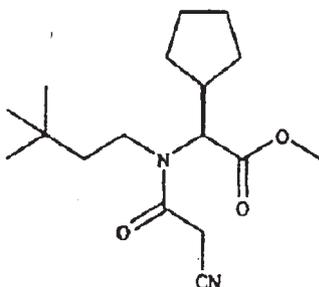
20 El intermedio 155 se sintetizó del intermedio 154 y 3,3-dimetilbutiraldehído (Fluka) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 155 era un aceite incoloro. El intermedio 155 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 1,27-1,65 (m, 9H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,99-2,05 (s, J = 8,11 Hz, 1H), 2,39-2,46 (td, J = 11,07 Hz, J = 5,24 Hz, 1H), 2,53-2,59 (td, J = 11,07 Hz, J = 5,24 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).

25

Intermedio 156

Éster metílico del ácido (S)-(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butilamino)-ciclopentil-acético

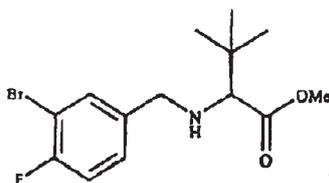
30



35 El intermedio 156 se sintetizó a partir del intermedio 155 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 156 era un aceite incoloro. El intermedio 156 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,91 (s, 9H), 1,10-1,82 (m, 9H), 1,89-2,04 (m, 1H), 2,50-2,60 (s, J = 7,59 Hz, 1H), 3,29-3,46 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,50 (d, J = 10,67 Hz, 1H). MS (ESI, EI⁺) m/z = 309 (MH⁺).

Intermedio 157

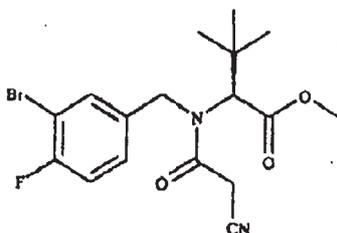
Éster metílico del ácido (S)-2-(3-bromo-4-fluoro-bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



5 El intermedio 157 se sintetizó a partir de (S)-metil-amino-3,3-dimetilbutanoato (Bionet) y 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído (Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 157 era un aceite incoloro. El intermedio 157 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 2,01 (s, 2H), 2,87 (s, 1H), 3,46 (d, $J = 13,75$ Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 7,03-7,08 (t, $J = 8,33$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 6,67$ Hz, 1H).

Intermedio 158

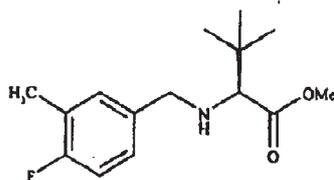
15 Éster metílico del ácido (S)-(3-ciano-acetil)-(3-bromo-4-fluoro-bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



20 El intermedio 158 se sintetizó a partir del intermedio 157 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 158 era un aceite incoloro. El intermedio 158 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz)- δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 0,96 (m, 1H), 3,21-3,36 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,60 (d, $J = 18,41$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 18,41$ Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,12-7,16 (t, $J = 8,07$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 5,77$ Hz, 1H). MS (ESI, EI^+) $m/z = 400$ (MH^+).

Intermedio 159

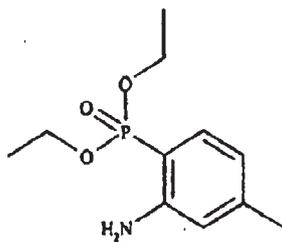
25 Éster metílico del ácido (S)-2-(4-fluoro-3-metil-bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



30 El intermedio 159 se sintetizó a partir de (S)-metil-amino-3,3-dimetilbutanoato (Bionet) y 4-fluoro-3-metilbenzaldehído (ABCR) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 159 era un aceite incoloro. El intermedio 159 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 268$ (MH^+).

Intermedio 160

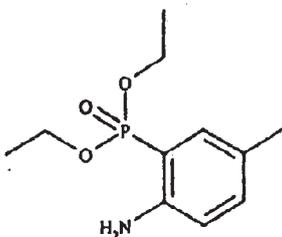
35 Éster dietílico del ácido (2-amino-4-metil-fenil)-fosfónico



Se disolvió 2-bromo-5-metil anilina (1,08 mol, Aldrich) en acetonitrilo (2 ml) y se añadieron cuidadosamente P(OEt)₃ (1,62 mol) y Pd(OAc)₂ (0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 25 min a 160 °C en irradiación de microondas. La mezcla se evaporó y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 160, que era un jarabe incoloro. El intermedio 160 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,32 (t, J = 7,20 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,99-4,17 (m, 4H), 5,22 (s a, 2H), 6,50 (d, J = 6,33 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,57 Hz, 1H), 7,31-7,41 (dd, J = 6,33 Hz, J = 7,70 Hz, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 21,73 (s, 1P).

Intermedio 161

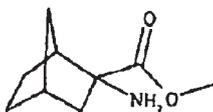
Éster dietílico del ácido (2-amino-5-metil-fenil)-fosfónico



El intermedio 161 se sintetizó a partir de 2-bromo-4-metil anilina (Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 160. El intermedio 161 era un aceite de color amarillo pálido. El intermedio 161 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,32-1,37 (t, J = 7,06 Hz, 6H), 2,24 (s, 3H), 4,01-4,20 (m, 4H), 6,61-6,64 (m, J = 7,50, Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,26-7,29 (d, J = 14,84 Hz, 1H).

Intermedio 162

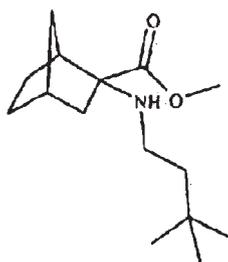
Clorhidrato de éster metílico del ácido 2-amino-biciclo[2.2.1]hетен-2-carboxílico



A una solución agitada de ácido 2-amino-2-norbornano carboxílico (8,41 mmol, Biofine) en MeOH (11 ml) se le añadió cloruro de acetilo a 0 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 días. El disolvente se evaporó. El material en bruto se trituroó en éter de dietilo para proporcionar el intermedio 162, que era un polvo de color beige. El intermedio 162 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 1,27-1,34 (t, J = 13,04 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,63-1,80 (t, J = 11,41 Hz, 2H), 2,27-2,29 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,05 (m, 3H), 8,72 (s a, 2H).

Intermedio 163

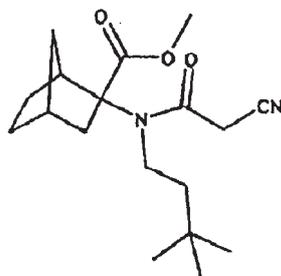
Metilo de ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hетен-2-carboxílico



El intermedio 163 se sintetizó a partir del intermedio 162 siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 73. El intermedio 163 era un polvo de color blanco. El intermedio 163 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 0,92-0,96 (m, 1H), 1,10-1,13 (m, 1H), 1,23-1,26 (m, 4H), 1,39-1,41 (m, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,78-1,79 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,60 (m, 3H).

Intermedio 164

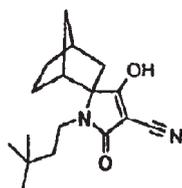
Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico



El intermedio 164 se sintetizó a partir del intermedio 163 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 164 era un polvo de color blanco. El intermedio 164 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 1,22-1,26 (m, 2H), 1,39-1,53 (m, 2H), 1,39-1,53 (m, 3H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,81 (s, 2H), 2,05-2,07 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,25 (s a, 1H), 3,68 (s, 3H).

Intermedio 175

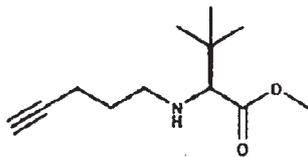
(1-(3,3-dimetil-butil)-5-[biciclo[2,2,1]hetan]-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



El intermedio 165 se sintetizó a partir del intermedio 164 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 165 era un sólido de color beige. El intermedio 165 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) m/z = 289 (MH^+).

Intermedio 166

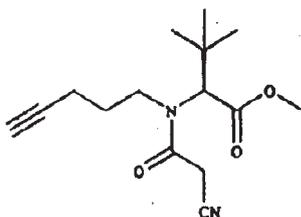
Éster metílico del ácido (S)-3,3-dimetil-2-pent-4-inilamino-butírico



El intermedio 166 se sintetizó a partir de 4-pentinal (12,1 mmol, Fluka) y (S)-metil-2-amino-3,3-dimetilbutanoato (12,1 mmol, bionet) siguiendo el procedimiento que se describe para el intermedio 88. El intermedio 166 era un aceite incoloro. El intermedio 166 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 212 (MH⁺).

Intermedio 167

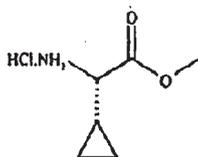
Éster metílico del ácido (S)-2-[2-ciano-acetil]-pent-4-inil-amino]-3,3-dimetil-butírico



El intermedio 167 se sintetizó a partir del intermedio 166 siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 74. El intermedio 167 era un aceite de color amarillo. El intermedio 167 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,09 (s, 9H), 1,13 (s, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H), 2,08 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 2,17-2,35 (m, 3H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,72-3,81 (m, 1H), MS (ESI, EI⁺) m/z = 279 (MH⁺).

Intermedio 168

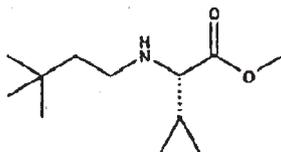
Éster metílico del ácido (S)-amino-ciclopropil-acético



El intermedio 168 se sintetizó a partir de (L)-ciclopropil glicina (Parkway) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121. El intermedio 168 era un sólido de color blanco. El intermedio 168 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 0,30-0,38 (m, 4H), 0,82-0,87 (m, 1H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 4,67 (s a, 1H).

Intermedio 169

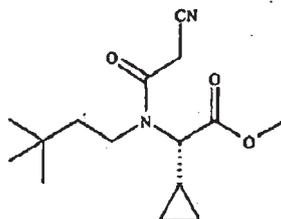
Éster metílico del ácido (S)-ciclopropil-(3,3-dimetil-butilamino)-acético



El intermedio 169 se sintetizó a partir del intermedio 168 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 169 era un aceite incoloro. El intermedio 169 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 214 (MH⁺).

Intermedio 170

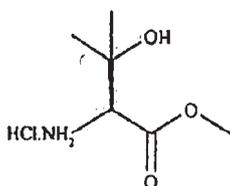
Éster metílico del ácido (S)-2-[(2-ciano-acetil)-ciclopropil-amino]-(3,3-dimetil)-butírico



- 5 El intermedio 170 se sintetizó del intermedio 169 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 170 era un aceite incoloro. El intermedio 170 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺), m/z = 182 (MH⁺).

Intermedio 171

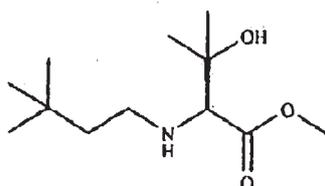
- 10 Clorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutírico



- 15 El intermedio 171 se sintetizó a partir de ácido (2S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (Acros) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121. El intermedio 171 era un sólido blando. El intermedio 171 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 184 (MH⁺).

Intermedio 172

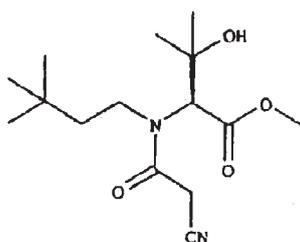
- 20 Éster metílico del ácido (S)-2-(3,3-dimetil-butilamino)-3-hidroxi-3-metilbutírico



- 25 El intermedio 172 se sintetizó del intermedio 171 y 3,3-dimetilbutiraldehído (Fluka) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 172 era un aceite incoloro. El intermedio 172 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 232 (MH⁺).

Intermedio 173

- 30 Éster metílico del ácido (S)-2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-3-hidroxi-3-metil butírico



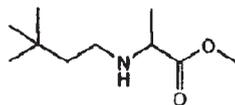
El intermedio 173 se sintetizó a partir del intermedio 172 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el

intermedio 74. El intermedio 173 era un aceite de color amarillo. El intermedio 173 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 299 (MH⁺).

Intermedio 174

5

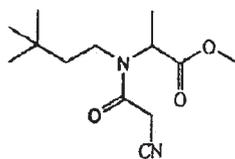
Éster metílico del ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-propiónico



10 El intermedio 174 se sintetizó a partir de clorhidrato de éster metílico de D-L-alanina (Acros) y 3,3-dimetilbutiraldehído (Fluka) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 174 era un aceite incoloro. El intermedio 174 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z - 201 (MH⁺).

15 Intermedio 175

Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-propiónico

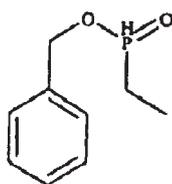


20

El intermedio 175 se sintetizó a partir del intermedio 174 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 175 era un aceite incoloro. El intermedio 175 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z - 269 (MH⁺).

25 Intermedio 176

Éster bencílico del ácido etil fosfónico



30

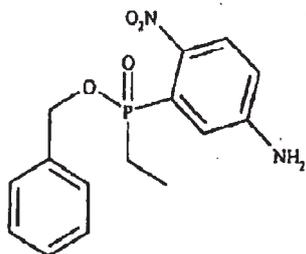
El intermedio 176 se sintetizó a partir de hipofosfito de amonio (Riedel) siguiendo el procedimiento que se describe en J. Med. Chem. 2006, 426. El intermedio 176 era un aceite amarillento. El intermedio 176 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,15 (dt, J = 7,67 Hz y J = 22,1 Hz, 3H), 1,80 (dc, J = 7,67 Hz y J = 22,1 Hz, 2H), 5,01-5,08 (m, 1H), 5,12-5,17 (m, 1H), 6,42 (t, J = 3,95 Hz, 0,5H), 7,34-7,39 (m, 5H), 7,74 (t, J = 3,95 Hz, 0,5H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 41,03 (s, 1P).

35

Intermedio 177

Éster bencílico del ácido (5-amino-2-nitro-fenil)etilfosfónico

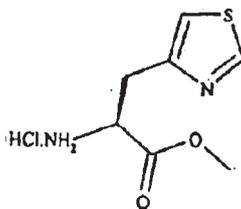
40



5 El intermedio 177 se sintetizó a partir de yodoetano siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 212. El intermedio 177 era un aceite de color amarillo. El intermedio 177 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,11-1,20 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 5,01-5,08 (m, 1H), 5,12-5,17 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 5H), ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 41,03 (s, 1P).

Intermedio 178

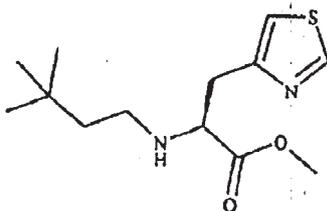
10 Clorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-tiazol-4-il propiónico



15 El intermedio 178 se sintetizó a partir de L-4-tiazolilalanina (Peptech) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121. El intermedio 178 era un aceite de color amarillo. El intermedio 178 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 3,35 (d, $J = 6,35$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,31-4,36 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).

Intermedio 179

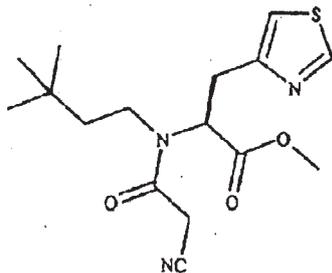
20 Éster metílico del ácido (S)-2-(3,3-dimetil-butilamino)-3-tiazol-4-il-propiónico



25 El intermedio 179 se sintetizó del intermedio 178 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 73. El intermedio 179 era un aceite de color amarillo. El intermedio 179 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 271$ (MH^+).

Intermedio 180

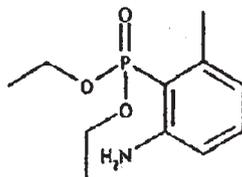
30 Éster metílico del ácido (S)-2-[2 (2-cianoacetil)-(3,3-dimetilbutil)amino]-3-tiazol-4-il-propiónico



5 El intermedio 180 se sintetizó a partir del intermedio 179 como se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 180 era un aceite de color amarillo. El intermedio 180 se caracterizó por los siguientes: datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 338 (MH⁺).

Intermedio 181

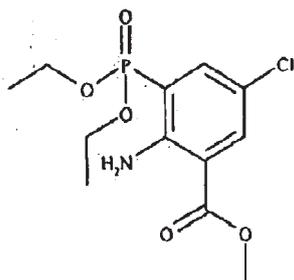
10 Éster dietílico del ácido (2-amino-6-metil-fenil)-fosfónico



15 A una solución agitada de 2-bromo-3-metilanilina (1,07 mmol, Aldrich) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió fosfito de trietilo (1,6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y después se añadió acetato de paladio (0,107 mmol). La mezcla se desgasificó y se dejó agitar durante 1 hora a 180 °C en irradiación de microondas. La mezcla se filtró, se lavó con agua, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 181, que era un aceite de color amarillo. El intermedio 181 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 244 (MH⁺).

20 Intermedio 182

Éster metílico del ácido 2-amino-5-cloro-3-(dietoxi-fosforil)-benzoico

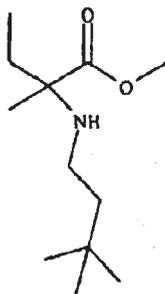


25 El intermedio 182 se sintetizó a partir de 2-amino-5-cloro-3-yodobenzoato de metilo (Alfa Aesar) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 181. El intermedio 182 era un aceite de color naranja. El intermedio 182 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,34 (t, J = 6,90 Hz, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,03-4,21 (m, 4H), 7,41 (s a, 2H), 7,60 (dd, J = 2,59 Hz y J = 15,50 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,59 Hz, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 17,79 (s, 1P).

30

Intermedio 183

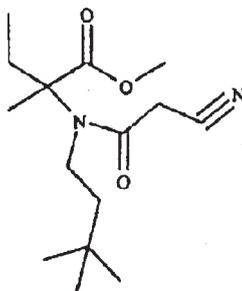
35 Éster metílico del ácido 2-(3,3-dimetilbutilamino)-2-metil-butírico



5 El intermedio 183 se sintetizó a partir de ácido 2-amino-2-metilbutírico (Acros) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 183 era un aceite de color amarillo. El intermedio 183 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,74 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,88 (s, 3 H), 1,24-1,27 (m, 3H), 1,40-1,54 (m, 3H), 2,32-2,37 (m, 1H), 3,59 (s, 3H).

Intermedio 184

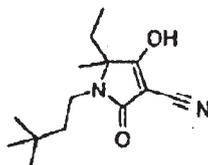
10 Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-aminol]-2-metil butírico



15 El intermedio 184 se sintetizó a partir del intermedio 183 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 184 era un polvo gomoso de color blanco. El intermedio 184 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,75 (t, J = 7,82 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,49 (t, J = 8,47 Hz, 2H), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,96-2,01 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,98-4,22 (m, 2H).

20 Intermedio 185

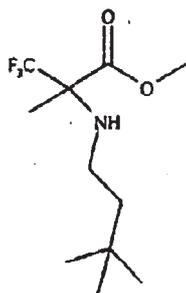
1-(3, 3-dimetilbutil)-5-etil-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



25 El intermedio 185 se sintetizó a partir del intermedio 184 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 185 era un sólido de color amarillo. El intermedio 185 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) m/z = 152 (MH^+).

30 Intermedio 186

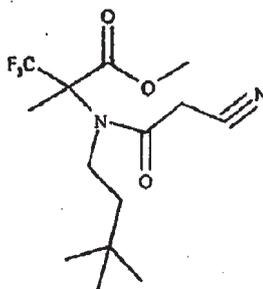
Éster metílico del ácido 2-(3,3-dimetilbutilamino)-2-trifluorometil-butírico



El intermedio 186 se sintetizó a partir de 2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionato de metilo (Fluorochem) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 186 era un aceite de color amarillo. El intermedio 186 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 172 (MH⁺).

Intermedio 187

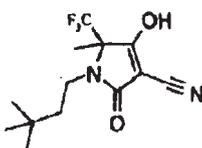
Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butil)-amino]-2-trifluorometilbutírico



El intermedio 187 se sintetizó del intermedio 186 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 187 era un aceite amarillo. El intermedio 187 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 269 (MH⁺).

Intermedio 188

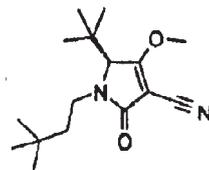
1-(3,3-dimetilbutil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-5-trifluorometil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonitrilo



El intermedio 188 se sintetizó a partir del intermedio 187 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 77. El intermedio 188 era un sólido de color amarillo. El intermedio 188 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 291 (MH⁺).

Intermedio 189

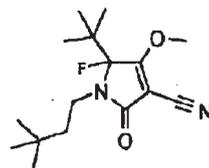
(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-metoxi-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



5 A una solución agitada del intermedio 77 (1,89 mmol) en acetona (8 ml) con carbonato potásico (2,45 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió yoduro de metilo (2,45 mmol). La mezcla se reaccionó se agitó a 56 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con éter de dietilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 189, que era un sólido de color beige. El intermedio 189 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,92 (s, 9H), 1,04 (s, 9H), 1,36 (td, $J = 5,28$ Hz y $J = 12,31$ Hz, 1H), 1,47 (td, $J = 4,75$ Hz y $J = 4,75$ Hz, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,88-3,96 (m, 1H), 4,32 (s, 3H).

10 Intermedio 190

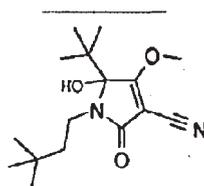
4-fluoro-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-metoxi-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



15 A una solución agitada del intermedio 189 (3,23 mmol) en THF a -90 °C se le añadió LiHMDS (4,19 mmol). La mezcla se agitó a -80 °C durante 50 min y después se añadió N-fluorobencensulfonimida (3,87 mmol, Aldrich) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas (de -80 a 10 °C). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 190, que era un sólido de color amarillo. El intermedio 190 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 298$ (MH^+).

20 Intermedio 191

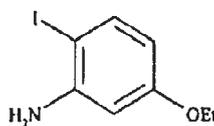
25 4-hidroxi-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-metoxi-2-oxo-1,5-dihidropirrol-3-carbonitrilo



30 A una solución agitada del intermedio 190 (1,45 mmol) en dioxanos (2 ml) se le añadió NaOH 1 N (5,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El intermedio 191 era un sólido de color beige. El intermedio 191 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 281$ (MH^+)

35 Intermedio 192

3-etoxi-5-yodoanilina



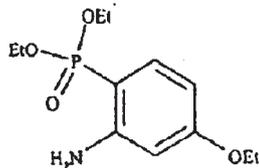
40 El intermedio 192 se sintetizó siguiendo el procedimiento que se describe en JACS, 2007, 5288. El intermedio 192 era un aceite de color rojo. El intermedio 192 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN

(CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,12-1,19 (m, 3H), 3,69-3,82 (m, 2H), 5,87-5,92 (m, 1H), 6,06-6,11 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H).

Intermedio 193

5

Éster dietílico del ácido 2-amino-4-etoxi-fosfónico

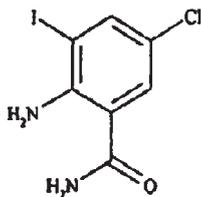


10 El intermedio 193 se sintetizó a partir del intermedio 192 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 181. El intermedio 193 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 275 (MH⁺).

Intermedio 194

15

2-amino-5-cloro-3-yodo-benzamida



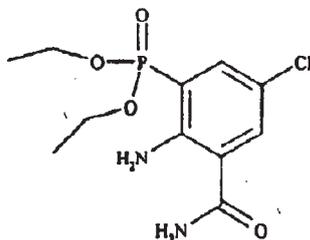
20 En una solución agitada de 2-amino-5-cloro-3-yodobenzoato de metilo (3,21 mmol, Acros) en metanol (13 ml) se burbujeó gas NH₃ a 0 °C durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas (110 bar). Después, el disolvente se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 194, que era un polvo de color blanco. El intermedio 194 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₄, 400 MHz) δ (ppm) 6,66 (s, 2H), 7,42, (s a, 1H), 7,65 (d, J = 6,46 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,46 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H).

25

Intermedio 195

Éster dietílico del ácido (2-amino-3-carbamoil-5-cloro-fenil)-fosfónico

30



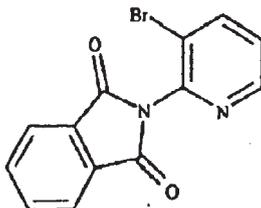
El intermedio 195 se sintetizó a partir del intermedio 194 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 181. El intermedio 195 era un polvo gomoso. El intermedio 195 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 307 (MH⁺).

35

Intermedio 196

2-(3-bromo-piridin-2-il)-isoindol-1,3-diona

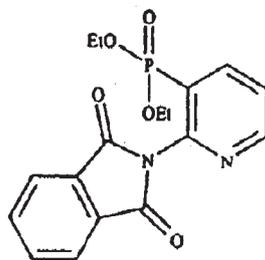
40



5 El intermedio 196 se sintetizó a partir de 2-amino-3-bromopiridina (Aldrich), anhídrido ftálico (Fluka) y ácido acético siguiendo el procedimiento que se describe en Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 639. El intermedio 196 era un sólido de color pardo. El intermedio 196 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 304$ (MH^+).

Intermedio 197

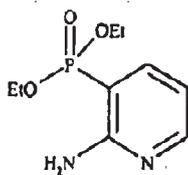
10 Éster dietílico del ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroindol-2-il)-piridin-3-il]-fosfónico



15 El intermedio 197 se sintetizó a partir del intermedio 196 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 24. El intermedio 197 era un sólido de color beige. El intermedio 197 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 361$ (MH^+).

Intermedio 198

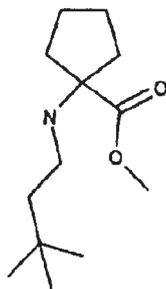
20 Éster dietílico del ácido (2-amino-piridin-3-il)-fosfónico



25 El intermedio 198 se sintetizó a partir del intermedio 197 siguiendo el procedimiento que se describe en JACS, 2005, 127(29), 10337. El intermedio 198 era un sólido de color amarillo. El intermedio 198 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 231$ (MH^+).

Intermedio 199

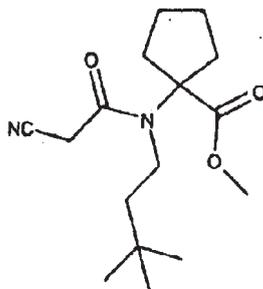
30 Éster metílico del ácido 1-(3,3-dimetilbutilamino)-ciclopentano carboxílico



5 El Intermedio 199 se sintetizó a partir de clorhidrato de carboxilato de metil-1-amino-1-ciclopentano (ABCR) y 3,3-dimetilbutilaldehído (Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 199 era un aceite incoloro. El intermedio 199 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 1,38 (m, 2H), 1,65-1,71 (m, 6H), 1,70-1,78 (m, 2H), 2,38-2,42 (m, 2H), 3,71 (s, 3H)

Intermedio 200

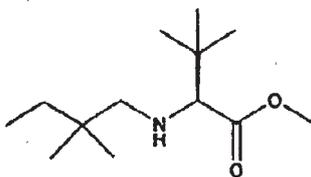
10 Éster metílico del ácido 1-[2-cianoacetil-(3,3-dimetilbutil)-amino]-ciclopentano carboxílico



15 El intermedio 200 se sintetizó a partir del intermedio 199 y ácido cianoacético (Aldrich) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 200 era un sólido de color blanco. El intermedio 200 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 1,55-1,59 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 6H), 2,39-2,42 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

Intermedio 201

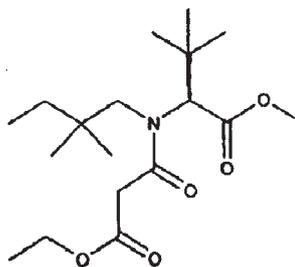
20 Éster metílico del ácido (S)-2-(2,2-dimetil-butilamino)-3,3-dimetil-butírico



25 El intermedio 201 se sintetizó a partir de (L)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (Bionet) y 2,2-dimetil-butanal (Chemsampco) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 201 era un aceite incoloro. El intermedio 201 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,74 (t, J = 7,74 Hz, 3H), 0,78 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,15-1,24 (m, 2H), 1,35 (td, J = 4,20 Hz y J = 11,50 Hz, 1H), 1,96 (t, J = 11,16 Hz, 1H), 2,23-2,27 (dd, J = 4,30 Hz y J = 11,40 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 11,70 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H).

Intermedio 202

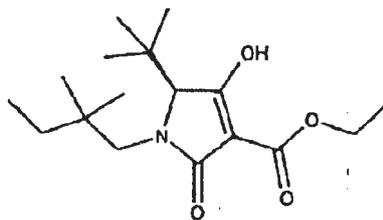
35 Éster metílico del ácido (S)-2-[(2,2-dimetilbutil)-1(2-etoxicarbonilacetil)-amino]-3,3-dimetil-butírico



5 El intermedio 201 (6 mmol) y cloruro de etilmalonilo (6,6 mmol, Alfa Aesar) se mezclaron en THF seco (30 ml). Después, se añadió TEA (6,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con HCl acuoso 1 N, una solución de NaHCO₃ y salmuera. Los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía sobre el de sílice para proporcionar el intermedio 202, que era un aceite incoloro. El intermedio 202 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (t, J = 7,42 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,42 Hz, 3H), 1,25-1,32 (m, 1H), 1,40-1,47 (m, 1H), 3,13 (d, J = 15,67 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 15,67 Hz, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,42 (d, J = 15,67 Hz, 1H), 3,69 (m, 4H), 4,16-4,21 (c, J = 7,20 Hz, 2H).

Intermedio 203

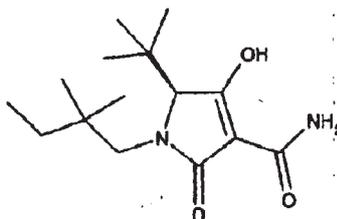
15 Éster etílico del ácido (S)-5-terc-butil-1-(2,2-dimetilbutil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-carboxílico



20 A una solución agitada del intermedio 202 (2,55 mmol) en EtOH (74 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso 2 N hasta pH 1, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera. Los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio 203, que era un aceite incoloro. El intermedio 203 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 1312 (MH⁺).

25 Intermedio 204

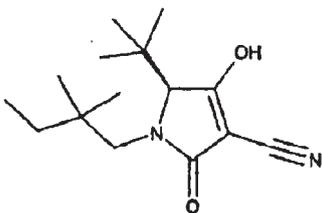
Amida del ácido (S)-5-terc-butil-1-(2,2-dimetilbutil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-carboxílico



30 El Intermedio 203 (0,8 mmol) se agitó en una solución en NH₃/MeOH (7 N) durante 15 min a 150 °C en irradiación por microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 204, que era un sólido rosado. El intermedio 204 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 283 (MH⁺).

35 Intermedio 205

Amida del ácido (S)-5-terc-butil-4-cloro-1-(2,2-dimetilbutil)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-carboxílico

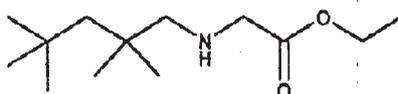


- 5 El intermedio 204 (1,8 mmol) en una solución en tricloruro de óxido de fósforo (87,7 mmol) se agitó a 80 °C durante 1 hora en irradiación por microondas. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre NaOH 2 N acuoso (250 mol) y hielo. Se añadió AcOEt. Los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar al intermedio 205, que era un aceite incoloro. El intermedio 205 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺), m/z = 264 (MH⁺).

10

Intermedio 206

Éster etílico del ácido (2,2,4,4-tetrametil-pentilamino)-acético



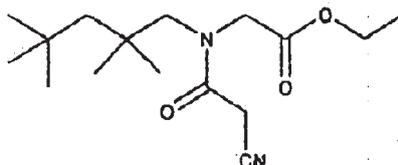
15

- 20 El intermedio 206 se sintetizó a partir de 1,1,3,3-tetrametilbutilamina (Aldrich) y una solución de etilglioalato en tolueno (50%) (Fluka) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 88. El intermedio 206 era un aceite incoloro. El intermedio 206 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 5 (ppm) 1,02 (s, 9H), 1,12 (s, 6H), 3,14 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (s, 2H), 1,53 (s a, 1H), 3,42 (s, 2H), 4,35 (c, J = 6,7 Hz, 2H).

20

Intermedio 207

- 25 Éster etílico del ácido [2(2-ciano-acetil)-(2,2,4,4-tetrametil-pentil)-aminol]-acético

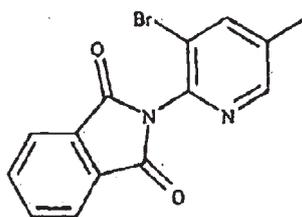


30

El intermedio 207 se sintetizó a partir del intermedio 206 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 207 era un sólido de color blanco. El intermedio 207 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 283 (MH⁺).

Intermedio 208

- 35 2-(3-bromo-5-metil-piridin-2-il)-isoindol-1,3-diona

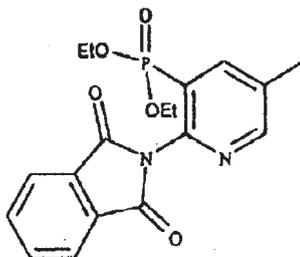


El intermedio 208 se sintetizó a partir de 2-amino-3-bromo-5-metil-piridina (Alfa Aesar), anhídrido ftálico (Fluka) y ácido acético siguiendo el procedimiento que se describe en Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 639. El intermedio 208 era un sólido de color beige. El intermedio 208 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI+) $m/z = 318$ (MH^+).

5

Intermedio 209

Éster dietílico de [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5-metil-piridin-3-il]-fosfónico



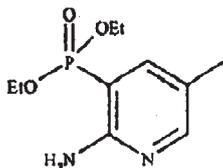
10

El intermedio 209 se sintetizó a partir del intermedio 208 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 24. El intermedio 209 era un sólido de color beige. El intermedio 209 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI+) $m/z = 375$ (MH^+).

15

Intermedio 210

Éster dietílico del ácido (2-amino-5-metil-piridin-2-il)-fosfónico



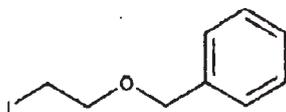
20

El intermedio 210 se sintetizó a partir del intermedio 209 siguiendo el procedimiento que se describe en JACS, 2005, 127(29), 10337. El intermedio 210 era un sólido de color amarillo. El intermedio 210 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, IE+) $m/z = 245$ (MH^+).

25

Intermedio 211

(2-yodo-etoxi-metil)-benceno



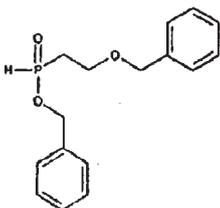
30

Se calentaron a reflujo bencil-2-bromoetil éter (46,49 mmol, Aldrich) y NaI (46,5 mmol) en acetona (85 ml) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó, se disolvió en MTBE (50 ml), se lavó con metabisulfito sódico saturado y agua. Los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 211, que era un aceite incoloro. El intermedio 211 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 3,26-3,29 (t, $J = 6,70$ Hz, 2H), 3,71-3,75 (t, $J = 6,70$ Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,29-7,35 (m, 5H).

35

40 Intermedio 212

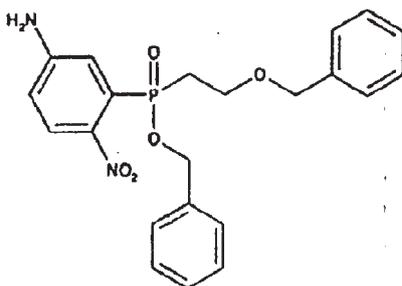
Éster bencílico del ácido (2-benzoil-etil)-fosfónico



Se agitaron HMDS (38,15 mmol) y $\text{H}_2\text{PO}_2\text{NH}_4$ (38,15 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió DCM (40 ml) seguido por una solución del intermedio 211 (38,15 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró y se co-evaporó con BnOH seco (786,6 mmol) a temperatura ambiente al vacío. El residuo se diluyó en THF seco (40 ml) y se agitó a 0 °C con BnOH (38,15 mmol) y DMAP (180 mg). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de DDC (49,6 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C y la suspensión de color blanco obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró. El sólido obtenido se lavó con THF (10 ml) y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el intermedio 212, que era un aceite incoloro. El intermedio 212 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 2,12-2,17 (m, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 4,48 (c, $J = 11,00$ Hz, 2H), 5,04-5,13 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 10H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) 5 (ppm) 35,35 (s, 1P).

15 Intermedio 213

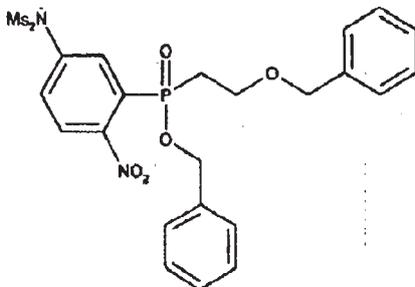
Éster bencílico del ácido (5-amino-2-nitrofenil)-(2-benciloxi-etil)-fosfínico



20 El intermedio 212 (3,44 mmol), 3-bromo-4-nitroanilina (3,44 mmol, Apollo), TEA (10,33 mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,34 mmol) en tolueno seco (20 ml), DCM (1 ml) y metanol (10 ml) se agitaron a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 213, que era un aceite de color pardo. El intermedio 213 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 427$ (MH^+).

30 Intermedio 214

Éster bencílico del ácido (5-dimesilamino-2-nitrofenil)-(2-benciloxi-etil)-fosfínico

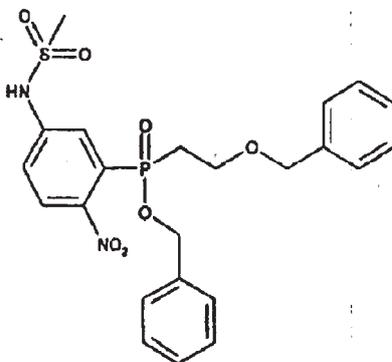


35 A una solución agitada del intermedio 213 (1,05 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de mesilo (3,16 mmol, Fluka) y después se añadió DIEA a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se lavó con agua (10 ml), HCl 2 N (10 ml), con NaHCO_3 saturado (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 214, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. El intermedio 214 era un aceite de color pardo. El intermedio 214 se caracterizó por los siguientes

datos espectroscópicos: MS (ESI, SI⁺) m/z = 583 (MH⁺).

Intermedio 215

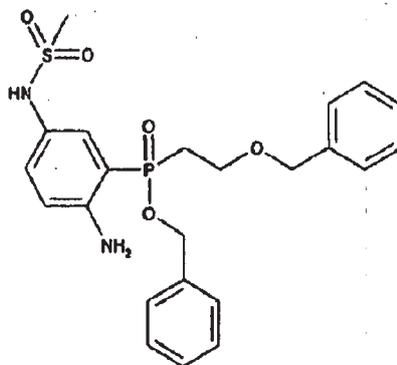
- 5 Éster bencílico del ácido (5-mesilamino-2-nitrofenil)-(2-benciloxi-etil)-fosfínico



- 10 El intermedio 214 (1,05 mmol), TEA (10,55 mmol) en EtOH (10 ml) se agitaron a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó en DCM (10 ml), se lavó con agua (10 ml), con HCl 2 N (10 ml), con NaHCO₃ saturado (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 214, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. El intermedio 215 era un aceite de color pardo. El intermedio 215 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 505 (MH⁺).

- 15 Intermedio 216

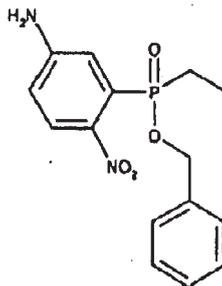
Éster bencílico del ácido (5-metil-5,2-diaminofenil)-(2-benciloxi-etil)-fosfínico



- 20 El intermedio 215 (0,365 mmol), en EtOH (20 ml) se agitó con HCl 2 N (pocas gotas) en Pd/C (0,036 mmol) en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró a presión reducida y se usó sin purificaciones adicionales en la siguiente etapa. El intermedio 216 era un aceite de color amarillo. El intermedio 216 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 475 (MH⁺).

- 25 Intermedio 217

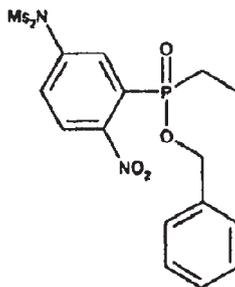
Éster bencílico del ácido (5-amino-2-nitrofenil)-2-etil-fosfínico



El intermedio 217 se sintetizó a partir del intermedio 177 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 213. El intermedio 217 era un aceite de color pardo. El intermedio 217 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,09-1,32 (m, 3H), 2,25-2,41 (m, 2H), 4,83-4,88 (m, 1H), 5,04-5,11 (m, 1H), 6,67-6,70 (dd, $J = 2,65$ Hz y $J = 8,88$ Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 5H), 7,53-7,57 (dd, $J = 2,65$ Hz y $J = 8,88$ Hz, 1H), 7,96-8,02 (dd, $J = 5,53$ Hz y $J = 9,04$ Hz, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 46,34 (s, 1P).

Intermedio 218

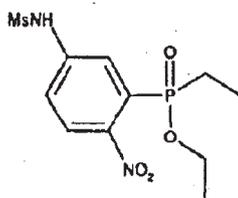
Éster bencílico del ácido (5-dimesilamino-2-nitrofenil)-2-etil-fosfínico



El intermedio 218 se sintetizó a partir del intermedio 217 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 214. El intermedio 218 era un aceite de color pardo. El intermedio 218 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,12-1,21 (m, 3H), 2,25-2,35 (m, 2H), 3,39 (s, 6H), 4,90-4,95 (m, 1H), 5,08-5,29 (m, 1H), 6,67-6,70 (dd, $J = 2,65$ Hz y $J = 8,88$ Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 5H), 7,53-7,57 (dd, $J = 2,65$ Hz y $J = 8,88$ Hz, 1H), 7,96-8,02 (dd, $J = 5,53$ Hz y $J = 9,04$ Hz, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 42,69 (s, 1P).

Intermedio 219

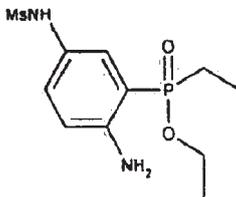
Éster etílico del ácido (5-mesilamino-2-nitrofenil)-2-etil-fosfínico



El intermedio 219 se sintetizó a partir del intermedio 218 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 215. El intermedio 219 era un aceite de color pardo. El intermedio 219 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,14-1,24 (m, 3H), 2,40-2,55 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 5,00-5,05 (m, 1H), 5,12-5,18 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 5H), 7,82-7,85 (dd, $J = 2,50$ Hz y $J = 8,83$ Hz, 1H), 8,07-8,10 (dd, $J = 5,53$ Hz y $J = 9,04$ Hz, 1H), 8,34-8,38 (dd, $J = 2,50$ Hz y $J = 14,04$ Hz, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 47,28 (s, 1P).

Intermedio 220

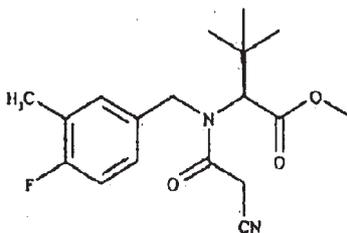
5 Éster etílico del ácido (5-mesilamino-2-aminofenil)-2-etil-fosfínico



10 El intermedio 220 se sintetizó a partir del intermedio 219 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 216. El intermedio 220 era un aceite de color pardo. El intermedio 220 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 369 (MH⁺).

Intermedio 221

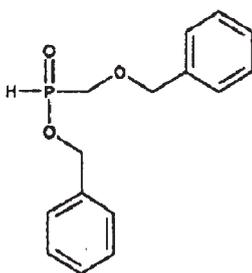
15 Éster metílico del ácido (S)-(2-ciano-acetil)-(4-fluoro-3-metilbencilamino)-3,3-dimetil-butírico



20 El intermedio 221 se sintetizó a partir del intermedio 159 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74. El intermedio 221 era un aceite incoloro. El intermedio 221 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,11 (s, 9H), 2,27 (s a, 3H), 3,21-3,25 (d, J = 17,92 Hz, 1H), 3,33-3,38 (d, J = 17,92 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 4,56 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,90-7,02 (m, 3H). MS (ESI, EI⁺) m/z = 357 (MH+Na)⁺.

Intermedio 222

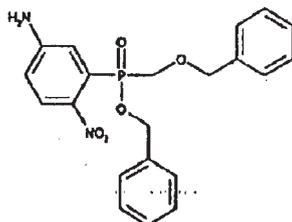
25 Éster bencílico del ácido benciloxi-metil-fosfínico



30 El intermedio 222 se sintetizó a partir de éster de bencilclorometilo (Fluka), siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 212. El intermedio 222 era un aceite de color pardo. El Intermedio 222 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 277 (MH⁺).

Intermedio 223

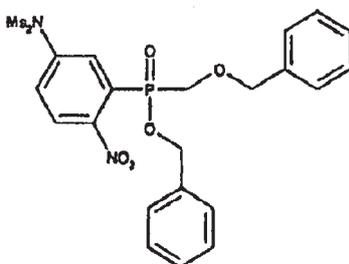
35 Éster bencílico del ácido (5-amino-2-nitrofenil)-(2-benciloxi-metil)-fosfínico



5 El intermedio 223 se sintetizó a partir de 3-bromo-4-nitroanilina (Apollo) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 213. El intermedio 223 era un aceite de color pardo. El intermedio 223 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 413 (MH⁺).

Intermedio 224

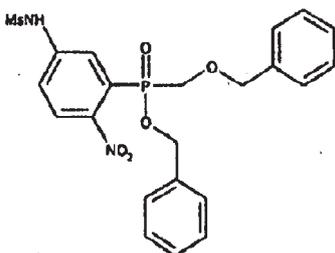
10 Éster bencílico del ácido (5-dimetilamino-2-nitrofenil)-(2-benciloxi-metil)-fosfínico



15 El intermedio 224 se sintetizó a partir del intermedio 223 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 213. El intermedio 224 era un aceite de color pardo. El intermedio 224 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 569 (MH⁺).

Intermedio 225

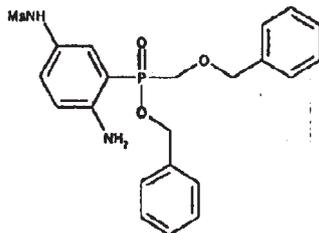
20 Éster bencílico del ácido (5-mesilamino-2-nitrofenil)-(2-benciloxi-metil)-fosfínico



25 El intermedio 225 se sintetizó a partir del intermedio 224 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 215. El intermedio 225 fue un aceite de color pardo. El intermedio 225 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 491 (MH⁺).

Intermedio 226

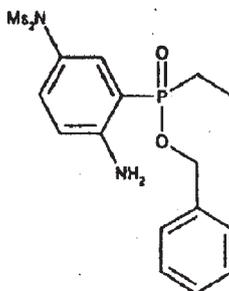
30 Éster bencílico del ácido (5-mesil-2,5-diaminofenil)-{2-benciloxi-metil)-fosfínico i



5 El intermedio 226 se sintetizó a partir del intermedio 225 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 216. El intermedio 226 era un aceite de color pardo. El intermedio 226 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 461$ (MH^+).

Intermedio 227

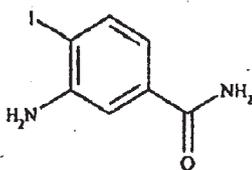
10 Éster bencílico del ácido (2-amino-5-dimesilamino-fenil)-2-etil-fosfínico



15 El intermedio 227 se sintetizó a partir del intermedio 146 siguiendo el procedimiento como se ha descrito para el intermedio 217. El intermedio 227 era un aceite de color amarillo. El intermedio 227 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 447$ (MH^+).

Intermedio 228

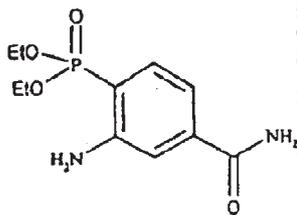
20 3-amino-4-yodo-benzamida



25 Se añadió una solución de amoníaco en metanol (7 N, 10 ml), a éster metílico del ácido 3-amino-4-yodobenzoico (Alfa Aesar, 2,16 mmol). La mezcla se desgasificó y se dejó en agitación durante 20 minutos a 140 °C en irradiación por microondas. La mezcla se filtró, se lavó con agua, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Intermedio 228, que era un aceite de color amarillo. El intermedio 228 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) $m/z = 263$ (MH^+).

Intermedio 229

30 Éster Dietílico del ácido (2-amino-4-carbamoil-fenil)-fosfínico

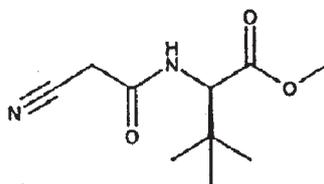


5 El intermedio 229 se sintetizó a partir del intermedio 228 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 181. El intermedio 229 era un aceite de color amarillo. El intermedio 229 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 273

(MH⁺).

10 Intermedio 230

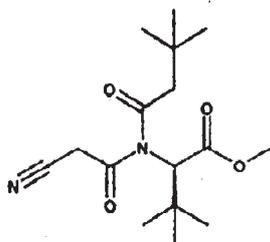
Éster metílico del ácido 2-(ciano-acetilamino)-3,3-dimetil-butírico



15 El intermedio 230 se sintetizó a partir de éster metílico de L-terc-leucina (Topharman) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74 y era una goma de color blanco. El intermedio 230 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 211 (MH⁺).

20 Intermedio 231

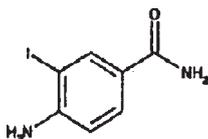
Éster metílico del ácido 2-[(2-ciano-acetil)-(3,3-dimetil-butiril)-amino]-3,3-dimetilbutírico



25 El intermedio 231 se sintetizó a partir del intermedio 230 y cloruro de terc-butilacetilo (Acros) siguiendo el procedimiento que se describe en Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 4315. El intermedio 231 era una goma de color amarillo. El intermedio 231 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 309 (MH⁺).

30 Intermedio 232

4-amino-3-yodo-benzamida

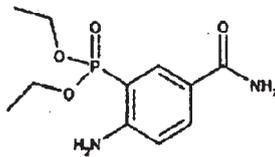


35 El intermedio 232 se sintetizó a partir de 4-aminobenzamida (Aldrich) siguiendo el procedimiento que se describe en Tet. Lett, 2002, 43, 5047 y era un sólido de color amarillo. El intermedio 232 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 8 (ppm) 5,70 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,97 (s a, 1H), 7,60

(dd, $J = 8,60$ Hz y $J = 2,11$ Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 8,09 (d, $J = 2,11$ Hz, 1H).

Intermedio 233

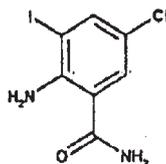
5 Éster dietílico del ácido (2-amino-5-carbamoil-fenil)-fosfónico



10 El intermedio 233 se sintetizó a partir del intermedio 232 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 24 y era un sólido de color beige. El intermedio 233 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 1,21 (t, $J = 7,05$ Hz, 6H), 3,94-4,00 (m, 4H), 6,44 (s, 2H), 6,67-6,71 (m, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,73-7,76 (dd, $J = 8,58$ Hz y $J = 1,58$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 15,18$ Hz y $J = 2,11$ Hz, 1H).

15 Intermedio 234

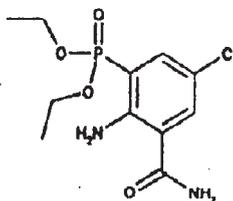
2-amino-5-cloro-3-yodo-benzamida



20 Se burbujó NH₃g a 0 °C en una solución de 2-amino-5-cloro-3-yodobenzoato de metilo (3,21 mmol, Alfa Aesar) en MeOH (13 ml) durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se agitó 110 °C en irradiación por microondas durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 234 y era un polvo de color blanco. El intermedio 234 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 6,66 (s, 2H), 7,42 (s a, 1H), 7,65 (d, $J = 2,30$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,30$ Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H).

Intermedio 235

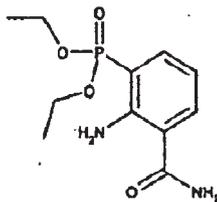
30 Éster dietílico del ácido (2-amino-3-carbanoil-5-cloro-fenil)-fosfónico



35 El intermedio 235 se sintetizó a partir del intermedio 234 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 24 y era un sólido de color beige. El intermedio 235 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,35 (t, $J = 7,05$ Hz, 6H), 4,06-4,21 (m, 4H), 6,06 (s, 2H), 7,46 (d, $J = 2,46$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 15,34$ Hz y $J = 2,50$ Hz, 1H).

Intermedio 236

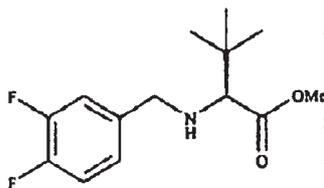
40 Éster dietílico del ácido (2-amino-3-carbamoil-fenil)fosfónico



5 A una solución agitada del intermedio 235 (0,6 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron agua (2 ml) y formiato de amonio (1,8 mmol). Se añadió paladio sobre carbón activado (10%) (20 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. La solución se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en EtOAc y se añadió una solución saturada de NaHCO₃. Los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na₂SO₃, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 236, que era un sólido de color beige. El intermedio 236 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400, MHz) 5 (ppm) 1,33 (t, J = 7,10 Hz, 6H), 4,04-4,16 (m, 4H), 5,74 (s, 2H), 6,59-6,64 (t, J = 7,34 Hz, 1H), 7,30 (s a, 2H), 7,53 (d, J = 2,46 Hz, 1H), 7,60-7,66 (dd, J = 15,34 Hz y J = 2,50 Hz, 1H).

Intermedio 237

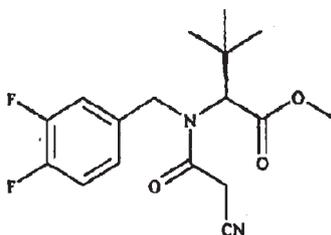
15 Éster metílico del ácido (S)-2-(3,4-difluoro-bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



20 El intermedio 237 se sintetizó a partir de (S)-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (Bionet) y 3,4-difluorobenzaldehído (ABCR) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121 y era un aceite incoloro. El intermedio 237 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,88 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 3,44-3,47 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,74-3,78 (d, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H).

25 Intermedio 238

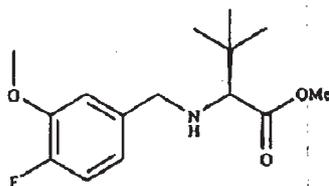
Éster metílico del ácido (S)-2-(2-ciano-acetil)-(3,4-fluoro-bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



30 El intermedio 238 se sintetizó a partir del intermedio 237 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74 y era un aceite incoloro. El intermedio 238 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,11 (s, 9H), 2,27 (s a, 3H), 3,13-3,29 (c, 2H), 3,33-3,38 (d, J = 17,92 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 4,50 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,12 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 6,80-7,12 (m, 3H H).

35 Intermedio 239

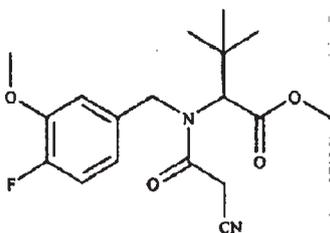
Éster metílico del ácido (S)-2-(3-metoxi-4-fluoro-bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



5 El intermedio 239 se sintetizó a partir de (S)-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (Bionet) y 3-metoxi-4-fluorobenzaldehído (ABCR) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121 y era un aceite incoloro. El intermedio 239 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,88 (s, 1H), 3,45-3,48 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,76-3,79 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,79-6,83 (m, 1H), 7,96-7,00 (m, 2H).

10 Intermedio 240

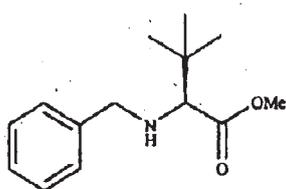
Éster metílico del ácido (S)-(2-ciano-acetil)-(3-metoxi-4-fluoro-bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



15 El intermedio 240 se sintetizó del intermedio 239 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para intermedio 74 y era un aceite incoloro. El intermedio 240 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,11 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 3,22-3,37 (c, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,57-4,62 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 5,11-5,15 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 6,77-6,78 (d, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H).

20 Intermedio 241

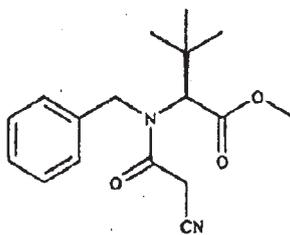
Éster metílico del ácido (S)-2-(bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



25 El intermedio 241 se sintetizó a partir de (S)-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (Bionet) y benzaldehído (ABCR) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 121 y era un aceite incoloro. El intermedio 241 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,86 (s, 1H), 2,91(s, 1H), 3,52-3,55 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,77-3,80 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 4H).

30 Intermedio 242

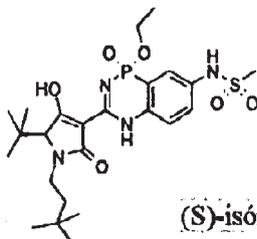
Éster metílico del ácido (S)-(2-ciano-acetil)-(bencilamino)-3,3-dimetil-butírico



El intermedio 242 se sintetizó a partir del intermedio 241 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 74 y era un aceite incoloro. El intermedio 242 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,11 (s, 9H), 3,20-3,40 (c, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,60 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,27-7,35(m, 3H).

Ejemplo 44

- 10 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1.2.4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

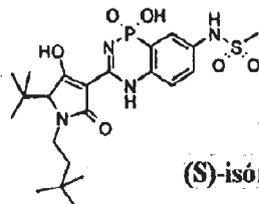
**(S)-isómero de (IV-50)**

- 15 A una solución del intermedio 77 (0,31 mmol) en dioxanos (3 ml) se le añadió el intermedio 26 (0,465 mmol). Esta mezcla se trató gota a gota con trimetil aluminio (1,55 mmol) y se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con HCl 1 N diluido con TBDME o acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar, después de la purificación con HPLC preparativa el Ejemplo 44, que era un sólido de color blanco. El Ejemplo 44 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (m, 20H), 1,01 (m, 9H), 1,32-1,36 (m, 3H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,84-1,89 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,10-4,24 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,64-7,72 (m, 2H), 8,15-8,21 (m, 1H), 11,53-11,57 (m, 0,5H), 11,69-11,77 (m, 0,5H); ³¹P RMN (DMSO-d₆, 162 MHz) δ (ppm) 0,83 (m, 1P); y MS (ESI, EI⁺) m/z = 541 (MH⁺). El Ejemplo 44 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-50.

- 25 Los enantiómeros individuales o diastereómeros pueden aislarse de forma enriquecida mediante separación de SFC preparativa (columna: 250 x 30 mm CHIRALPAK[®] IA 5 μM, Fase móvil: 75/25 de Dióxido de carbono/Isopropanol + 1% de dietilamina; 120 ml/min; UV: 315 nm).

Ejemplo 45

- 30 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-hidroxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1.2.4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

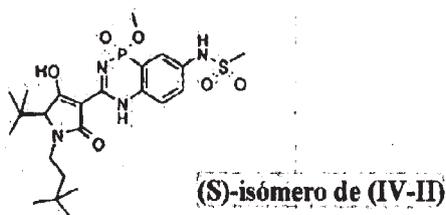
**(S)-isómero de (IV-1)**

- 35 El Ejemplo 44 (0,05 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y bromuro de tetrametilsililo (0,5 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas y después se concentró a sequedad. El residuo se enfrió rápidamente con metanol antes de una nueva concentración al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (RP18) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo 45, que era un sólido de color blanco. El
- 40

ejemplo 45 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 1,01 (s, 9H), 1,21-1,28 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,01-3,11 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,73-3,86 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,11-10,35 (m, 1H), 11,11 (s a, 1H), 11,29 (s, 1H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) -8,97 (s, 1P); y MS (ESI, EI+) m/z = 513 (MH $^+$). El Ejemplo 45 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-1.

Ejemplo 46

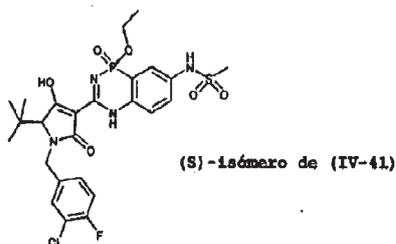
(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-metoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El Ejemplo 46 se sintetizó a partir del ejemplo 45. A una solución agitada del ejemplo 45 (45 mg, 0,082 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió bromuro de trimetilsililo (87 μl , 0,65 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió bromuro de trimetilsililo (1 equiv.) cada 5 horas hasta que se formó el producto esperado. Después, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua. Se filtró un sólido de color blanco, se lavó agua y se secó para proporcionar el ejemplo 46, que era un sólido de color blanco. El ejemplo 46 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (m, 9H), 1,02 (m, 9H), 1,27 (td, J = 5 Hz y J = 11,77 Hz, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,63 (d, J = 12,49 Hz, 3H), 3,74-3,84 (m, 2H), 7,47-7,65 (m, 3H), 10,08 (s a, 1H), 11,37-11,50 (m, 1H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 1,66 (s, 1P), 1,78 (s, 1P); y MS (ESI, Et) m/z = 526 (MH $^+$). El ejemplo 46 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-11.

Ejemplo 47

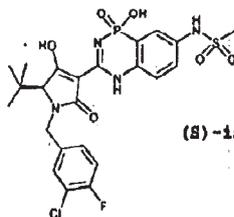
(S)-5-terc-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El ejemplo 47 se sintetizó a partir del intermedio 78 como se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 47 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,08-1,10 (m, 9H), 1,36-1,42 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 1H), 4,17-4,33 (m, 3H), 5,15-5,30 (m, 1H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 11,46-11,52 (m, 0,5H), 11,80 (s a, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,36 (s, 1P), 0,38 (s, 1P), 0,46 (s, 1P), 0,53 (s, 1P); ^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz) δ (ppm) (-116,87)-(-116,99) (m, 1F); y MS (ESI, EI+) m/z = 599 (MH $^+$). El ejemplo 47 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-41.

Ejemplo 48

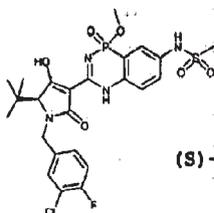
(S)-5-terc-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-3-(1-hidroxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-9)**

El ejemplo 48 se sintetizó a partir del ejemplo 47 como se ha descrito para el ejemplo 45 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 48 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 3,38 (s a, 1H), 4,40 (d, J = 16,18 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 16,18 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,33-7,48 (m, 5H), 9,94 (s, 1H), 10,11 (s a, 0,5H), 10,46 (s a, 0,5H), 11,04 (s a, 0,5H), 11,36 (s a, 0,5H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) -8,28 (s, 1P); ^{19}F RMN (DMSO- d_4 , 376 MHz) δ (ppm) (-118,97)-(-119,13) (m, 1F); y MS (ESI, EI+) m/z = 571 (MH^+). El ejemplo 48 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-9.

10 Ejemplo 49

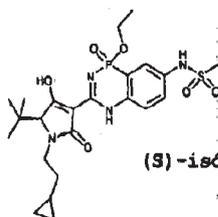
(S)-5-terc-butil-1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-3-(1-metoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-19)**

El ejemplo 49 se sintetizó a partir del ejemplo 4. A una solución agitada del ejemplo 48 (45 mg, 0,082 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió bromuro de trimetilsililo (87 μl , 0,65 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió bromuro de trimetilsililo (1 equiv.) cada 5 horas hasta que se formó el producto esperado. Después, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua. Un sólido de color blanco se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el ejemplo 49, que era un sólido de color blanco. El ejemplo 49 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 3,03 (s, 3H), 3,64 (s a, 3H), 4,37-4,52 (m, 1H), 4,73-4,84 (m, 1H), 7,15-7,70 (m, 6H), 10,10 (s a, 1H), 11,36 (s a, 0,5H), 11,57 (s a, 0,5H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 1,52-1,89 (m, 1P); ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376 MHz) δ (ppm) (-118,96)-(-119,09) (m, 1F); y MS (ESI, EI+) m/z = 585 (MH^+). El ejemplo 49 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-19.

Ejemplo 50

(S)-5-terc-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

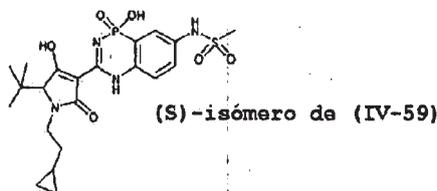
**(S)-isómero de (IV-42)**

El ejemplo 50 se sintetizó a partir del intermedio 81 como se ha descrito para el ejemplo 44 y era un polvo de color blanco. El ejemplo 50 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400, MHz) δ (ppm) -0,01-0,01 (m, 2H), 0,33-0,39 (m, 2H), 0,52-0,60 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 1,17-1,25 (m, 3H), 1,32-1,44 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,80-3,91 (m, 2H), 3,98-4,10 (m, 2H), 7,47-7,65 (m, 3H), 10,08 (s a, 1H), 11,04 (s a, 0,5H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) (-0,008)-0,14 (m, 1P); y MS (ESI, EI+) m/z = 525 (MH^+). El ejemplo 50 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-42.

Ejemplo 51

(S)-5-terc-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1-hidroxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

5



El ejemplo 51 se sintetizó a partir del ejemplo 50 como se ha descrito para el ejemplo 45 pero en este caso, la mezcla se enfrió rápidamente con una solución de hidróxido sódico (3 ml). Después de la purificación mediante cromatografía, el producto se disolvió en metanol, se añadió la resina Dowex H⁺ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de agitar, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua y acetonitrilo antes de la liofilización, que era un polvo de color blanco. El ejemplo 51 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) -0,03-0,03 (m, 2H), 0,34-0,39 (m, 2H), 0,51-0,60 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 1,31-1,42 (m, 1H), 1,49-1,62 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,80-3,92 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,44-7,47 (0,5H), 7,47-7,50 (m, 0,5H), 9,97 (s a, 1H), 11,13-11,37 (m, 1H); ³¹P RMN (DMSO-d₆, 162 MHz) δ (ppm) -6,87 (s, 1P), -1,18 (s, 1P). El ejemplo 51 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-59.

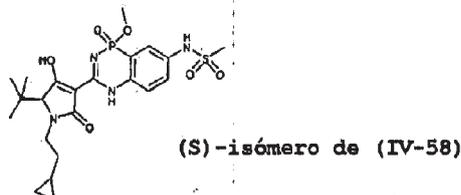
10

15

Ejemplo 52

(S)-5-terc-butil-1-(2-ciclopropil-etil)-3-(1-metoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

20



El ejemplo 52 se sintetizó a partir del ejemplo 51. A una solución agitada del ejemplo 51 (45 mg, 0,082 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió bromuro de trimetilsililo (87 μl, 0,65 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió bromuro de trimetilsililo (1 equiv.) cada 5 horas hasta que el producto esperado se formó. Después, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua. Se filtró un sólido de color blanco, se lavó con agua y se secó para proporcionar el ejemplo 52, que era un sólido de color blanco. El ejemplo 52 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) -0,03-0,03 (m, 2H), 0,33-0,41 (m, 2H), 0,51-0,63 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 1,32-1,45 (m, 1H), 1,50-1,67 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,64 (m, 3H), 3,80-3,93 (m, 2H), 7,47-7,60 (m, 3H), 10,08 (s a, 1H), 11,44 (s a, 1H); ³¹P RMN (DMSO-d₆, 162 MHz) δ (ppm) 1,70-1,80 (m, 1P); y MS (ESI, EI⁺) m/z = 511 (MH⁺). El ejemplo 52 es equivalente al Compuesto (S)-isómero de IV-58.

25

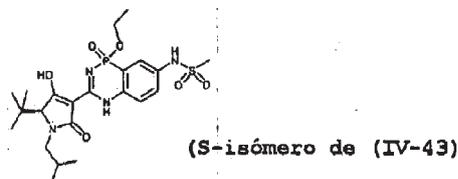
30

35

Ejemplo 53

(S)-5-terc-butil-1-isobutil-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

40

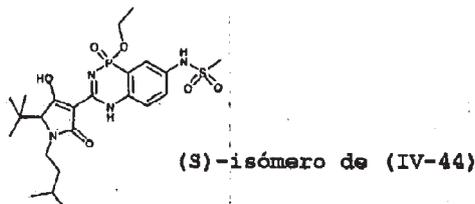


El ejemplo 53 se sintetizó a partir del intermedio 90 como se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color

blanco. El ejemplo 53 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,77-0,81 (m, 3H), 0,90-0,96 (m, 3H), 1,07-1,11 (m, 9H), 1,34-1,39 (m, 3H), 2,97-3,04 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,52-3,56 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,15-4,26 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 11,59-11,63 (m, 0,5H), 11,70-11,75 (m, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,43 (s, 1P), 0,49 (s, 1P), 0,72 (s, 1H), 0,78 (s, 1P); y MS (ESI, EI^+) $m/z = 513$ (MH^+). El ejemplo 53 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-43.

Ejemplo 54

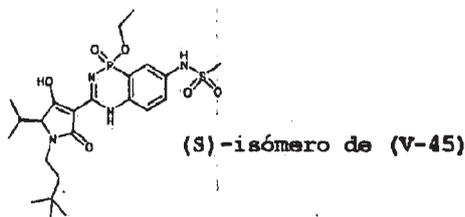
(S)-5-terc-butil-1-(3-metilbutil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El ejemplo 54 se sintetizó a partir del intermedio 93 como se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 54 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,91-0,97 (m, 6H), 1,08-1,13 (m, 9H), 1,36 (td, $J = 2,67$ Hz y $J = 7,04$ Hz, 3H), 1,40-1,60 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,13-4,24 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,8 (s a, 1H), 11,54-11,59 (m, 0,5H), 11,69-11,74 (m, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,56 (s, 1P), 0,82 (s, 1P), 0,86 (s, 1P); y MS (ESI, EI^+) $m/z = 527$ (MH^+). El ejemplo 54 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-44.

Ejemplo 55

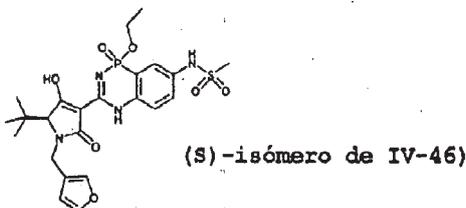
(S)-5-isobutil-1-(3,3-dimetilbutil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfodiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El ejemplo 55 se sintetizó a partir del intermedio 96 como se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 55 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,90-0,95 (m, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,17-1,20 (m, 3H), 1,32-1,37 (m, 3H), 1,38-1,44 (m, 1H), 1,48-1,57 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,89 (s a, 1H), 11,48-11,64 (m, 1H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,50 (s, 1P), 0,85 (s, 1P); y MS (ESI, EI^+) $m/z = 527$ (MH^+). El ejemplo 55 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-45.

Ejemplo 56

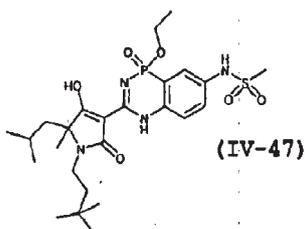
(2)-5-terc-butil-1-furan-3-ilmetil-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El ejemplo 56 se sintetizó a partir del intermedio 99 como se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 56 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,09-1,10 (m, 9H), 1,34-1,40 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 4,14-4,25 (m, 2H), 5,07-5,18 (m, 1H), 6,25-6,28 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 2H), 11,53-11,54 (m, 0,5H), 11,77 (s, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,57 (s, 1P), 0,69 (s, 1P), 0,76 (s, 1P); y MS (ESI, EI^+) $m/z = 537$ (MH^+). El ejemplo 56 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-46.

Ejemplo 57

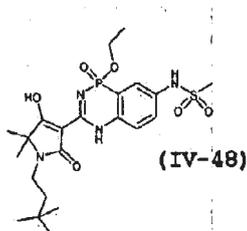
- 10 5-isobutil-1-(3,3-dimetilbutil)-5-metil-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



- 15 El ejemplo 57 se sintetizó a partir del intermedio 84 como se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 57 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,78-0,81 (m, 3H), 0,84-0,88 (m, 3H), 0,99-1 (m, 9H), 1,29-1,32 (m, 3H), 1,33-1,37 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 2H), 2,94-3 (m, 1H), 3,04-3,05 (m, 3H), 3,46-3,57 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 11,46-11,48 (m, 0,5H), 11,59 (d, $J = 16,48$ Hz, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,49 (s, 1P), 0,53 (s, 1P), 0,53 (s, 1P), 0,89 (s, 1P), 0,95 (s, 1P), y MS (ESI, EI^+) $m/z = 554,89$ (MH^+). El ejemplo 57 es equivalente al Compuesto IV-47.

Ejemplo 58

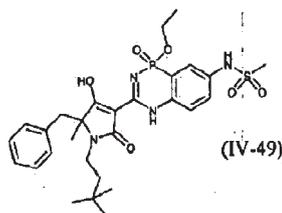
- 25 5,5-dimetil-1-(3,3-dimetilbutil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



- 30 El Ejemplo 58 se sintetizó a partir del intermedio 87 como se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 58 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,99-1 (m, 9H), 1,32-1,35 (m, 9H), 1,56-1,61 (m, 2H), 3,04-3,05 (m, 3H), 3,29-3,34 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,07 (s, 0,5H), 8,13 (s, 0,5H), 11,42 (s, 0,5H), 11,63 (s, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,50 (s, 1P), 0,91 (s, 1P); y MS (ESI, EI^+) $m/z = 512,88$ (MH^+). El ejemplo 58 es equivalente al Compuesto IV-48.

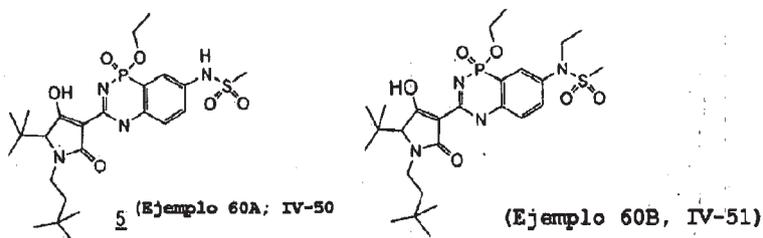
Ejemplo 59

- 40 5-bencil-1-(3,3-dimetilbutil)-5-metil-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzol[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El ejemplo 59 se sintetizó del intermedio 105 como se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 59 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,99-1,02 (m, 9H), 1,30-1,35 (m, 3H), 1,33-1,43 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,78-1,85 (m, 1H), 2,91 (d, $J = 14,09$ Hz, 1H), 3-3,02 (m, 3H), 3,08 (d, $J = 14,09$ Hz, 1H), 3,62-3,76 (m, 2H), 3,88-4,17 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 2,5H), 7,11-7,20 (m, 3,5H), 7,59-7,72 (m, 2H), 8,09-8,26 (m, 1H), 11,25-11,34 (m, 1H); y MS (ESI, EI⁺) $m/z = 588,85$ (MH^+). El ejemplo 59 es equivalente al Compuesto IV-49.

10 Ejemplo 60



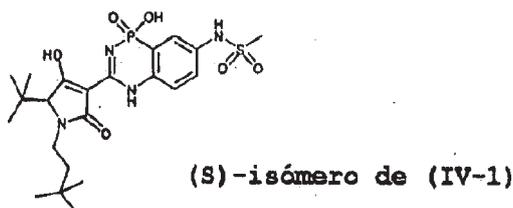
El ejemplo 60 se sintetizó a partir del intermedio 77 como se ha descrito para el ejemplo 44. Se aislaron dos compuestos (Ejemplos 60A y 60B).

Ejemplo 60A: 5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfodiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona, que era un sólido de color blanco. El Ejemplo 60A se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,1 (s, 9H), 1,34-1,37 (m, 3H), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,5-3,52 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,12-4,24 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,82-7,89 (m, 1H), 11,55 (s, 0,5H), 11,7-11,73 (m, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,52 (s, 1P), 0,55 (s, 1P), 0,83 (s, 1P), 0,86 (s, 1P); y MS (ESI, EI⁺) $m/z = 541$ (MH^+). El ejemplo 60A es equivalente al Compuesto IV-50.

Ejemplo 60B: 5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-(N-etil)metansulfonamil)-1-benzoil[1,2,4]fosfodiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona, que era un sólido de color blanco. El ejemplo 60B se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 0,97-1,1 (m, 3H), 1,02 (s, 9H), 1,18-1,21 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 7,62-7,79 (m, 3H), 11,48 (s a, 1H); ^{31}P RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) -0,57 (s, 1P), -0,46 (s, 1P); y MS (ESI, EI⁺) $m/z = 568, 96$ (MH^+). El ejemplo 60B es equivalente al Compuesto IV-51.

Ejemplo 61

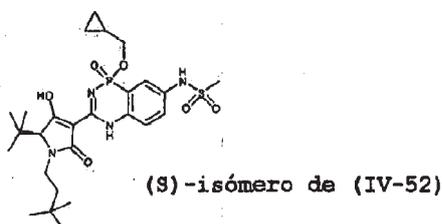
35 (S)-5-terc-butil-1-(3, 3-dimetil-butil) 4-3-(1-hidroxi-12-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfodiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El ejemplo 61 se sintetizó a partir del ejemplo 60A. El ejemplo 60A y bromuro de tetrametilsililo (10 equiv.) se disolvieron en 1,2-diclorometano (10 ml) y se agitaron en un tubo cerrado herméticamente a 60 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó, se diluyó en metanol (1 ml) y se añadió a HCl 1 N (15 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ para proporcionar el ejemplo 61, que era un sólido de color blanco. El ejemplo 61 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 1,01 (s, 9H), 1,25 (td, J = 5 Hz y J = 12,09 Hz, 1H), 1,60-1,66 (m, 1H), 3 (s, 3H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,5 (s, 1H), 3,76-3,83 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 3H), 10 (s, 1H), 10,6 (s a, 1H), 11,29 (s a, 1H); ³¹P RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) -5,73 (s, 1P); y MS (ESI, EI+) m/z = 512,88 (MH⁺). El ejemplo 61 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-1.

Ejemplo 62

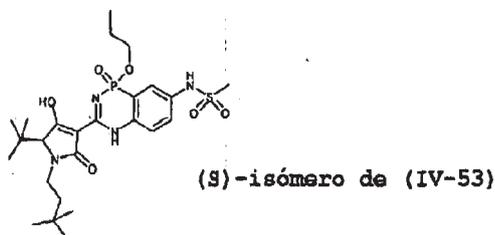
(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-ciclopropilmetoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]-fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



A una solución agitada del ejemplo 61 (0,814 mmol) en diclorometano (30 ml) y unas pocas gotas de dimetilformamida, se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,44 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró y se diluyó con diclorometano para obtener una solución a 0,215 M. Esta solución (1 ml) se añadió gota a gota a una solución de ciclopropanmetanol (0,645 mmol) con trietilamina (0,645 mmol) en diclorometano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en una primera vez y mediante HPLC preparativa en una segunda vez para proporcionar el Ejemplo 62, que era un sólido de color blanco. El ejemplo 62 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,34-0,38 (m, 2H), 0,65-0,69 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 1,1 (s, 9H), 1,17-1,25 (m, 1H), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1H), 11,55 (s, 0,5H), 11,74 (s, 0,5H); ³¹P RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,68 (s, 1P), 0,73 (s, 1P), 1,01 (s, 1P), 1,03 (s, 1P); y MS (ESI, EI⁺) m/s = 566,94 (MH⁺). El ejemplo 62 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-52.

Ejemplo 63

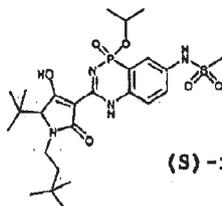
(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-propoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El ejemplo 63 se sintetizó a partir del ejemplo 61 y n-propanol como se ha descrito para el ejemplo 62 y era un sólido de color amarillo. El ejemplo 63 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,89-0,94 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,1 (s, 9H), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,04-4,12 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,65-7,76 (m, 3H), 11,55 (s, 0,5H), 11,70-11,74 (m, 0,5H); ³¹P RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,56 (s, 1H), 0,61 (s, 1H), 0,89 (s, 1H); y MS (ESI, EI⁺) m/z = 554,94 (MH⁺). El ejemplo 63 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-53.

Ejemplo 64

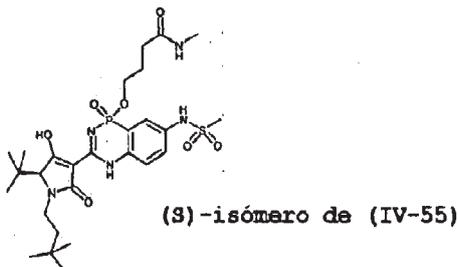
(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-isopropoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



5 El ejemplo 64 se sintetizó a partir del ejemplo 61 y 2-propanol como se ha descrito para el ejemplo 62 y era un sólido de color amarillo. El ejemplo 64 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,05 (s, 9H), 1,31-1,37 (m, 6H), 1,35-1,43 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,93-4 (m, 1H), 4,74-4,85 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 2H), 8,07-8,15 (m, 1H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) -0,7 (s, 1P), -0,65 (s, 1P), -0,48 (s, 1P), -0,43 (s, 1P); y MS (ESI, EI^+) m/z = 554,93 (MH^+). El ejemplo 64 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-54.

Ejemplo 65

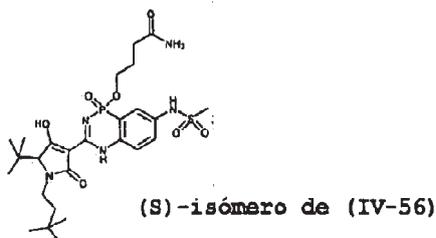
15 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-N-metilbutiramidoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



20 El ejemplo 65 se sintetizó a partir del ejemplo 61 y el intermedio 106 como se ha descrito para el ejemplo 62 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 65 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400; MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 2-2,07 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 2H), 2,76-2,79 (s a, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,5-3,53 (m, 1H), 3,93-4 (m, 1H), 4,04-4,12 (m, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 6,21-6,33 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 11,56-11,59 (m, 0,5H), 11,69-11,74 (m, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,12 (s, 1P), 1,15 (s, 1P), 1,42 (s, 1P), 1,46 (s, 1P); y MS (ESI EI^+) m/z = 611,95 (MH^+). El ejemplo 65 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-55.

Ejemplo 66

30 (S)-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-butiramidoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

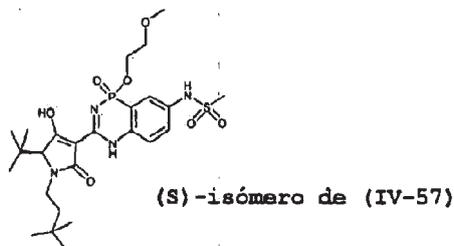


35 El ejemplo 66 se sintetizó a partir del ejemplo 61 y el intermedio 107 como se ha descrito para el ejemplo 62 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 66 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400, MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,35-1,43 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 2-2,08 (m, 2H), 2,33-2,38 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,91-4 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,19-4,29 (m, 1H), 5,79-5,88

(m, 1H), 6,13-6,31 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 11,58 (s a, 0,5H), 11,73 (s a, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,2 (s, 1P), 1,52 (s, 1P); y MS (ESI, EI^+) m/z = 597,93 (MH^+). El ejemplo 66 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-56.

5 Ejemplo 67

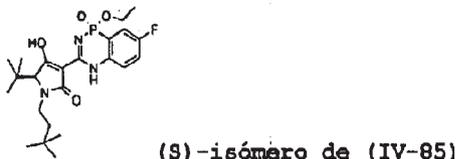
(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-(2-metoxietoxi)4-oxo-1,4-dihidro-metansulfonamilo-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El ejemplo 67 se sintetizó a partir del ejemplo 61 y 2-metoxietanol como se ha descrito para el ejemplo 62 y era un sólido de color beige. El ejemplo 67 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 4H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,92-4,02 (m, 1H), 4,20-4,33 (m, 1H), 4,42-4,54 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,59-7,68 (m, 2H), 11,63-11,66 (m, 0,15H), 11,80-11,83 (m, 0,5H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,11 (s, 1P), 1,27 (s, 1P), 1,49 (s, 1P); y MS; (ESI, EI^+) m/z = 570,91 (MH^+). El ejemplo 67 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-57.

20 Ejemplo 68

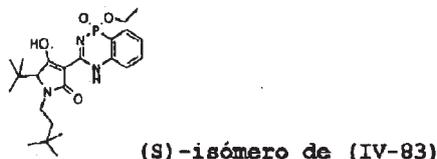
(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-fluoro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



El ejemplo 68 se sintetizó a partir del intermedio 77 e intermedio 108 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 68, que era un sólido liofilizado de color blanco. El ejemplo 68 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 1,01 (s, 9H), 1,21-1,28 (m, 4H), 1,65 (s a, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,55-3,56 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 11,44 (s a, 1H). ^{31}P RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 162 MHz) δ (ppm) -0,81 (s, 1P). ^{19}F RMN ($\text{DMSO}-d_4$ 376 MHz) δ (ppm) -115,57 (d, J = 36,46 Hz, 1F). MS (ESI, EI^+) m/z = 466 (MH^+). El ejemplo 68 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-85.

35 Ejemplo 69

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

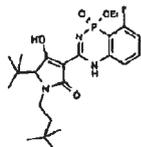


El ejemplo 69 se sintetizó a partir del intermedio 77 e intermedio 109 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 69, que

era un sólido liofilizado de color blanco. El ejemplo 69 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 1,01 (s, 9H), 1,17-1,22 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H), 1,22-1,29 (td, $J = 12,31$ Hz, y $J = 5,03$ Hz, 1H), 1,61-1,66 (m, 1H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,74-3,82 (td, $j = 12,87$ Hz y $J = 4,48$ Hz, 1H), 4,00 (s a, 2H), 7,36-7,75 (m, 4H), 11,52 (s a, 1H). ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 0,59 (s, 1P), MS (ESI, EI^+) $m/z = 448$ (MH^+). El ejemplo 69 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-83.

Ejemplo 70

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-8-fluoro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

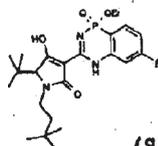


(S)-isómero de (IV-130)

El ejemplo 70 se sintetizó a partir del intermedio 77 y el intermedio 110 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 70, que era un sólido liofilizado de color blanco. El ejemplo 70 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 1,22-1,25 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 3,11-3,14 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 7,19-7,38 (m, 2H), 7,73-7,75 (m; 1H), 11,54 (s a, 1H). ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 0,59 (s, 1P). ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376 MHz) δ (ppm) 0,59 (s, 1P). ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 176 MHz) δ (ppm) -102,06 (s, 1F). MS (ESI, EI^+) $m/z = 466$ (MH^+). El ejemplo 70 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-130.

Ejemplo 71

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-6-fluoro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

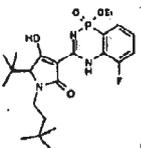


(S)-isómero de (IV-87)

El ejemplo 71 se sintetizó del intermedio 77 y el intermedio 111 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 71, que era un sólido liofilizado de color blanco. El ejemplo 71 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 1,21-1,28 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 3,11-3,14 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 7,19-7,38 (m, 2H), 7,73-7,75 (m, 1H), 11,42 (s a, 1H). ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 0,14 (s, 1P). ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376 MHz) δ (ppm) -102,71 (s, 1F). MS (ESI, EI^+) $m/z = 466$ (MH^+). El ejemplo 71 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-87.

Ejemplo 72

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-5-fluoro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



(S)-isómero de (IV-86)

El ejemplo 72 se sintetizó a partir del intermedio 77 y el intermedio 112 siguiendo el procedimiento que se ha

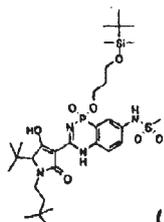
descrito para el ejemplo 44. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 72, que era un sólido liofilizado de color blanco. El ejemplo 72 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) -1,84 (s, 1P). ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376 MHz) 5 (ppm) -130,67 (s, 1F). MS (ESI, EI^+) m/z = 466 (MH^+). El ejemplo 72 es equivalente al (S) isómero del Compuesto IV-86.

5

Ejemplo 73

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-[(3-terc-butil-dimetil-silanoxi)-propoxil]-7-metansulfonamilo)-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

10



(S)-isómero de (IV-77)

El ejemplo 73 se sintetizó a partir del ejemplo 61 y el intermedio 113 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 62. El ejemplo 73 era una resina de color amarillo. El ejemplo 73 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 0,96 (m, 9H), 1,10-1,11 (m, 9H), 1,40 (td, j = 4,86 Hz y J = 12,38 Hz, 1H), 1,58 (td, J = 4,86 Hz y J = 12,38 Hz, 1H), 1,85-1,89 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,65 (t, J = 5,78 Hz, 2H), 3,97 (td, J = 5,41 Hz y J = 12,87 Hz, 1H), 4,16-4,25 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,40 (d, J = 6,68 Hz, 0,5H), 7,46 (d, J = 3,62 Hz, 0,5H), 7,61, 7,68 (m, 2H), 11,55 (d, J = 5,88 Hz, 0,5H), 11,72 (d, J = 10,81 Hz, 0,5H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,50 (d, J = 13,01 Hz, 1P), 0,83 (d, J = 9,84 Hz, 1P). MS (ESI, EI^+) m/z = 685 (MH^+). El ejemplo 73 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-77.

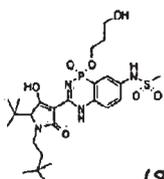
15

20

Ejemplo 74

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-(3-hidroxi-propoxi)-7-metansulfonamilo)-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

25



(S)-isómero de (IV-75)

El ejemplo 73 (0,0073 mmol) se agitó en THF anh. (1 ml) con fluoruro de tetrabutylamonio (0,015 mol) a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, la mezcla se purificó mediante HPLC semipreparativa para proporcionar el ejemplo 74, que era un sólido liofilizado de color blanco. El ejemplo 74 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95-0,96 (m, 9H), 1,09-1,11 (m, 9H), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,27-4,36 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 2H), 8,1 (s a, 1H), 11,62 (s a, 0,5H), 11,77 (s a, 0,5H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz): δ (ppm) 1,63 (s, 1P), 2,02 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) m/z = 571 (MH^+). El ejemplo 74 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-75.

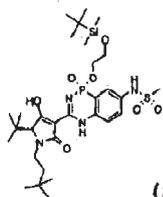
30

35

Ejemplo 75

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-[(3-terc-butil-dimetil-silanoxi)-etoxi]-7-metansulfonamilo)-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

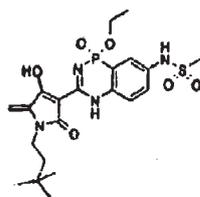
40

**(S)-isómero de (IV-76)**

El ejemplo 75 se sintetizó a partir del ejemplo 61 y el intermedio 114 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 62. El ejemplo 75 era un sólido de color blanco. El ejemplo 75 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0-0,015 m, 6H), 0,81-0,84 (m, 9H), 0,95-0,96 (m, 9H), 1,09-1,11 (m, 9H), 1,39 (td, $J = 4,83$ Hz y $J = 12,38$ Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,197 (td, $J = 4,83$ Hz y $J = 12,38$ Hz, 1H), 4,10-4,19 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,62-7,71 (m, 3H), 11,57 (d, $J = 6,23$ Hz, 0,5H), 11,72 (d, $J = 8,34$ Hz, 0,5H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 1,02 (d, $J = 11,71$ Hz, 1P), 1,33 (d, $J = 11,71$ Hz, 1P), MS (ESI, EI^+) $m/z = 671$ (MH^+). El ejemplo 75 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-76.

Ejemplo 76

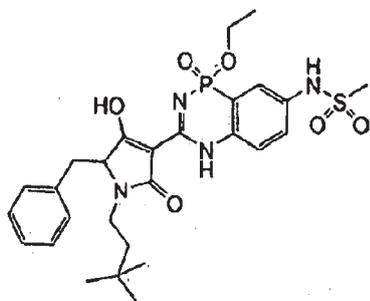
5-metilen-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamilo-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(IV-60)**

El ejemplo 76 se sintetizó a partir del intermedio 117 siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 76 era un sólido de color blanco. El ejemplo 76 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0,85-0,96 (m, 3H), 1 (s, 9H), 1,31-1,37 (m, 1H), 1,48-1,52 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,60-3,64 (m, 2H), 4,16-4,22 (m, 2H), 4,60 (s a, 1H), 5,28-5,31 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,15 (s a, 1H), 11,06 (s, 0,4H), 11,52 (s a, 0,4H). ^{31}P RMN ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$, 162 MHz) δ (ppm) 0,56 (s, 1P), 0,69 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 497$ (MH^+). El ejemplo 76 es equivalente al Compuesto IV-60.

Ejemplo 77

5-bencil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamilo-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

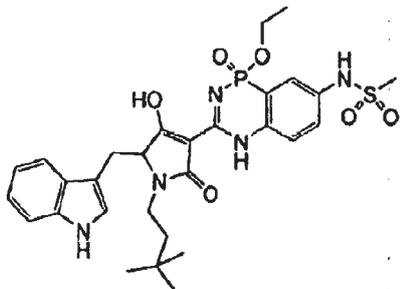
**(IV-121)**

El ejemplo 77 se sintetizó a partir del intermedio 120 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 77 era un sólido de color blanco. El ejemplo 77 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,85-0,87 (m, 9H), 1,29-1,37 (m, 5H), 2,82-2,91 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 3H), 7,10-7,37 (m, 8H), 7,60 (s, 1H),

7,64 (s, 1H), 11,39-11,44 (m, 1H), MS (ESI, EI⁺) m/z = 575 (MH⁺). El ejemplo 77 es equivalente al Compuesto IV-121.

Ejemplo 78

5-(1H-indol-3-il-metil)-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

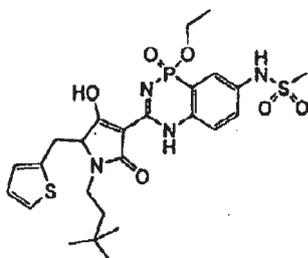


(IV-131)

El ejemplo 78 se sintetizó a partir del intermedio 123 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 78 era un sólido de color verde. El ejemplo 78 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,81-0,85 (m, 9H), 1,24-1,38 (m, 5H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,32-3,34 (m, 2H), 6,99-7,17 (m, 5), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,46-7,69 (m, 3H), 8,02 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 11,40 (s, 0,5), 11,44 (s, 0, 5H). MS (ESI, EI⁺) m/z = 614 (MH⁺). El ejemplo 78 es equivalente al Compuesto IV-131.

Ejemplo 79

5-(triofen-2-il-metil)-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

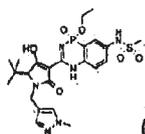


(IV-132)

El ejemplo 79 se sintetizó a partir del intermedio 127 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 79 era un sólido de color amarillo. El ejemplo 79 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,29-1,37 (m, 3H), 1,41-1,48 (m, 2H), 2,93-3,03 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,32-3,46 (m, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 7,11-7,21 (m, 2H), 7,42 (s a, 0,3H), 7,51 (s a, 0,7H), 7,61-7,66 (m, 2H), 11,34-11,43 (m, 1H). MS (ESI, EI⁺) m/z = 581 (MH⁺). El ejemplo 79 es equivalente al Compuesto IV-132.

Ejemplo 80

(S)-5-terc-butil-1-(1-metil-pirazol-4-ilmetil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

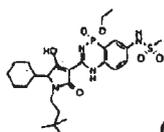


(S)-isómero de (IV-67)

El ejemplo 80 se sintetizó a partir del intermedio 130 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 80 era un sólido de color blanco. El ejemplo 80 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,09-1,11 (m, 9H), 1,34-1,38 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,39-3,42 (m, 1H), 3,87 (d, $J = 3,23$ Hz, 3H), 4,09-4,23 (m, 3H), 5,07-5,15 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 3,81$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,88$ Hz, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 11,54 (d, $J = 8,32$ Hz, 0,5H), 11,75 (s a, 0,5H). MS (ESI, EI^+) $m/z = 549$ (MH^+). El ejemplo 80 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-67.

Ejemplo 81

10 (S)-5-ciclohexil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

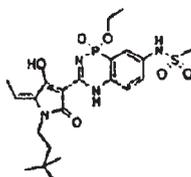


(S)-isómero de (IV-119)

15 El ejemplo 81 se sintetizó a partir del intermedio 133 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 81 era un sólido de color blanco. El ejemplo 81 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,98-0,99 (m, 9H), 1,15-1,90 (m, 16H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 11,52-11,60 (m, 1H). MS (ESI, EI^+) $m/z = 567$ (MH^+). El ejemplo 81 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto 119.

Ejemplo 82

25 5-etiliden-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-bencil[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

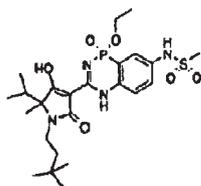


(IV-65)

30 El ejemplo 82 se sintetizó a partir del intermedio 136 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 82 era un sólido de color blanco. El ejemplo 82 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1-1,01 (m, 9H), 1,36 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H), 1,44-1,48 (m, 2H), 2,29 (d, $J = 7,60$ Hz, 3H), 3,06-3,07 (m, 3H), 3,57-3,61 (m, 2H), 4,15-4,24 (m, 2H), 5,37-5,44 (m, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 2H), 11,18 (s a, 0,51H), 11,80 (s a, 1H). MS (ESI, EI^+) $m/z = 511$ (MH^+). El ejemplo 82 es equivalente al Compuesto IV-65.

Ejemplo 83

40 5-isopropil-5-metil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



(IV-82)

El ejemplo se sintetizó a partir del intermedio 139 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 83 era un sólido de color blanco. El ejemplo 83 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

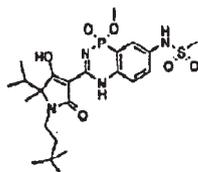
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,84-0,90 (m, 3H), 0,99-1 (m, 9H), 1,10-1,14 (m, 3H), 1,33-1,38 (m, 6H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 3,04-3,05 (m, 3H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,33-3,44 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 11,56-11,58 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,36 (s, 1P), 0,38 (s, 1P), 0,78 (s, 1P). MS (ESI, EI⁺) m/z = 541 (MH⁺). El ejemplo 83 es equivalente al Compuesto IV-82.

5

Ejemplo 84

5-isopropil-5-metil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(7-metansulfonamil-1-metoxi-12-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-ilo)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

10



(IV-103)

El ejemplo 84 se sintetizó a partir del ejemplo 83. A una solución agitada del ejemplo 83 (0,042 mmol) en diclorometano (2 ml) y unas pocas gotas de dimetilformamida se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,0063 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Después, se añadió metanol y la mezcla se agitó durante una hora. Los disolventes se concentraron a presión reducida y el material en bruto se purificó usando HPLC preservativa para proporcionar el ejemplo 84, que era un sólido de color blanco. El ejemplo 84 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI⁺) m/z = 527 (MH⁺). El ejemplo 84 es equivalente al Compuesto IV-103.

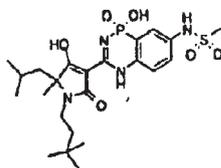
15

20

Ejemplo 85

5-isobutil-1-(3,3-dimetilbutil)-5-metil-3-(1-hidroxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-7-metansulfonamil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

25



(IV-99)

El ejemplo 85 se sintetizó a partir del ejemplo 57 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 45. El ejemplo 85 era un sólido de color blanco. El ejemplo 85 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,71 (d, J = 6,63 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 6,63 Hz, 3H), 0,85-0,88 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 1,14 (s, 3H), 1,32-1,39 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,33-3,39 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 10,97-11,03 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) -13,80 (s, 1P), -13,95 (s, 1P). MS (ESI, EI⁺) m/z = 527 (MH⁺). El ejemplo 85 es equivalente al Compuesto IV-99.

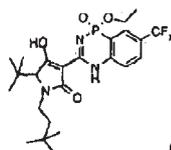
30

35

Ejemplo 86

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-trifluoro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

40



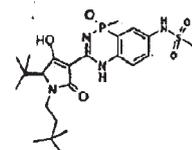
(S)-isómero de (IV-92)

El ejemplo 86 se sintetizó a partir del intermedio 140 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha

descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 86 era un polvo liofilizado de color blanco. El ejemplo 86 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,37-1,41 (m, 5H), 3,20 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,95-3,98 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 15,02$ Hz, 1H), 10,92 (s a, 1H), 11,72-11,84 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) -0,78 (s, 1P), -0,73 (s, 1P), -0,43 (s, 1P), -0,35 (s, 1P). ^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz) δ (ppm) -62,53 (s, 3F). MS (ESI, EI^+) $m/z = 516$ (MH^+). El ejemplo 86 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-92.

Ejemplo 87

- 10 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(7-metansulfonamil-1-metil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

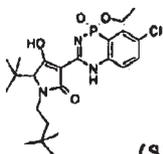


(S)-isómero de IV-133)

- 15 El ejemplo 87 se sintetizó a partir del intermedio 143 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 87 era un sólido de color blanco. El ejemplo 87 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 1,22 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 3H), 3,01 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H), 9,97 (s a, 1H), 10,67 (s a, 1H), 11,65 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO-d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 11,94 (s, 1P), 12,94 (s, 1P), 12,54 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 511$ (MH^+). El ejemplo 87 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-133.

Ejemplo 88

- 25 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(7-cloro-1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

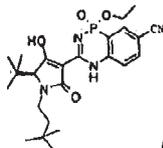


(S)-isómero de (IV-94)

- 30 El ejemplo 88 se sintetizó a partir del intermedio 144 y el intermedio 77 siguiente el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 88 era un polvo liofilizado de color blanco. El ejemplo 88 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,29 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 1,33-1,38 (m, 1H), 1,70-1,73 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,64-3,67 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 7,68 (s a, 1H), 7,84 (d, $J = 9,11$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 15,10$ Hz, 1H), 11,54 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO-d_6 , 162 MHz) δ (ppm) -1,18 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 482$ (MH^+). El ejemplo les equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-94.

Ejemplo 89

- 40 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(7-ciano-1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



(S)-isómero de (IV-93)

- 45 El ejemplo 89 se sintetizó a partir del intermedio 145 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 89 era un polvo liofilizado de color blanco. El ejemplo 89 se caracterizó por los siguientes datos espectroscopios: ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,27-1,29 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H), 1,33-1,38 (m, 1H), 1,70-1,73 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,64-3,67 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 7,68 (s a, 1H), 7,84 (d, $J = 9,11$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 15,10$ Hz, 1H), 11,54 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO-d_6 , 162 MHz) δ (ppm) -1,18 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 482$ (MH^+). El ejemplo 89 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-94.

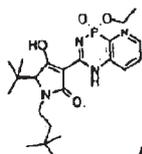
= 7,00 Hz, 3H), 1,34-1:38 (m, 1H), 1,69-176 (m, 1H), 3,16-3,21, (t, J = 12,41 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,83-3,91 (t, J = 12,41 Hz, 1H), 4,18 (s a, 2H), 7,77 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 14,80 Hz, 1H), 11,64-11,73 (m, 1H). ³¹P RMN (DMSO-d₆, 162 MHz) δ (ppm) 2,30 (s, J = MS (ESI, EI⁺), m/z = 473 (MH⁺). El ejemplo 89 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-93.

5

Ejemplo 90

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4,8]fosfatriazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

10

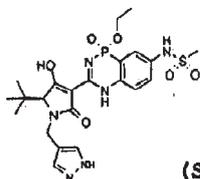
**(S)-isómero de (IV-96)**

El ejemplo 90 se sintetizó a partir del intermedio 147 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 90 era un polvo liofilizado de color blanco. El ejemplo 90 se caracterizó los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 1,16-1,20 (m, 3H), 1,31 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,18-4,20 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 10,72 (s a, 1H), 11,33-11,51 (m, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (PPM)-5,82 (S, J = -5,75 (S, 1P), -25,55 (S, 1). MS (ESI, EI⁺) m/z = 449 (MH⁺). El ejemplo 90 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-96.

15

Ejemplo 91

(S)-5-terc-butil-1-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4,]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-63)**

25

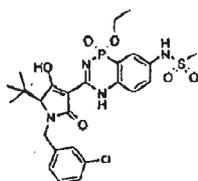
El ejemplo 91 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 150 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 91 era un sólido de color blanco. El ejemplo 91 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,09 (s, 9H), 1,36,1,41 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), ~3,39 (dd, J = 4,40 Hz y J = 8,80 Hz, 1H), 4,19-4,24 (m, 2H), 5,15-5,19 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,51-7,61 (m, 4H), 15,52-15,76 (m, 1H). MS (ESI, EI⁺) m/z = 537 (MH⁺). El ejemplo 91 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-63.

30

Ejemplo 92

35

(S)-5-terc-butil-1-(3-cloro-bencil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-109)**

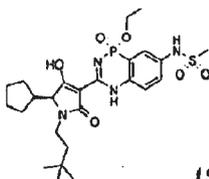
40

El ejemplo 92 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 153 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 92 era un sólido de color blanco. El ejemplo 92 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,08 (s, 9H), 1,36-1,41 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,34-3,39 (m, 1H), 4,18-4,32 (m, 3H), 5,23-5,35 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 4H), 7,36-7,44 (m, 1H),

7,63-7,67 (m, 2H), 11,51-11,80 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,35 (s, 1P), 0,47 (s, 1P), 0,53 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 581 (MH^+). El ejemplo 92 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-109.

Ejemplo 93

- 5 (S)-5-ciclopentil-1-(3,3-dimetilbutil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

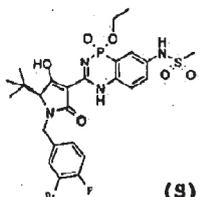


(S)-isómero de (IV-114)

- 10 El ejemplo 93 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 156 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 93 era un sólido de color blanco. El ejemplo 93 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,28-1,42 (m, 5H), 1,50-1,76 (m, 7H), 1,85 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 3,03 (d, J = 2,01 Hz, 4H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 2H), 7,13-7,25 (m, 1H), 7,50-7,66 (m, 3H), 11,53-11,58 (m, 1H). MS (ESI, EI+) m/z = 553 (MH^+). El ejemplo 93 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-114.

Ejemplo 94

- 20 (S)-5-terc-butil-1-(3-bromo-4-fluorobencil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

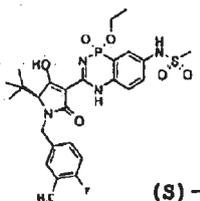


(S)-isómero de (IV-107)

- 25 El ejemplo 94 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 158 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 94 era un sólido de color blanco. El ejemplo 94 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,09 (s, 9H), 1,36-1,42 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,34-3,39 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 3H), 5,16-5,29 (m, 1H), 7,06-7,21 (m, 3H), 7,29-7,41 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 2H), 11,48 (m, 1H), 11,80 (s, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,40 (s, 1P). ^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz) δ (ppm) -108,50 (s, 1F). MS (ESI, EI+) m/z = 644 (MH^+). El ejemplo 94 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-107.

Ejemplo 95

- 35 (S)-5-terc-butil-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil)-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



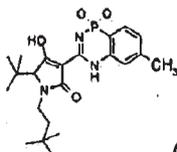
(S)-isómero de (IV-102)

- 40 El ejemplo 95 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 221 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 95 era un sólido de color blanco. El ejemplo 95 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,07 (s, 9H), 1,34-1,40 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,35-3,38 (m, 1H), 4,12-4,25 (m, 3H), 5,24-5,33 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 3H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 1H), 11,54 (d, J = 3,48 Hz, 0,5 H), 11,77 (d, J = 3,48 Hz, 0,5 H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ

(ppm) 0,81 (s, 1P). ^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz) 8 (ppm) -119,18 (s, 1F). MS (ESI, EI^+) m/z = 579 (MH^+). El ejemplo 95 es equivalente (S)-isómero del Compuesto IV-102.

Ejemplo 96

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-6-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

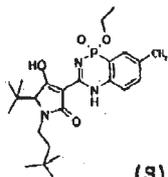


(S)-isómero de (IV-90)

El ejemplo 96 se sintetizó a partir del intermedio 77 y el intermedio 160 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 96 era un sólido de color blanco. El ejemplo 96 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 1,32-1,36 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 6,97 (d, J = 6,90 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,67-7,73 (dd, J = 7,85 Hz, J = 6,92 Hz, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 1,63-1,98 (m, 1P). MS (ESI, EI^+) m/z = 462 (MH^+). El ejemplo 96 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-90.

Ejemplo 97

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



(S)-isómero de (IV-91)

El ejemplo 97 se sintetizó a partir del intermedio 77 y el intermedio 161 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 97 era un sólido de color blanco. El ejemplo 97 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400; MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 1,32-1,36 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,26 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 14,87 Hz, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 1,38-1,71 (m, 1P). MS (ESI, EI^+) m/z = 462 (MH^+). El ejemplo 97 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-91.

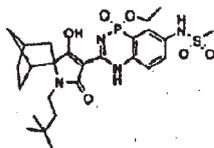
Ejemplo 98

5-isopropil-5-metil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(7-metansulfonamil-1-hidroxi-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

El ejemplo 98 se sintetizó a partir del ejemplo 84 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 45. El ejemplo 98 era un sólido de color blanco. El ejemplo 98 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS (ESI, EI^+) m/z = 513 (MH^+). El ejemplo 98 es equivalente al Compuesto IV-134.

Ejemplo 99

5-[biciclo[2,2,1]heptano]-1-3,3-dimetil-butil)-3-(7-metanosulfonamil-1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzoiil[1,2,4]-fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

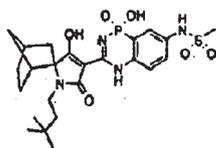


(IV-116)

El ejemplo 99 se sintetizó a partir del intermedio 165 y el intermedio 26 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 99 era un sólido de color blanco. El ejemplo 99 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,99 (s, 9H), 1,23-1,25 (m, 1H), 1,32-1,35 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H), 1,39-1,42 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 3H), 2,00-2,03 (m, 1H), 2,29-2,31 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,47-2,49 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 2H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,63-1,02 (m, 1P). MS (ESI, EI+) $m/z = 565$ (MH^+). El ejemplo 99 es equivalente al Compuesto IV-116.

Ejemplo 100

5-[biciclo[2,2,1]heptan]-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(7-metanosulfonamilo-1-hidroxi-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfodiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

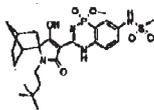


(IV-117)

El ejemplo 100 se sintetizó a partir del ejemplo 99 siguiendo el procedimiento como se describe para el ejemplo 45. El ejemplo 100 era un sólido de color beige. El ejemplo 100 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,20-2,45 (m, 12H), 3,02 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,67-7,79 (m, 2H), 11,55 (s, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 1,59-2,25 (m, 1P). MS (ESI, EI+) $m/z = 537$ (MH^+). El ejemplo 100 es equivalente al Compuesto IV-117.

Ejemplo 101

5-[biciclo[2,2,1]heptan]-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(7-metanosulfonamilo-1-metoxi-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfodiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

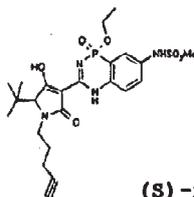


(IV-118)

El ejemplo 101 se sintetizó del ejemplo 100. A una solución agitada del ejemplo 100 (0,042 mmol) en diclorometano (2 ml) y unas gotas de dimetilformamida se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,0063 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Después, se añadió metanol y la mezcla se agitó durante una hora. Los disolventes se concentraron a presión reducida y el material en bruto se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 101, que era un sólido de color blanco. El ejemplo 101 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,98 (s, 9H), 1,20-2,25 (m, 1H), 1,36-1,46 (m, 2H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,27-2,48 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 3H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 11,50-11,59 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 1,20-2,66 (m, 1P). MS (ESI, EI+) $m/z = 551$ (MH^+). El ejemplo 101 es equivalente al Compuesto IV-118.

Ejemplo 102

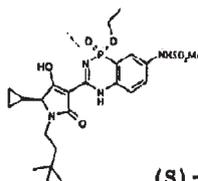
(S)-5-terc-butil-1-pent-4-inil-3-(1-etoxi-7-metanosulfonamilo-1-oxo-1,4-dihidro-7-metil-1-benzo[1,2,4]fosfodiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-68)**

El ejemplo 102 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 167 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 102 era un sólido de color blanco. El ejemplo 102 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,09 (s, 9H), 1,33-1,37 (m, 3H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,17-2,22 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,13-4,21 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,786-7,81 (m, 1H), 11,52-11,72 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,60 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 523$ (MH^+). El ejemplo 102 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-68.

Ejemplo 103

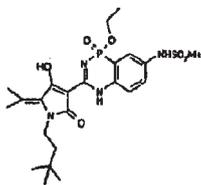
(S)-5-ciclopropil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metanosulfonamilo)-1-oxo-1,4-dihidro-7-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-69)**

El ejemplo 103 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 170 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 103 era un sólido de color blanco. El ejemplo 103 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,43-0,47 (m, 1H), 0,68-0,83 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 1,33-1,36 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 3,03-3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 11,54-11,58 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,44 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 525$ (MH^+). El ejemplo 103 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-69.

Ejemplo 104

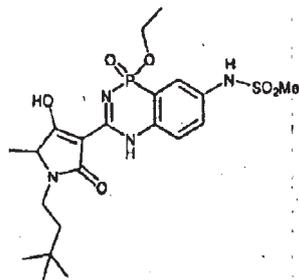
5-isopropiliden-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metanosulfonamilo)-1-oxo-1,4-dihidro-7-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(IV-70)**

El ejemplo 104 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 173 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 104, era un sólido de color blanco. El ejemplo 104 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 1,32-1,36 (s, J = 7,02 Hz y J = 2,25 Hz, 3H), 1,47-1,52 (t, J = 8,67 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,81-3,87 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 2H), 11,29 (s, 1H), 12,08 (s, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,30 (s, 1P), MS (ESI, EI^+) $m/z = 525$ (MH^+). El ejemplo 104 es equivalente al Compuesto IV-70.

Ejemplo 105

1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metanosulfonamilo)-1-oxo-1,4-dihidro-7-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-5-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



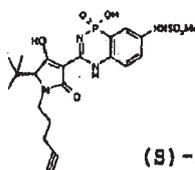
(IV-61)

El ejemplo 105 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 175 siguiendo el procedimiento que se describe para el ejemplo 44. El ejemplo 105 era un sólido de color beige. El ejemplo 105 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,33-1,37 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 3,08-3,12 (m; 1H), 3,73-3,83 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 8,61 (s a, 1H), 11,41 (s a, 1H), 11,55 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,68-1,07 (s, 1P). MS (ESI, EI^+), m/z = 499 (MH^+). El ejemplo 105 es equivalente al Compuesto IV-61.

Ejemplo 106

(S)-5-terc-butil-1-pent-4-inil-3-(1-hidroxi-7-metanosulfonamilo-1-oxo-1,4-dihidro-7-metil-1-

benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



(S)-isómero de (IV-135)

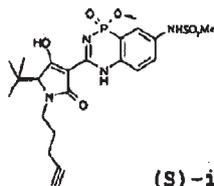
El ejemplo 106 se sintetizó a partir del ejemplo 102 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 45. El ejemplo 106 era un sólido de color naranja. El ejemplo 106 se caracterizó por los siguientes datos electroscópicos: MS (ESI, EI^+) m/z = 495 (MH^+). El ejemplo 106 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-135.

Ejemplo 107

A una solución agitada del ejemplo 106 (0,28 mmol) en MeOH seco (115 μl) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (0,425 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (A30B70) para proporcionar 3 compuestos:

Ejemplo 107a

(S)-5-terc-butil-1-pent-4-inil-3-(1-metoxi-7-metanosulfonamilo-1-oxo-1,4-dihidro-7-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



(S)-isómero de (IV-136)

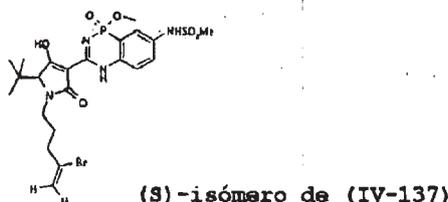
El ejemplo 107a era un sólido de color blanco. El ejemplo 107a se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,08-1,10 (m, 9H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,92-1,97 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 3,79-3,84 (dd, J = 12,38 Hz y J = 6,04 Hz, 3H), 3,95-4,03 (m, 1H), 6,99-7,08 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 11,52-11,73 (m, 1H) ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ

(ppm) 1,90 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 499 (MH⁺). El ejemplo 107a es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-136.

Ejemplo 107b

5

(S)-5-terc-butil-1-(4-bromo-pent-4-enil-3-(1-metoxi-7-metanosulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-7-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1, 5-dihidropirrol-2-ona



10

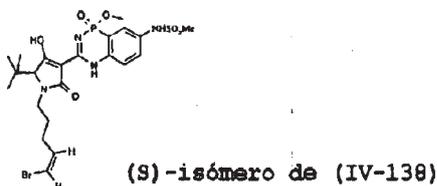
El ejemplo 107b era un sólido de color blanco. El ejemplo 107b se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,08-1,10 (m, 9H), 1,81-1,85 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,80-3,84 (m, 3H), 3,89-4,03 (m, 1H), 5,42 (d, J = 1,29 Hz, 1H), 5,61 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 11,53-11,74 (m, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 1,90 (s, 1P). MS (ESI, Et) m/z = 591 (MH⁺). El ejemplo 107b es equivalente al (S)-isómero DEL Compuesto IV-137.

15

Ejemplo 107c

20

(S)-5-terc-butil-1-(5-bromo-pent-4-enil-3-(1-metoxi-7-metanosulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-7-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



25

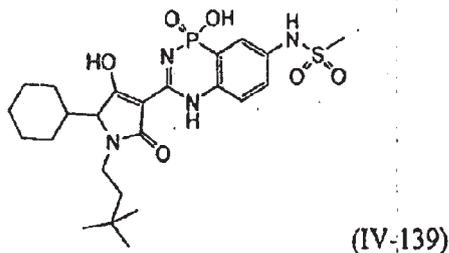
El ejemplo 107c era un sólido de color blanco. El ejemplo 107c se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1,08-1,10 (m, 9H), 2,36-2,52 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 3H), 3,91-4,09 (m, 1H), 5,54-5,61 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 11,53-11,75 (m, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 1,90 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 591 (MH⁺) El ejemplo 107c es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-138.

30

Ejemplo 108

5-ciclohexil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-hidroxi-7-metanosulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfodiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

35

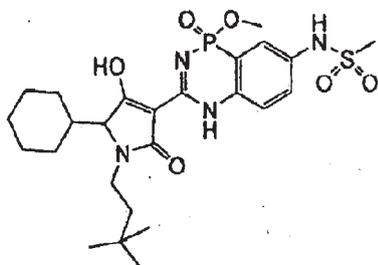


El ejemplo 108 se sintetizó a partir del ejemplo 81 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 45. El ejemplo 108 era un sólido anaranjado. El ejemplo 108 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

MS (ESI, EI⁺) m/z = 539 (MH⁺). El ejemplo 108 es equivalente al Compuesto IV-139.

Ejemplo 109

- 5 5-ciclohexil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-metoxi-7-metanosulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

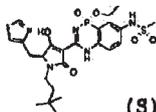


- 10 El ejemplo 109 se sintetizó a partir del ejemplo 108 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 107. El ejemplo 109 era un sólido de color amarillo. El ejemplo 109 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,99 (s, 9H), 1,19-1,87 (m, 13H), 2,98-3,03 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,67-3,90 (m, 5H), 7,10-7,26 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 11,52-11,58 (m, 1H), ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 1,90 (s, 1P). MS (ESI, EI⁺) m/z = 553 (MH⁺). El ejemplo 109 es equivalente al Compuesto IV-140.

15 Ejemplo 110

(S)-5-tiazol-4-il-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metanosulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfodiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

20

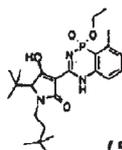


- 25 El ejemplo 110 se sintetizó a partir del intermedio 180 y el intermedio 26 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 110 era un sólido de color blanco. El ejemplo 110 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,88 (s, 9H), 1,25-1,43 (m, 5H), 2,81-2,90 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 2H), 4,30-4,32 (m, 1H), 6,99-7,14 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,72-8,75 (m, 1H), 11,40-11,50 (m, 1H), ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 0,12 (s, 1P). MS (ESI, EI⁺) m/z = 582 (MH⁺). El ejemplo 110 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-141.

30 Ejemplo 111

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-8-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

35



- 40 El ejemplo 111 se sintetizó a partir del intermedio 77 y el intermedio 181 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. Los 2 diastereoisómeros se separaron pero no se identificaron.

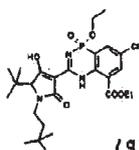
El ejemplo 111a era un sólido de color blanco. El ejemplo 111a se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,94 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,34-1,38 (td, J = 7,10 Hz y J = 3,29 Hz, 3H), 1,39-1,42 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,13-3,21 (td, J = 12,61 Hz y J = 4,50 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 12,06 Hz, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,05-4,19 (m, 2H), 6,95-6,98 (t, J = 7,17 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,44-7,49 (m,

1H), 10,7 (s a, 1H), 11,38-11,60 (m, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 1,36 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 462 (MH⁺).

Ejemplo 111b: Era un sólido de color blanco. El ejemplo 111b se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,94 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,34-1,38 (td, J = 7,10 Hz y J = 3,29 Hz, 3H), 1,39-1,43 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,11-3,21 (td, J = 12,61 Hz y J = 4,50 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 2H), 6,97-6,98 (t, J = 7,79 Hz, 1H), 7,07-7,8' 10 (m, 1H), 7,45-7,49 (5, J = 7,79 Hz, 1H); 10,8 (s a, 1H), 11,36-11,60 (m, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 1,36 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 462 (MH⁺).

Ejemplo 112

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-8-metil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

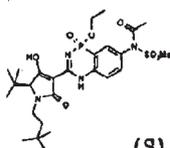


(S)-isómero de (IV-142)

El ejemplo 112 se sintetizó a partir del intermedio 77 y el intermedio 182 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 112 era un sólido de color blanco. El ejemplo 112 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,93 (d, J = 10,23 Hz, 9H), 1,08 (d, J = 3,66 Hz, 9H), 1,34-1,40 (m, 6H), 1,48-1,60 (m, 2H), 3,04-3,20 (m, 1H), 3,50 (d, J = 12,87 Hz, 1H), 4,18-4,29 (m, 4H), 7,98-8,07 (m, 1H), 8,31 (t, J = 4,59 Hz, 1H), 12,05 (m, 1H), 12,65 (m, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 12,00 (s, 1P), MS (ESI, EI+) m/z = 554 (MH⁺). El ejemplo 112 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-142.

Ejemplo 113

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-(N-acetil-metanosulfonamidil)-1-benzo[1,2,4]-fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

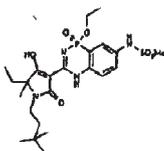


(S)-isómero de (IV-81)

El ejemplo 113 se sintetizó del ejemplo 44. A una suspensión agitada del ejemplo 44 (30 mmol) en THF anhidro (1,7 ml) se le añadieron unas pocas gotas de TEA y cloruro de acetilo (6 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el ejemplo 113, que era un sólido de color blanco. El ejemplo 113 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ²H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,09 Hz, 3H), 1,25-1,31 (m, 1H), 1,67 (s a, 1H), 1,92 (s, 3H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 4,02-4,13 (m, 3H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 8,02 (d, J = 15,19 Hz, 1H), 11,55 (m, 1H). ³¹P RMN (DMSO-d₆, 162 MHz) δ (ppm) -0,85 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 583 (MH⁺). El ejemplo 113 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-81.

Ejemplo 114

5-etil-5-metil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metanosulfonamidil)-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

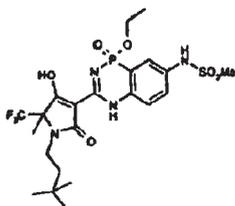


(IV-71)

El ejemplo 114 se sintetizó a partir del intermedio 85 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 114 era un sólido de color blanco. El ejemplo 114 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,69-0,72-(m, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,32-1,37 (m, 6H), 1,50-1,53 (m, 1H), 1,63-1,68 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 1H), 4,17-4,21 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 11,45 (s a, 1H), 11,59 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 0,34 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) m/z = 527 (MH^+). El ejemplo 114 es equivalente al Compuesto IV-71.

10 Ejemplo 115

4-hidroxi-5-metil-5-trifluorometil-1-(3,3-dimetil-butil-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metanosulfonamidil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

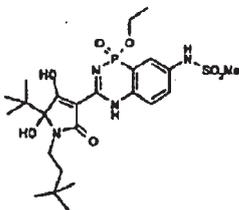


(IV-143)

El ejemplo 115 se sintetizó a partir del intermedio 188 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 115 era un sólido de color blanco. El ejemplo 115 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 1,36 (m, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 4,03-4,19(m, 2H), 5,12 (s a, 1H), 7,10-7,21 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 11,59 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO- d_4 162 MHz) δ (ppm) 19,07 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) m/z = 557 (MH^+). El ejemplo 115 es equivalente al Compuesto IV-143.

25 Ejemplo 116

5-terc-butil-4,5-dihidroxi-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-metanosulfonamidil-1-benzo[1,2,4,]fosfadiazin-3-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

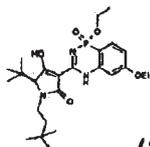


(IV-106)

El ejemplo 116 se sintetizó a partir del intermedio 191 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 116 era un sólido de color blanco. El ejemplo 116 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,97 (s, 9H), 1,36 (m, 3H), 1,60 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 2H), 4,17-4,24 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,99-8,03 (m, 1H), 11,59 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO- d_4 162 MHz) δ (ppm) 0,35 (s, 1P). ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376 MHz) δ (ppm) -75,04 (s, 1F). MS (ESI, EI^+) m/z = 567 (MH^+). El ejemplo 116 es equivalente al Compuesto IV-106.

40 Ejemplo 117

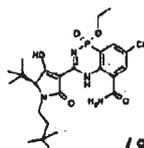
(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-6-etoxi-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-126)**

5 El ejemplo 117 se sintetizó del intermedio 193 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 117 era un sólido de color blanco. El ejemplo 117 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 0,94 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,30-1,34 (t, J = 8,64 Hz, 3H), 1,35-1,38 (m, 1H), 1,40-1,46 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 1,54-1,61 (m, 2H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,04-4,16 (m, 4H), 6,56 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 7,65-7,71 (dd, J = 15 Hz y J = 8,04 Hz, 1H), 10,68-10,82 (m, 1H), 11,44-11,63 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO- d_4 , 162 MHz) δ (ppm) 2,11-2,47 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 492 (MH $^+$). El ejemplo 117 es equivalente al (S) isómero del Compuesto IV-126.

Ejemplo 118

15 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-7-cloro-5-carbamoil-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-144)**

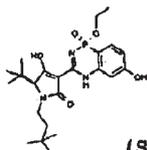
20 El ejemplo 118 se sintetizó a partir del intermedio 195 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. Los 2 diastereoisómeros se separaron pero no se identificaron.

Ejemplo 118a: Era un sólido de color blanco. El ejemplo 118a se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl $_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0,92 (m, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,32-1,37 (m, 4H), 1,55-1,61 (m, 4H), 3,12-3,18 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 6,56-6,62 (s a, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 11,63-12,05 (m, 1H), 13,16-13,29 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl $_3$, 162 MHz) δ (ppm) -1,53 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 525 (MH $^+$).

30 El ejemplo 118b era un sólido de color blanquecino. El ejemplo 118b se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl $_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0,91 (s, 9H), 1,07 (s, 9H), 1,35-1,41 (m, 3H), 1,52-1,62 (m, 4H), 3,10-3,13 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 1H), 11,83 (s a, 1H), 13,26 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl $_3$, 162 MHz) δ (ppm) -1,50 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 525 (MH $^+$).

Ejemplo 119

35 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-6-hidroxi-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

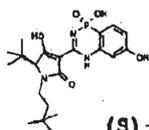
**(S)-isómero de (IV-145)**

40 A una solución enfriada del intermedio 146 (0,06 mmol) en DCM (600 μl) se le añadió tribomuro de boro (0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se añadieron 2 equivalentes más de tribromuro de boro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron unas pocas gotas de MeOH. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice. El ejemplo 119 era un polvo de color beige. El ejemplo 119 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (MeOH, 400 MHz) δ (ppm) 0,97 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,10 Hz, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 6,72 (d, J = 5,91 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,18 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,64 Hz y J = 14,54 Hz, 1H). ^{31}P RMN

(MeOH, 162 MHz) δ (ppm) 3,95 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 464 (MH⁺). El ejemplo 119 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-145.

Ejemplo 120

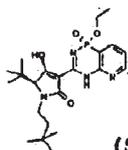
5 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-hidroxi-1-oxo-1,4-dihidro-6-hidroxi-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-146)**

10 El ejemplo 120 se obtuvo como un producto secundario de la síntesis del ejemplo 119. El ejemplo 120 era un polvo de color beige. El ejemplo 120 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (MeOH, 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,31 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,6-7,68 (m, 1H). ³¹P RMN (MeOH, 162 MHz) δ (ppm) -2,96 (s, 1P). MS (ESI, EI⁺) m/z = 436 (MH⁺). El ejemplo 120 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-146.

Ejemplo 121

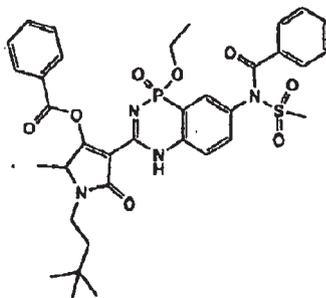
20 (S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo)-1,4-dihidro-2,4,5-triazafosfanafalen-3-il-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-147)**

25 El ejemplo 121 se sintetizó del intermedio 198 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 121 era un sólido de color blanco. El ejemplo 121 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,87 (s, 9H), 1,01 (s, 9H), 1,30 (m, 3H), 1,51 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,90-3,94 (m, 1H), 4,14-4,17 (m, 2H), 8,03-8,08 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,65 (m, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 2,37 (s, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 449 (MH⁺). El ejemplo 121 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-147.

Ejemplo 122

35 Éster de ácido 4-[7-benzoil-metansulfonil-amino)-1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]diazafosfinin-3-il]-1-(3,3-dimetil-butil)-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-il benzoico

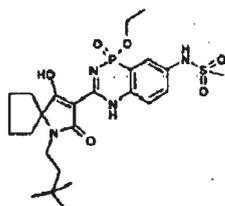
**(IV-148)**

40 A una solución agitada del ejemplo 105 (0,06 mmol) en THF anhidro (400 μ l) se le añadieron TEA (10 μ l) y cloruro de benzoílo (8 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron las mismas cantidades de TEA y cloruro de benzoílo y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron EtOAc y salmuera, los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na₂CO₃, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 122, que era un sólido de color blanquecino. El ejemplo 122 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,80 (t, $J = 7,18$ Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,57-1,65 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 2H), 6,30-6,34 (m, 1H), 7,58-7,75 (m, 8H), 8,27 (d, $J = 8,16$ Hz, 4H), 8,89 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 3,07 (s, 1P). MS (ESI, EI+) $m/z = 707$ (MH^+). El Ejemplo 122 es equivalente al Compuesto IV-148.

Ejemplo 123

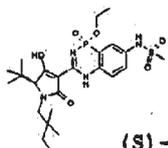
- 10 N-{3-[1-(3,3-dimetilbutil)-4-hidroxi-2-oxo-1-aza-espiro[4,4]non-3-en-3-il]-1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]diazafosfinin-3-il]-metanosulfonamida



- 15 El ejemplo 123 se sintetizó a partir del intermedio 200 y el intermedio 26 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 123 era un sólido de color blanco. El ejemplo 123 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,98 (s, 9H), 1,31-1,35 (td, $J = 2,60$ Hz y $J = 7,03$ Hz, 3H), 1,60-1,64 (m, 2H), 1,81-1,93 (m, 6H), 2,00-2,04 (m, 2H), 3,02 (d, $J = 2,60$ Hz, 3H), 3,28 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,70 (s a, 1H), 11,54 (s a, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,83 (s, 1P). MS (ESI, EI+), $m/z = 539$ (MH^+). El ejemplo 123 es equivalente al Compuesto IV-149.

Ejemplo 124

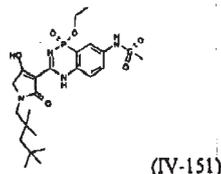
- 25 (S)-N-{3-[5-terc-butil-1-(2,2-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-il]-1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]fosfadiazin-7-il]-metanosulfonamida



- 30 El ejemplo 124 se sintetizó del intermedio 205 y el intermedio 26 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 124 era un sólido de color blanco. El ejemplo 124 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,88-0,95 (m, 9H), 1,11 (s, 9H), 1,27-1,33 (m, 2H), 1,36-1,42 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,81-3,84 (m, 1H), 4,08-4,24 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 2H), 11,69 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,57 (s, 1P). MS (ESI, EI+) $m/z = 541$ (MH^+). El ejemplo 124 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-150.

Ejemplo 125

- 40 N-{3-[1-(2,2,4,4-tetrametil-pentil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-2-il]-1-etoxi-1-oxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]fosfadiazin-7-il]-metanosulfonamida



El ejemplo 125 se sintetizó del intermedio 207 y el intermedio 26 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 125 era un sólido de color beige. El ejemplo 125 se caracterizó por los siguientes datos

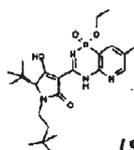
espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,97 (d, $J = 3,58$ Hz, 9H), 1,35 (td, $J = 7,38$ Hz y $J = 2,46$ Hz, 3H), 1,48 (m, 6H), 1,96 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 11,43$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 11,4 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,41 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 513$ (MH^+). El ejemplo 125 es equivalente al Compuesto IV-151.

5

Ejemplo 126

(S)-5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-1-oxo)-1,4-dihidro-7-metil-2,4,5-triaza-fosfanaftalen-3-il-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

10

**(S)-isómero de (IV-152)**

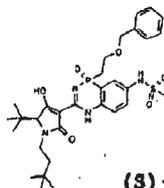
El ejemplo 126 se sintetizó a partir del intermedio 210 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 126 era un sólido de color blanco. El ejemplo 126 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,86 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 1,23 (m, 4H), 1,64 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,59-3,83 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 8,13 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 11,64 (s a, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 1,78 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 463$ (MH^+). El ejemplo 126 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-152.

15

Ejemplo 127

(S)-{3-[5-terc-butil-1-(2,2-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-il]-1-(2-benciloxi-etil)-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]fosfadiazin-7-il}-metansulfonamida

25

**(S)-isómero de (IV-153)**

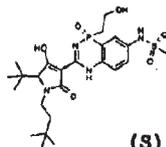
El ejemplo 127 se sintetizó a partir del intermedio 216 y el intermedio 26 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 127 era un sólido de color blanquecino. El ejemplo 127 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 1,38-1,41 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,52-2,56 (m, 2H), 3,86-2,88 (m, 3H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 3H), 4,53-4,58 (m, 2H), 7,03-7,56 (m, 8H), 11,47 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 13,64-14,35 (4s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 631$ (MH^+). El ejemplo 127 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-153.

30

Ejemplo 128

(S)-{3-[5-terc-butil-1-(2,2-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]fosfadiazin-7-il}-metanosulfonamida

35

**(S)-isómero de (IV-154)**

40

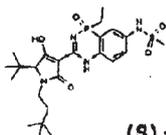
El ejemplo 128 se sintetizó a partir del ejemplo 5084 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 216. El ejemplo 128 era un sólido de color beige. El ejemplo 128 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 1,38-1,41 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,86-2,88 (m, 3H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 3H), 4,53-4,58 (m, 2H), 7,12-7,56 (m, 3H), 11,47 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 13,64-14,35 (4s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 541$ (MH^+). El ejemplo 128 es

45

equivalente al (S)-isómero de Compuesto IV-154.

Ejemplo 129

- 5 (S)-{3-[5-terc-butil-1-(2,2-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-il]-1-etil-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]fosfadiazin-7-il]-metanosulfonamida

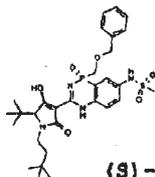


(S)-isómero de (IV-155)

- 10 El ejemplo 129 se sintetizó a partir del intermedio 220 y el intermedio 26 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 129 era un sólido de color blanquecino. El ejemplo 129 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 1,10-1,12 (m, 3H), 1,38-1,41 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,86-2,88 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 11,47 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 19,81-20,43 (m, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 525 (MH^+). El ejemplo 129 es equivalente al (S) isómero del Compuesto de IV-155.

Ejemplo 130

- 20 (S)-N-(3-[5-terc-butil-1-(2,2-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-il]-1-(benciloxi-metil)-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]fosfadiazin-7-il)-metanosulfonamida



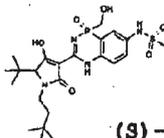
(S)-isómero de (IV-157)

- 25 El ejemplo 130 se sintetizó a partir del intermedio 226 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44 y era una resina de color amarillento. El ejemplo 130 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,38-1,41 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 11,65 (m, 1H). MS (ESI, EI+) m/z = 617 (MH^+). El ejemplo 130 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-157.

30

Ejemplo 131

- 35 (S)-N-{3-[5-terc-butil-1-(2,2-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-il]-1-(hidroxi-metil)-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]fosfadiazin-7-il]-metanosulfonamida

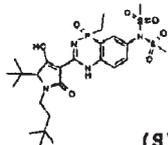


(S)-isómero de (IV-158)

- 40 El ejemplo 131 se sintetizó a partir del ejemplo 130 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 128 y era una resina de color naranja. El ejemplo 131 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,83 (2s, 9H), 1,08 (2s, 9H), 1,22 (m, 1H), 1,38-1,41 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 8,80 (m, 1H), 11,65 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 14,12-15,59 (m, 1P). MS (ESI, EI+) m/z = 527 (MH^+). El ejemplo 131 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-158.

- 45 Ejemplo 132

(S)-{3-[5-terc-butil-1-(2,2-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-2-il]-1-etil-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]fosfadiazin-7-il]-metanosulfonamida

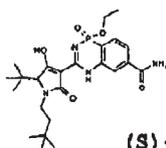


(S)-isómero de (IV-159)

5 El ejemplo 132 se sintetizó a partir del intermedio 227 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44 y era una resina de color amarillenta. El ejemplo 132 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400, MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,10-1,12 (m, 3H), 1,38-1,41 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,40 (m, 6H), 3,70 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 10,87 (s a, 1H), 11,64 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 19,81-30,43 (4s, 1P). MS (ESI- EI^+) m/z, - 603 (MH^+). El ejemplo 132 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-159.

Ejemplo 133

15 Amida de ácido (S)-3-[5-terc-butil-1-(3,3-dimetilbutil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-il]-1-etoxi-1-oxo-benzo-1,2,4-fosfadiazin-6-carboxílico

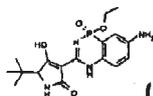


(S)-isómero de (IV-160)

20 El ejemplo 133 se sintetizó a partir del intermedio 229 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44 y era un polvo beige. El ejemplo 133 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 1,33-1,37 (m, 4H), 1,58-1,61 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,17-4,19 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,84-7,87 (m, 1H), 11,67-11,82 (m, 1H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) -0,09-0,26 (4s, 1P), MS (ESI, EI^+) m/z = 491 (MH^+). El ejemplo 133 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-160.

Ejemplo 134

30 (S)-(3-[5-terc-butil-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-3-il]-1-etoxi-1-oxo-benzo-1,2,4-fosfadiazin-7-il)-metanosulfonamida

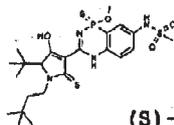


(S)-isómero de (IV-161)

35 El ejemplo 134 se sintetizó a partir del intermedio 231 y el intermedio 26 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 134 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,05 (s, 9H), 1,36-1,39 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 4,19-4,24 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 2H), 11,67-11,82 (m, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) -0,09-0,26 (4s, 1P), MS (ESI, EI^+) m/z = 457 (MH^+). El ejemplo 134 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-161.

Ejemplo 135

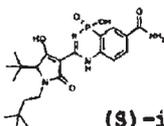
45 (S)-N-{3-[5-terc-butil-1-(3,3-dimetilbutil)-4-hidroxi-2-tioxo-2,5-dihidro-pirrol-2-il]-1-etoxi-1-tioxo-benzo-1,2,4-fosfadiazin-7-il]-metanosulfonamida

**(S)-isómero de (IV-162)**

El ejemplo 44 (1,25 mmol) y el reactivo de Lawesson (0,125 mmol) en tolueno (1 ml) se agitaron a 120 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (70/30 de agua/acetonitrilo) para proporcionar el ejemplo 135, que era un sólido de color amarillo. El ejemplo 135 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0,95-0,97 (m, 9H), 1,10-1,12 (m, 9H), 1,26-1,30 (m, 3H), 1,33-1,52 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 4,14-4,29 (m, 2H), 4,6-4,75 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 12,02 (s, 1H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) 48, 18-48,34-48,53-48,59 (4s, 1P). MS (ESI, EI⁺) m/z = 573 (MH⁺). El ejemplo 135 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-162.

Ejemplo 136

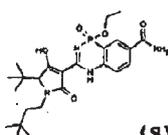
Amida del ácido (S)-3-[5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1-hidroxi-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]-fosfadiazin-7-il-carboxílico

**(S)-isómero de (IV-163)**

El intermedio 233 (0,05 mmol) y el intermedio 77 (0,057 mmol) en una solución en piridina (250 μl) se agitaron en irradiación por microondas a 200 °C durante 30 min. Se añadió una solución de HCl 1 N y EtOAc. Los productos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se usó como está en la siguiente etapa. El ejemplo 136 era un aceite de color pardo y era equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-163.

Ejemplo 137

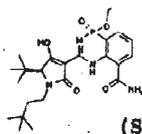
Amida del ácido (S)-3-[5-terc-butil-1-(3,3-dimetil-butil)-4-etoxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-il]-1-hidroxi-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]-fosfadiazin-7-il-carboxílico

**(S)-isómero de (IV-164)**

Una solución del ejemplo 136 (0,06 mmol) en DCM (2 ml) se añadió a cloruro de oxalilo (8 μl) en DMF anhidro (5 μl) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,30 h. Después, se añadió EtOH anhidro (380 μl) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el material en bruto se purificó mediante HPLC semipreparativa para proporcionar el ejemplo 137 que era un sólido de color blanco. El ejemplo 137 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 0,89 (m, 9H), 1,02 (m, 9H), 1,27 (td, J = 5 Hz y J = 11,77 Hz, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 2H), 7,47-7,65 (m, 3H), 10,08 (s, 1H), 11,37-11,50 (m, 1H). ³¹P RMN (DMSO-d₆, 162 MHz) δ (ppm) 1,66 (s, 1P), 1,78 (s, 1P). MS (ESI, EI⁺) m/z = 491 (MH⁺). El ejemplo 137 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-164.

Ejemplo 138

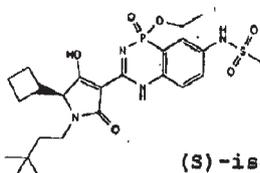
Amida del ácido (S)-3-[5-terc-butil-2-(3,3-dimetil-butil)-4-etoxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1-hidroxi-1-oxo-1,4-dihidro-benzo[1,2,4]fosfadiazin-5-il-carboxílico

**(S)-isómero de (IV-165)**

El ejemplo 138 se sintetizó a partir del intermedio 236 y el intermedio 77 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanco. El ejemplo 138 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,91 (m, 9H), 1,07 (m, 9H), 1,32 (t, $J = 6,35$ Hz, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,98 (s a, 1H), 4,12-4,15 (m, 2H), 6,17-6,40 (s a, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H), 11,75 (s a, 1H), 13,37 (s a, 1H). ^{31}P RMN (DMSO-d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 1,66 (s, 1P), 1,78 (s, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 491$ (MH^+). El ejemplo 138 es equivalente al (S)-isómero del compuesto IV-165.

10 Ejemplo 139

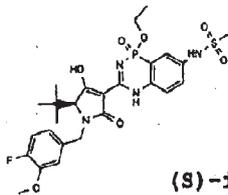
(S)-5-ciclobutil-1-(3,3-dimetil-butil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamyl-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-127)**

El ejemplo 139 se sintetizó a partir de éster metílico del ácido cianocarbonil-(3,3-dimetil-butil)-amino}-ciclobutil-acético (obtenido de L-ciclobutilglicina siguiendo los procedimientos que se han descrito para el intermedio 120) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44. El ejemplo 139 era un sólido blanco. El ejemplo 139 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0,96 (s, 9H), 1,30-1,42 (m, 4H), 1,49-1,59 (M, 1H), 1,80-2,16 (M, 5H), 2,22-2,35 (M, 1H), 2,60-3,76 (M, 1H), 3,04 (S, 3H), 3,71-3,88 (M, 2H), 4,11-4,22 (M, 2H), 7,12-7,20 (M, 1H), 4,47-7,57 (M, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 11,52-11,60 (m, 1H). ^{31}P RMN (DMSO-d_6 , 162 MHz) δ (ppm) 0,53 (m, 1P); MS (ESI, EI^+) $m/z = 539$ (MH^+). El ejemplo 139 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-127.

25 Ejemplo 140

(S)-5-terc-butil-1-(3-metoxi-4-fluoro-3-metilbencil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamyl-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

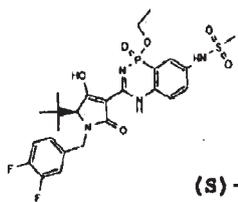
**(S)-isómero de (IV-128)**

El ejemplo 140 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 238 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanquecino. El ejemplo 140 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,07 (s, 9H), 1,34-1,40 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,85-3,86 (m, 2H), 4,15-4,29 (m, 3H), 5,19-5,23 (m, 1H), 6,66-6,70 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,75-7,81 (m, 1H), 11,52' (d, $J = 3,48$ Hz, 0,5 P), 11,79 (d, $J = 3,48$ Hz, 0,5H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,56-0,81 (c, 1P). ^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz) δ (ppm) -136,76-136-53 (c, 1F). MS (ESI, EI^+) $m/z = 595$ (MH^+). El ejemplo 140 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-128.

40 Ejemplo 141

(S)-5-terc-butil-1-(3,4-difluoro-3-metilbencil)-3-(1-etoxi-7-metanosulonamyl-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

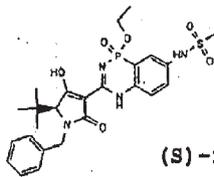
45

**(S)-isómero de (IV-129)**

El ejemplo 142 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 240 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44, y era un sólido de color blanquecino. El ejemplo 141 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,06 (s, 9H), 1,34-1,38 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,31-3,37 (m, 1H), 4,18-4,31 (m, 3H), 5,16-5,30 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,08-7,26 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 11,48 (d, $J = 3,48$ Hz, 0,5 H), 11,79 (d, $J = 3,48$ Hz, 0,5 H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,52-0,68 (c, 1P). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) -139,21-1349,19 (c, 1F), -136,79 -136,55 (m, 1F). MS (ESI, EI^+) $m/z = 283$ (MH^+). El ejemplo 141 era equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-129.

Ejemplo 142

(S)-5-terc-butil-1-(3-metilbencil)-3-(1-etoxi-7-metansulfonamil-1-oxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]fosfadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

**(S)-isómero de (IV-130)**

El ejemplo 142 se sintetizó a partir del intermedio 26 y el intermedio 242 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 44 y era un sólido de color blanquecino. El ejemplo 142 se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1,07 (s, 9H), 1,33-1,37 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,33-3,38 (m, 1H), 4,18-4,23 (m, 3H), 5,34-5,46 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,75-7,90 (m, 1H), 11,56 (d, $J = 3,48$ Hz, 0,5 H), 11,79 (d, $J = 3,48$ Hz, 0,5 H). ^{31}P RMN (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) 0,39-0,60 (m, 1P). MS (ESI, EI^+) $m/z = 547$ (MH^+). El ejemplo 142 es equivalente al (S)-isómero del Compuesto IV-130.

Ejemplo 143

Ensayo de Polimerasa de HCV

El ensayo de polimerasa de HCV se realizó en placas de microtitulación revestidas con estreptavidina de 96 pocillos (Pierce) usando 50 nM de polimerasa 1b de genotipo HCV (cepa J4) de Replizyme, bromo-UTP 15 μM , 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de oligo 5'-biotinilado (rU12), 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de poli(rA) en 20 mM de Tris-HCl a pH 7,5, 5 mM de MgCl_2 , 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de BSA, 1 mM de DTT, 0,02 U/ μl de RNasin, 5% de DMSO y KCl 25 mM. La reacción de 60 μl se incubó a 35 $^\circ\text{C}$ durante 60 minutos y se terminó añadiendo 20 μl de EDTA 0,5 M a pH 8,0. El BrUTP incorporado en el cebador se cuantificó mediante ELISA usando un anticuerpo monoclonal anti-BrdU etiquetado con peroxidasa (Roche) y sustrato de TMB (Sigma) y las placas se leyeron a 630 nm con un espectrofotómetro Tecan Sunrise. Los compuestos se solubilizaron rutinariamente a una concentración de 15 mM en DMSO y se ensayaron a una diversidad de concentraciones en tampón de ensayo que contenía una concentración final de DMSO de un 5%. Los valores CI_{50} se determinaron a partir de los datos del porcentaje de inhibición frente a concentración usando un análisis de regresión no lineal sigmoidal basado en cuatro parámetros con software Tacan Magellan. Los resultados biológicos se resumen en la Tabla 2 (CI_{50}).

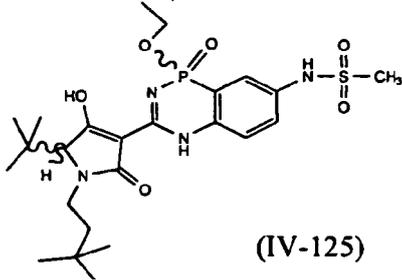
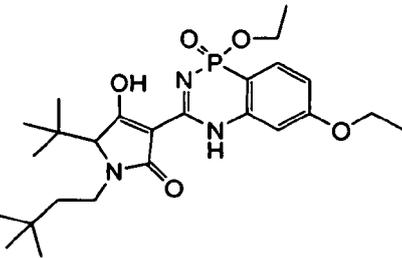
Ejemplo 144

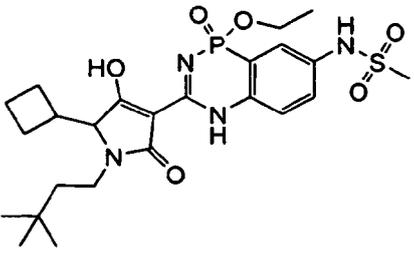
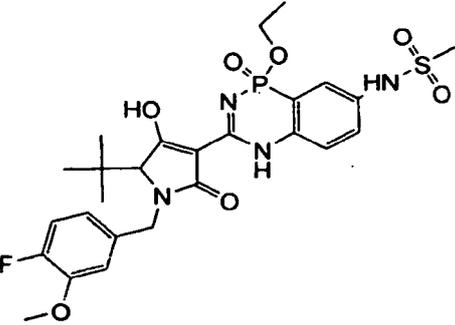
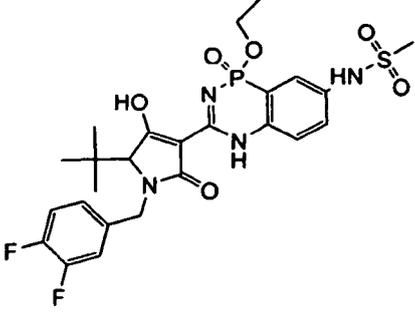
Ensayo de Replicación de HCV

Procedimiento general: Se cultivaron células Huh-7 que contenían replicón subgenómico de HCV Con1 (células GS4.1) en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con un 10% de suero fetal bovino (FBS), L-glutamina 2 mM, 110 mg/l de piruvato sódico, 1X aminoácidos no esenciales, 100 U/ml de penicilina-estreptomina y 0,5 mg/ml de G418 (Invitrogen). Para el ensayo de respuesta a dosis, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a $7,5 \times 10^3$ células/pocillo en un volumen de 50 μl y se incubaron a 37 $^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ al 5%. Tres horas después de su puesta en placas, se añadieron 50 μl de diez diluciones seriadas 2 veces de compuestos (concentración más

5 elevada, 75 μM) y los cultivos celulares se incubaron a 37 $^{\circ}\text{C}/\text{CO}_2$ al 5% en presencia de DMSO al 0,5%. Como alternativa, los compuestos se probaron a una sola concentración de 15 μM . En todos los casos, las células Huh-7 que carecían de replicación de HCV sirvieron como control negativo. Las células se incubaron en presencia de compuestos durante 72 horas, después de lo cual se controlaron para observar la expresión de la proteína NS4A mediante ensayo inmunoabsorbente unido a enzimas (ELISA). Para esto, después, las placas se fijaron durante 1 min con acetona/metanol (1:1, v/v), se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS), 0,1% de Tween 20, se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente con tampón de TNE que contenía 10% de FBS y después se incubaron durante 2 horas a 37 $^{\circ}\text{C}$ con el anticuerpo monoclonal de ratón anti-NS4A A-236 (ViroGen) diluido en el mismo tampón. Después de lavar tres veces con PBS, 0,1% de Tween 20, las células se incubaron durante 1 hora a 37 $^{\circ}\text{C}$ con conjugado de G-peroxidasa de inmunoglobulina anti-ratón en TNE, 10% de FBS. Después de lavar como se ha descrito anteriormente, la reacción se desarrolló con O-fenilendiamina (Zymed). La reacción se detuvo después de 30 min con H_2SO_4 2 N y la absorbencia se leyó a 492 nm usando un espectrofotómetro Sunrise Tecan. Los valores de CE_{50} se determinaron del % de inhibición frente a los datos de concentración usando un análisis de regresión no lineal sigmoidal en base a cuatro parámetros con software Tecan Magellan. Al explorar a una sola concentración, los resultados se expresaron como % de inhibición a 15 μM . Los resultados biológicos se resumen en la Tabla 1 (CE_{50} y CC_{50}).

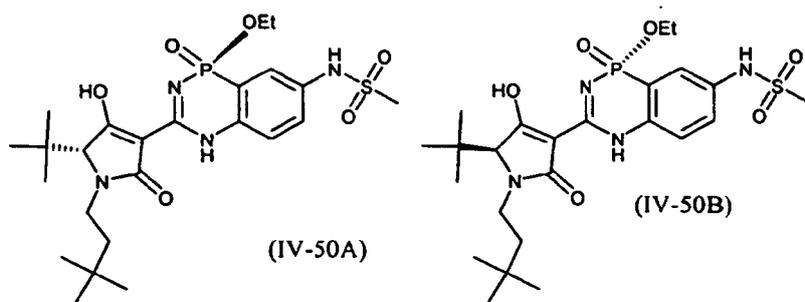
Tabla 1

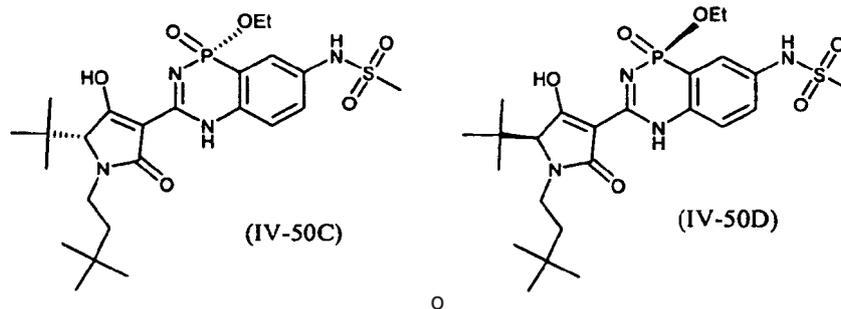
Compuesto	CE_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	Comentarios
 (IV-125)	0,00109	>75	60,5% de viabilidad
	0,00180	>75	62% de viabilidad
 (IV-156)	7,38794	31,96	-
	8,03056	35,87827	-

 <p>(IV-127)</p>	0,46836	>75	64,4% de viabilidad
	0,30506	>75	64% de viabilidad
 <p>(IV-128)</p>	0,05755	>75	73% de viabilidad
	0,02111	>75	-
 <p>(IV-129)</p>	0,02264	>75	62% de viabilidad
	0,01452	>75	61% de viabilidad

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria diastereoisómeros individuales del compuesto IV-50 (equivalente al Ejemplo 60A) y son el Compuesto IV-50A, IV-50B, IV-50C o IV-50D como se a continuación:

5





5 Los ensayos de polimerasa HCV usando polimerasa de genotipos de HCV 1a y 1b se realizaron en el Compuesto IV-50 y sus cuatro estereoisómeros (es decir, Compuesto IV-50A, IV-50B, IV-50C e IV-50D), siguiendo procedimientos similares a los que se ha descrito en el Ejemplo 134 anteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla 2 (CI_{50-1a} y CI_{50-1b}).

10 El ensayo de replicón de HCV usando el genotipo 1b también se realizó en el Compuesto IV-50 y sus cuatro estereoisómeros (es decir, Compuesto IV-50A, IV-50B, IV-50C e IV-50D), siguiendo procedimientos similares a los que se han descrito para el Ejemplo 135 anteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla 2 (CE_{50-1b} y CC_{50}) a continuación.

El índice terapéutico (TI) y los FC 1a/1b se analizaron. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

15

Tabla 2

Compuesto	CI_{50-1b} (μM)	CI_{50-1a} (μM)	CE_{50-1b} (μM)	CC_{50} (μM)	TI	FC 1a/1b
 (IV-50)	0,012	0,061	0,0065	>75	>11500	5
(IV-50)						
Compuesto IV-50 diastereoisómero 1	0,7	-	1,39	>75	>54	-
Compuesto IV-50 diastereoisómero 2	0,0055	0,015	0,0018	>75	>41600	3
Compuesto IV-50 diastereoisómero 3	2,17	-	5,83	>75	>13	-
Compuesto IV-50 diastereoisómero 4	0,0145	-	0,568	>75	>132	-

Ejemplo 145

20 Inhibición in vitro de polimerasas de tipo silvestre de HCV de diferentes genotipos

El estereoisómero 2 del compuesto IV-50 se analizó adicionalmente por su capacidad de inhibir la actividad de polimerasa in vitro de tipo silvestre de HCV de diferentes genotipos.

25 Las enzimas de polimerasa empleadas en este Ejemplo se expresaron y purificaron por el proveedor o se adquirieron como reactivos solo de investigación de fuentes comerciales. Las construcciones de expresión de proteína usadas en este estudio codifican la proteína 65 kDa HCV NS5B de genotipo 1b (cepa Con-1) en un sistema de expresión bacteriana convencional usado para generar enzimas de polimerasa recombinantes.

30 La polimerasa de HCV recombinante de genotipos 1a, 2a y 3a se adquirieron en Replizime Ltd, York, Reino Unido con los siguientes detalles:

- 35 1. Genotipo 1a de HCV NS5B (H77) c-term Δ -21; lote N° RZ10972.
 2. Genotipo 2a de HCV NS5B (J6) C-term Δ -21; lote N° RZ10950.
 3. Genotipo 3a de HCV NS5B C-term Δ -21; lote N° RZ10846

Generación de polimerasas 1b de HCV

5 Hexa-histidina carboxiterminalmente etiquetada de tipo silvestre y enzimas de polimerasa de HCV mutantes dirigidas a sitio (SDM) se expresaron y purificaron a 85-90% de pureza de células de E. coli BL21 (DE3) utilizando un procedimiento de cromatografía de afinidad con níquel de un solo paso. Brevemente, se usó una columna HisTrap HP (GE Healthcare, Life Sciences) para captura de la proteína etiquetada. Después de una elución de gradiente de imidazol lineal (100 a 500 mM) las fracciones que contenían proteína se combinaron. Después, las proteínas se concentraron a 4 °C en una unidad de filtración Amicon Ultra-15, que contenía una membrana con un corte de peso molecular de 30 kDa (Millipore) como se recomienda por el fabricante, y después se intercambiaron en tampón de almacenamiento de enzima (20% de glicerol, 10 mM de DTT, 25 mM de tris-HCl, pH 7,4, 300 mM de NaCl, 0,4 mM de Pefabloc) usando columnas de desalación PD10 (GE Healthcare Life Sciences). Las enzimas se almacenaron a -80 °C.

Preparación de soluciones de compuesto

15 Los materiales del estereoisómero 2 del compuesto IV-50 se prepararon como soluciones de 10 mM en agua libre de nucleasa y almacenadas en alícuotas pequeñas a -20 °C. Para ensayos para determinar cómo el estereoisómero 2 del compuesto IV-50 inhibe la actividad de polimerización in vitro de enzimas de HCV NS5B se prepararon diluciones seriadas del estereoisómero 2 del compuesto IV-50 en una solución acuosa de ATP 5 μM. Para las reacciones de HCV NS5B, dos diluciones seriadas 2 veces del estereoisómero 2 del compuesto IV-50 proporcionaron concentraciones de ensayo de fármaco final de 20 μM a 9,77 nM. Para ensayos para determinar la constante de inhibición (K_i) para la interacción entre el fármaco y la enzima, y para determinar la constante Michaelis-Menten (K_M) para la interacción entre sustrato natural (GTP) y enzima, el estereoisómero 2 del compuesto IV-50 se preparó en 5 μM de una solución de CTP para proporcionar concentraciones de ensayo de fármaco finales de 1.000, 500, 250 y 125 nM.

Ensayos de polimerasa de HCV para determinaciones de Cl_{50}

30 Estos ensayos midieron el efecto inhibitor del fármaco en la incorporación de monofosfato de guarosina (GMP) etiquetado [^{33}P] al material precipitable de ácido tricloroacético (TCA). El producto radioetiquetado se recogió mediante filtración en placas de filtro de 96 pocillos y se cuantificaron mediante recuento de escintilación líquida. Los oligonucleótidos de ARN sintéticos se usaron como plantilla para la síntesis de una cepa de ARN complementaria.

35 Se prepararon placas flexibles de noventa y seis pocillos que contenían el artículo de ensayo se prepararon como se indica a continuación: se transfirieron 10 μl del estereoisómero 2 diluido en serie del compuesto IV-50 en 5 μM de ATP para triplicar pocillos en columnas adyacentes. Las placas se mantuvieron en hielo antes de la adición de enzima. Se añadieron diez μl de EDTA 500 mM a la columna 1 de la placa de ensayo para determinar la radioactividad de fondo. Se añadieron diez μl de ATP 5 μM a las columnas 2 y 3 de la placa de ensayo para el control sin fármaco. La mezcla de reacción se preparó en volumen en hielo para iniciar las reacciones se añadieron 40 μl de la mezcla de reacción a cada pocillo de ensayo. De esta manera, el volumen de reacción final fue de 50 μl. Las concentraciones finales de todos los reactivos en reacciones se enumeran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Reactivo	Concentración
Glutamato sódico	20 mM
Cloruro de magnesio	4 mM
Cloruro de manganeso	1 mM
Ditiotreitol	10 mM
Tritón -100	0,1%
Inhibidor de RNasa	5 unidades/reacción
Albúmina de suero bovino	50 μg/ml
ATP	1 μM
CTP	1 μM
UTP	1 μM
GTP	50 nM
α -[^{33}P]GTP	0,1 μCi/reacción
Plantilla de ARN	30 nM
Polimerasa de HCV	~11-350 nM
El estereoisómero 2 del compuesto IV-50	variable, como se describe
Agua sin nucleasa	A volumen final de 50 μl

45 Las reacciones se incubaron a 30 °C durante 2 horas y se terminaron por la adición de 50 μl de una solución de precipitación (22,5% de TCA, 25 mM de pirofosfato sódico, enfriado en hielo) seguido de precipitación en hielo durante al menos 20 minutos. Las placas se cosecharon en un Packard Unifilter Harvester (Perkin Elmer Life Sciences) usando placas de filtro GF/B (Perkin Elmer Life Sciences) previamente aclaradas con 0,1 M de pirofosfato

sódico. Las placas se lavaron extensamente con agua desionizada seguido de un lavado de etanol para ayudar a secar. Las placas se dejaron secar al aire, seguido de la adición de MicroScint-O (35 μ l por pocillo; Perkin Elmer Life Sciences). Las placas se contaron en el contador Packard TopCount Liquid Scintillation (Perkin Elmer Life Sciences). Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de curvas de respuesta de dosis de sitio único en ecuaciones de mejor ajuste determinadas con el software XLfit 4.1. Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Enzima	N ^a	IC ₅₀ ^b medio \pm SDc (nM)
HCV 1a	2	29,79 \pm 3,37
HCV 1b	2	17,62 \pm 4,71
HCV 2a	2	>1.000
HCV 3a	2	>1.000
HCV 4a	2	>1.000

^a N = número de experimentos independientes

^b IC₅₀ = 50% de concentración inhibitoria

^c SD = desviación convencional

Ejemplo 146

Inhibición in vitro de polimerasas de HCV 1b de tipo silvestre y mutantes

El estereoisómero 2 del compuesto IV-50 se analizó adicionalmente para comprobar su actividad de inhibición in vitro de polimerasas tipo silvestre y mutante. Las enzimas de polimerasa empleadas en este Ejemplo se expresaron y purificaron por el proveedor o se adquirieron como reactivos de investigación solamente a partir de fuentes comerciales. Las construcciones de expresión de proteína en este estudio codifican la proteína 65 kDa de HCV NS5B de genotipo 1b (cepa Con-1) en un sistema de expresión bacteriana convencional usado para generar enzimas de polimerasa recombinante. Los plásmidos de HCV pol dirigidos a sitio que llevan una sola sustitución de aminoácido se generaron mediante mutagénesis dirigida a sitio de las construcciones de tipo silvestre usando un kit de mutagénesis disponible en el mercado como se recomendó por el fabricante. Las construcciones de expresión utilizadas en este ejemplo fueron:

1. Polimerasa de tipo silvestre de genotipo 1b de HCV (con una omisión de los 21 aminoácidos carboxiterminales) clonados en sitios de restricción NheI/XhoI de vector de expresión, pET21a (Amp^r). Número de clon 9-15.

2 Polimerasa 1b S282T de HCV que contenía una sola sustitución de serina a treonina en el residuo 282 en el dominio B del gen NS5B en el mismo vector de expresión.

Los valores CI_{50} se calcularon de acuerdo con los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 145 anterior. Los resultados se muestran en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Enzima	N ^a	IC ₅₀ ^b medio \pm SDc (nM)	Resistencia dobléz ^d
HCV de tipo silvestre	4	5,6 \pm 1,2	1
HCV S282T	4	9,8 \pm 3,5	1,7 \pm 0,3
HCV C316Y	4	748,9 \pm 101,1	140,7 \pm 43,4
HCV S365T	4	11,5 \pm 2,9	2,0 \pm 0,2
HCV M414T	4	16,2 \pm 2,6	3,0 \pm 0,8
HCV M423T	4	5,3 \pm 0,6	1,0 \pm 0,1
HCV Y448H	4	39,6 \pm 6,8	7,4 \pm 2,3

^a N = número de experimentos independientes

^b CI_{50} = 50% de concentración inhibitoria

^c SD = desviación convencional

^d La resistencia a la dobléz se calculó primero para cada experimento individual; después el valor de la resistencia a la dobléz medio \pm desviación convencional se obtenido calculando la medio de los valores de resistencia a la dobléz de los experimentos individuales convencionales.

Ejemplo 147

Ensayos de polimerasa de HCV para determinación de parámetros cinéticos

Estos ensayos calcularon propiedades bioquímicas que describen la interacción entre el estereoisómero 2 del compuesto IV-50 y las polimerasas 1b de HCV de tipo silvestre (K_M), y la interacción entre sustrato natural GTP y HCV (K_M). Los ensayos midieron la incorporación de α -[³²P]GPM en un material precipitable de TCA a varias

concentraciones fijas de fármaco (0, 125, 250, 500 y 1.000 nM) y concentraciones variables de GTP. El producto radioetiquetado se recogió mediante filtración en placas de filtro de 96 pocillos, y después se cuantificó mediante recuento de escintilación líquida. Los oligonucleótidos de ARN sintéticos como se ha descrito anteriormente se emplearon como plantilla para la síntesis de una cepa de ARN complementaria. El oligonucleótido de ARN HHB01 se empleó como plantilla para la síntesis de una cepa de ARN complementaria.

Se realizaron ensayos en placas flexibles de 96 pocillos. Las placas y reactivos se mantuvieron en hielo durante la preparación. Cada condición de ensayo se realizó por triplicado en cada experimento. Los resultados fueron la media de al menos tres experimentos independientes.

Se añadieron diez μl del estereoisómero 2 del compuesto IV-50 en 125 μM de CTP a placas de reacción a concentraciones fijas en tres columnas adyacentes. Las concentraciones de reacción finales de fármaco en los ensayos de 1b HCV fueron 0, 125, 250, 50 y 1.000 nM. Se añadieron diez μl de EDTA 500 mM a las primeras tres columnas en la placa de reacción para determinar la radioactividad de fondo. La solución de GTP que consistía en 50 μM de GTP no etiquetado que contenía 20 μCi de $\alpha\text{-}^{33}\text{P}$ GTP por nanomol de GTP no etiquetado se preparó en 125 μM de CTP. Después, este material de CTP se diluyó en serie en 125 μM de CTP. Se añadieron diez μl de las diluciones de GTP en serie a los pocillos de reacción apropiados. Las concentraciones finales de GTP en las reacciones fueron 10 μM , 5 μM , 1 μM , 200 nM, 100, nM, 50 nM, 20 nM y 10 nM. La mezcla de reacción se preparó en volumen sobre hielo y se añadieron alícuotas de 30 μl a cada pocillo de reacción en la placa de ensayo para un volumen de reacción final de 50 μl . Las concentraciones finales de todos los reactivos en las reacciones se enumeraron en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 6

Reactivo	Concentración
Glutamato sódico	20 mM
Cloruro de magnesio	4 mM
Cloruro de manganeso	1 mM
Ditiotreitol	10 mM
Tritón I-100	0,1%
Inhibidor de RNase	5 unidades/reacción
Albúmina de suero bovino	50 $\mu\text{g/ml}$
ATP	50 μM
CTP	50 μM
UTP	50 μM
GTP	variable, como se describe
$\alpha\text{-}^{33}\text{P}$ GTP	varía con la dilución GTP
Plantilla de ARN	14 nM
Polimerasa de HCV	30-100 nM
El estereoisómero 2 del compuesto IV-50	concentraciones fijas, como se describe
Agua sin nucleasa	A volumen final de 50 μl

Las reacciones se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y se terminaron mediante la adición de 50 μl de solución de precipitación (22,5% de TCA, 25 mM de pirofosfato sódico, enfriado con hielo) seguido de precipitación sobre hielo durante al menos 20 minutos. Las placas se cosecharon en un Packard Unifilter Harvester (Perkin Elmer Life Sciences) usando placas de filtro GF/B (Perkin Elmer Life Sciences) y se aclararon previamente con 0,1 M de pirofosfato sódico. Las placas se lavaron extensamente con agua desionizada seguido por un lavado de etanol para ayudar a secar. Las placas se dejaron secar al aire seguido de adición de MicroScint-O (35 μl por pocillo; Perkin Elmer Life Sciences). Las placas se contaron en el contador Packard Top Count Liquid Scintillation (Perkin Elmer Life Sciences). Los datos por triplicado de cada experimento primero se importaron a Microsoft Excel para promediar y restar la reactividad de fondo. Después, se generaron trazos Lineweaver-Burk para determinar si el dato se ajustaba a un modelo de inhibición competitivo.

Después, un dato promediado para cada experimento se introdujo a GraphPad Prism 5,00 (GraphPad Software, San. Diego, CA, USA) y se ajustó a un modelo de inhibición competitivo de cinéticas de enzima usando una fórmula convencional. Una familia de curvas de datos se produjo de cada experimento, con los datos derivados a cada concentración de fármaco generando una curva dentro de la familia. Todas las curvas de un experimento se resolvieron simultáneamente. Los valores de mejor ajuste global para K_M y K_i se calcularon de cada familia de curvas. K_M y K_i se calcularon de las ecuaciones: $K_{M, \text{observada}} = K_M \times (1 + [I]/K_i)$ y $V = V_{\text{max}} \times [\text{GTP}]/(K_{M, \text{observada}} + [\text{GTP}])$, donde K_M es la K_M aparente en una reacción que contiene fármaco; $[I]$ es la concentración de fármaco inhibidora (el estereoisómero 2 del compuesto IV-50); K_i es la constante inhibidora para el fármaco, V es la velocidad como se midió mediante cuentas de radioactividad; V_{max} es la velocidad máxima (calculada), y $[\text{GTP}]$ es la concentración de GTP.

La K_i calculada media del estereoisómero del compuesto IV frente a polimerasa de HCV 1b de tipo silvestre

(determinada de 3 experimentos independientes) era $40,01 \pm 8,77$ nM.

Ejemplo 148

5 Actividad in vitro contra polimerasas de ADN dependientes de ADN humano

El estereoisómero 2 del compuesto IV-50 se analizó adicionalmente para su actividad in vitro frente a polimerasas de ADN dependientes de ADN humano.

10 Preparación de soluciones de compuesto

El compuesto se preparó de una solución madre acuosa de 10 mM. Las diluciones seriadas tres veces que varían de 50 a $0,39 \mu\text{M}$ (pol alfa y beta) o 100 a $0,78 \mu\text{M}$ (pol gamma) se prepararon en tampón de dilución (10% de glicerol/1 mM de DTT/50 mM de Tris-HCl pH 7,6/100 $\mu\text{g/ml}$ de BSA/25% de DMSO). Se realizó actinomicina D (el grupo de control, 2 mM de solución madre en 25% de etanol) en paralelo en cada placa. El tampón de dilución para polimerasa γ humana consistió de 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 10% de glicerol, 1 mM de EDTA, 1 mM de 2-mercaptoetanol, 0,01% de NP-40, 0,23 M de KCl.

20 Ensayos de polimerasa alfa y beta de ADN celular humano

Estos ensayos midieron la incorporación de α - ^{33}P]dGMP en material precipitable de TCA que se recogió mediante filtración hacia placas de fibra de vidrio y se cuantificó mediante recuento de centelleo de líquido. El ADN de timo de oveja activa (DNase I-tratado) sirvió como la plantilla de incorporación. Las placas flexibles de 96 pocillos que contenían el compuesto de ensayo en agua se prepararon sobre hielo añadiendo 10 μl de las diluciones seriadas del compuesto de ensayo y controles para triplicar pocillos en columnas adyacentes. Se transfirieron diez μl de tampón de dilución de enzima que contenía 20 mM de EDTA a la columna para la determinación de radioactividad de fondo. Se pipetearon diez μl de tampón de dilución de enzima a cada pocillo de las columnas 2 y 3 para control sin fármaco. Se usó actinomicina D (Act. D) como inhibidor de control. La actinomicina D se tituló de 40 a $0,31 \mu\text{g}$ en triplicado. La mezcla de reacción se preparó sobre hielo de acuerdo con el esquema que se representa a continuación. Para iniciar la reacción, se añadieron 40 μl de mezcla de reacción a cada pocillo y después las placas se incubaron a 30°C durante 60 minutos. Las concentraciones finales de todos los reactivos en las reacciones se enumeraron en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 7

Reactivo	Concentración
Tris-HCl, pH 7,6	50 mM
Cloruro de magnesio	5 mM
Ditiotreitol	1 mM
Glicerol	10%
Albúmina de Suero Bovino	100 $\mu\text{g/ml}$
ADN de timo de ternera activado	50 $\mu\text{g/ml}$
dCTP	5 μM
dATP	5 μM
dTTP	5 μM
dGTP	50 nM
α - ^{33}P]dGTP	0,25 $\mu\text{Ci/reacción}$
ADN polimerasa α o β	0,1 o 0,5 unidades
el estereoisómero 2 del compuesto IV-50 o act. D	variable, como se describe
Agua sin nucleasa	a un volumen final de 50 μl

35 Las reacciones se detuvieron añadiendo 50 μl de solución de detención (22,5% de TCA/25 mM de pirofosfato sódico). Los productos se dejaron precipitar durante 20 minutos mientras estaban en hielo. Las placas se cosecharon en un Packard Unifilter Harvester usando placas de filtro GF/B previamente humedecidas con 0,1 M de pirofosfato sódico. Las placas se lavaron extensamente con agua desionizada seguido de 3 lavados con etanol (EtOH). Las placas se dejaron secar al aire durante 15 minutos antes de la adición de MicroScint-O (30 $\mu\text{l/pocillo}$); las placas se cerraron herméticamente y después se contaron usando un Contador Packard Topcount Liquid Scintillation. Los valores CI_{50} se calcularon de curvas de respuesta de dosis mediante ecuaciones bien ajustadas con el software XLfit.

45 Polimerasa gamma de ADN celular humano

Este ensayo utilizó el mismo principio de ensayo y plantilla de incorporación como se representó en la preparación para "ensayos de polimerasa alfa y beta de ADN celular humano" anterior; el ensayo midió la incorporación de α - ^{33}P]dAMP en material precipitable de TCA que se recogió mediante filtración a placas de fibra de vidrio y se

cuantificó mediante recuento de centelleo líquido. El ADN de timo de ternero activado (DNase I-tratado) sirvió como la plantilla de incorporación.

5 Las placas flexibles de 96 pocillos que contenían compuestos de ensayo en agua se prepararon sobre hielo transfiriendo 10 μ l del compuesto diluido seriado y fármaco de control a pocillos triplicados en columnas adyacentes. El tampón de dilución de compuesto consistió en 50 mM de Tris-HCl pH 7, 10% de glicerol, 1 mM de EDTA, 1 mM de 2-mercaptoetanol, 0,01% de NP-40, 0,23 M de KCl. Se añadieron diez μ l de tampón de dilución de enzima + 20 mM de EDTA a la columna 1; esta columna sirvió como control negativo para determinar radioactividad de fondo. Se transfirieron diez μ l de tampón de dilución de enzima a las columnas 2 y 3 para el control sin fármaco. D Act. se usó como inhibidor de control. D Act. se tituló de 40 a 0,31 μ M en triplicado. La mezcla de reacción se preparó como se representó a continuación; se añadieron 40 μ l de mezcla reacción a cada pocillo sobre hielo. Las placas se incubaron a 30 °C durante 1 hora. Las concentraciones finales de todos los reactivos en reacciones se enumeraron en la Tabla 9 a continuación.

15

Tabla 8

Reactivo	Concentración
Tris-HCl, pH 7,8	50 mM
Cloruro de magnesio	6,25 mM
Ditiotreitol	1 mM
Glicerol	10%
Albúmina de Suero Bovino	100 μ g/ml
ADN de timo de ternera activado	50 μ g/ml
dCTP	6,25 μ M
dGTP	6,25 μ M
dTTP	6,25 μ M
dATP	0,3125 μ M
α [³³ P]dATP	0,1 μ Ci/reacción
ADN polimerasa γ	0,64 unidades
el estereoisómero 2 del compuesto IV-50 o act. D	variable, como se describe
Agua sin nucleasa	a un volumen final de 50 μ l

20

Las reacciones se detuvieron añadiendo 50 μ l de solución de detención (22,5% de TCA/25 mM de pirofosfato sódico). Los productos se dejaron precipitar durante 20 minutos mientras estaban sobre hielo. Las placas se cosecharon en un Packard Unifilter Harvester usando placas de filtro GF/B previamente humedecidas con 0,1 M de pirofosfato sódico. Las placas se lavaron extensamente con agua desionizada seguido por 3 lavados con EtOH. Las placas se dejaron secar al aire durante 15 minutos antes de la adición de Microscint-O (30 μ l/pocillo), las placas se cerraron herméticamente y después se contaron usando el Packard Topcount Liquid Scintillation Counter. Los valores de CI_{50} se calcularon de las curvas de respuesta de dosis utilizando ecuaciones de mejor ajuste determinadas por software XLfit 4.1.

25

El artículo de ensayo (el estereoisómero 2 del compuesto IV-50) y el fármaco de control actinomicina D (act. D) se ensayaron para inhibición in vitro de polimerasas alfa, beta y gamma humanas celulares como se ha descrito anteriormente. Estas polimerasas de ADN dependientes de ADN son centrales a la replicación de ADN cromosomal (alfa y beta) o mitocondrial (gamma). Como enzimas clave en la síntesis de ADN celular es importante que su función permanezca sin dañar en presencia de candidatos de fármaco novedosos, tales como el estereoisómero 2 del compuesto IV-50. La inhibición dependiente de dosis de polimerasas alfa, beta y gamma de ADN humano se midieron en dos experimentos independientes. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 10.

30

Tabla 9

Valores de CI_{50} medios (μ M) \pm Desviación convencional				
Compuesto	N ^b	polimerasa alfa de ADN humano	polimerasa beta de ADN humano	polimerasa gamma de ADN humano
el estereoisómero 2 del compuesto IV-50	2	>100	>100	>100
Actinomicina D	2	22,5 \pm 20,2	11,6 \pm 6,8	10,8 \pm 1,8

35

^a CI_{50} = concentración eficaz que inhibe actividad de enzima por 50% in vivo.

^b N = número de experimentos independientes realizados para cada polimerasa.

Ejemplo 149

40

Actividad in vitro frente a polimerasa II de ARN dependiente de ADN humano

El estereoisómero 2 del compuesto IV-50 se analizó adicionalmente para su actividad in vitro contra polimerasa II de ARN dependiente de ADN humano.

Método

5 Un equipo de transcripción in vitro de extracto nuclear (HeLaScribe) se usó como la fuente para polimerasa II de ARN humano. Las reacciones de transcripción se realizaron como se recomendó por el fabricante en presencia o ausencia de compuesto de ensayo. Las alícuotas de las reacciones detenidas se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa de desnaturalización y FosforImagen.

Soluciones de compuesto

10 El estereoisómero 2 del compuesto IV-50 se ensayó a una sola concentración de 100 μM . Se reconstituyeron trifosfatos liofilizados en agua sin de RNAsa a 10 mM y se almacenaron a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en alícuotas pequeñas. Se usó actinomicina D como un control a una concentración de 100 μM .

Ensayo de transcripción de polimerasa II de ARN

15 Se establecieron reacciones de transcripción de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las concentraciones finales de reactivos se enumeraron como Tabla 11 a continuación.

20

Tabla 10

Reactivo	Concentración
Extracto Nuclear HeLaScribe	8 unidades ^a
Extracto Nuclear HeLaScribe 1 x Tampón de Transcripción ^b	11-x μl (en la que x es el volumen del extracto)
Cloruro de magnesio	3 mM
ADN de plantilla de transcripción de CMV	400 ng
ATP	400 μM
CTP	400 μM
UTP	400 μM
GTP	16 μM
α -[³³ P]GTP	0,1 μCi /reacción
Compuesto o inhibidor de control	variable
Agua, sin RNasa	a volumen final de 25 μl

^aUna unidad se define como la cantidad de extracto requerido para la incorporación de 50 fmol de nucleótido a una transcripción de realización de 363 nucleótidos generado a partir del fragmento promotor temprano inmediato de CMV por hora a $30\text{ }^\circ\text{C}$ en condiciones de ensayo convencionales.

25 ^bEl tampón de transcripción Extracto Nuclear HeLaScribe 1 x contiene HEPES 20 mM (pH 7,9 a $25\text{ }^\circ\text{C}$), 100 mM de KCl, 0,2 mM de EDTA, 0,5 de DTT y glicerol al 20%.

30 Las reacciones se incubaron a $30\text{ }^\circ\text{C}$ durante 60 minutos. Para disminuir la variabilidad, se calentó Solución de Detención de Extracto HeLa (0,3 M Tris-HCl pH 7,4 a $25\text{ }^\circ\text{C}$, 0,3 M de acetato sódico, 0,5% de SDS, 2 mM de EDTA, 3 $\mu\text{g/ml}$ (tARN) a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 60 minutos y se mezcló vigorosamente. Las reacciones se terminaron añadiendo 175 μl de la solución de detención previamente calentada para cada reacción de transcripción. El ARN se extrajo una vez con 200 μl de fenol cloroformo:alcohol de isoamilo, se mezcló vigorosamente y se centrifugó a 14.000 x g durante 5 minutos. La fase acuosa se transfirió a un tubo fresco. El exceso de α -[³³P]GTP se eliminó de las reacciones mediante cromatografía de intercambio usando columnas de desalación PD10 (Roche Biochemicals) como se sugirió el fabricante. Los productos de transcripción de ARN radioetiquetado se concentraron mediante precipitación de etanol. Las muestras se dejaron precipitar a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ durante una noche. Las muestras se centrifugaron a 14.000 x g durante 10 minutos a $4\text{ }^\circ\text{C}$. Los sobrenadantes se eliminaron cuidadosamente y se usaron 10 μl de tampón de muestra de ARN de desnaturalización (tinte de carga de gel de formaldehído, Applied Biosystems) para resuspender los gránulos. Las muestras de ARN se desnaturalizaron durante 15 minutos a $65\text{ }^\circ\text{C}$ y después se analizaron en un gel de agarosa de formaldehído de desnaturalización al 1%. Las muestras de ARN se mancharon sobre una membrana de nylon cargada positivamente durante 3 horas a temperatura ambiente a través de transferencia capilar en Transfer Buffer (componente del kit de Applied Biosystems). Las membranas secas se expusieron a una pantalla PhosphorImager (GE Healthcare Life Sciences) durante una noche a temperatura ambiente, después se exploraron (Storm 860, GE Healthcare Life Sciences) y se cuantificaron con el software ImageQuant (GE Healthcare, Life Sciences).

45 En este ejemplo, el ensayo de especificidad in vitro del estereoisómero 2 de formación genética se realiza mediante polimerasas de ARN dependiente de ADN. En los núcleos de célula eucariótica hay tres enzimas de transcripción: polimerasa I de ARN que transcribe genes de ARN ribosomal, polimerasa III de ARN que transcribe tARN y genes pequeños de ARN nuclear (snARN), y finalmente polimerasa II de ARN (Pol II) que es la enzima clave en la maquinaria de transcripción de ARN mensajero (mRNA) eucariótico. Pol II cataliza la transcripción de ADN para sintetizar precursores de mARN así como la mayor parte de snARNs y microARNs. Consiste de 12 subunidades que

50

forman un complejo de 500 kDa. Pol II es el tipo más estudiado de polimerasa de ARN eucariótica. Una amplia gama de factores de transcripción se requieren para que se ligue a sus promotores e iniciar la transcripción.

5 Puesto que la polimerasa II de ARN de mamífero purificada no está fácilmente disponible, se usó un sistema de transcripción in vitro de extracto nuclear HeLa, que soporta el inicio de transcripción precisa por polimerasa II de ARN (Dignam, Lebovitz y Roeder 1983) en este estudio. El Sistema de Transcripción in vitro de Extracto Nuclear HeLaScribe contenía todos los componentes necesarios para la generación in vitro de 363 transcripciones de salida de nucleótido de un promotor temprano inmediato a CMV. Siguiendo la recomendación del fabricante, se realizaron reacciones como se ha descrito anteriormente. La actinomicina D se usó como inhibidor de control positivo, que es mejor conocido como un inhibidor de polimerasa de ADN, pero en este estudio se descubrió para limitar la transcripción in vitro por pol II de ARN a concentraciones elevadas. Las transcripciones de salida [³³P]-radioetiquetas se purificaron parcialmente, y después se analizaron en un gel de formaldehído-agarosa de desnaturalización. Los productos de ARN se transfirieron sobre una membrana de nylon, que se expuso en una pantalla PhosphorImager (GE Healthcare Life Sciences) y se visualizó en un Storm 860 PhosphorImager (GE Healthcare Life Sciences). Las intensidades de banda se cuantificaron usando software imageQuant (GE Healthcare Life Sciences). Los resultados se muestran en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 11

Muestra	N ^a	Porcentaje de control positivo ^b
Control positivo (sin fármaco)	1	100
Control negativo (sin enzima)	1	3,5
Actinomicina D (100 μM)	1	5,7
El estereoisómero 2 del compuesto IV-50 (100 μM)	1	98,4

^a N = Número de experimentos independientes realizados

^b números que representan valores medios ± desviación convencional

Ejemplo 150

Selectividad in vitro contra polimerasas celulares humanas

El estereoisómero 2 del compuesto IV-50 se analizó adicionalmente para su selectividad in vitro frente a polimerasas celulares humanas. Los resultados se muestran en la Tabla 16 a continuación.

Tabla 11

Polimerasa humana alfa	>100
Polimerasa humana beta	>100
Polimerasa humana gamma	>100

Ejemplo 151

Otras características biológicas de diaestereoisómero 2 del Compuesto IV-50

Se analizaron varias características biológicas diferentes del diaestereoisómero 2 del compuesto IV-50, incluyendo pérdida de actividad contra polimerasas de genotipos de HCV 1a, 2a, 3a y 4a, y el índice de selectividad. La Tabla 18 muestra un resumen de las características biológicas del diaestereoisómero 2 de compuesto IV-50 comparado con sus valores diana respectivos.

Tabla 17

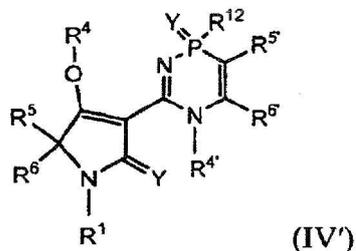
Rendimiento	Valor
IC _{50-1b} Polimerasa HCV	2-9 nM
Pérdida de actividad frente a:	
1a Polimerasa:	1,7 veces
2a Polimerasa:	>56 veces
3a Polimerasa:	>56 veces
4a Polimerasa:	>56 veces
CE _{50-1b} replicón HCV:	1,8-3,0 nM
CC50	>100 μM
Índice de selectividad	>33.000

Los ejemplos que se han expuesto anteriormente se proporcionan para dar a los expertos en la técnica una exposición y descripción completas de cómo hacer y usar las realizaciones reivindicadas, y no pretenden limitar el alcance de lo que se describe en la presente memoria.

Están dentro del alcance de las siguientes modificaciones que son evidentes para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula IV':



o enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o cualquier forma tautomérica de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R^1 es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilalquilo, sulfonilo o heteroarilo;

R^4 es H, alquilo, aril- CH_2 -, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, sulfonilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilalquilo o heteroarilo;

$R^{4'}$ es H, alquilo, aril- CH_2 -, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, sulfonilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilalquilo o heteroarilo;

R^5 es H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo, o heteroarilo, o R^4 y R^5 juntos forman una parte un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^6 es H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo, o R^5 y R^6 juntos forman una parte de un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^5 es H, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo, heteroarilo, $-NR^8R^{10}$, alquenilo o alquinilo;

R^6 es H, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo, o R^5 y R^6 juntos forman una parte de un anillo cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de 3-8 miembros;

R^{12} es F, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NR^8R^9$, alquilo o arilo;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, alquil C_{1-6} -cicloalquileno C_{3-7} o alquil C_{1-10} -siloxilo;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo; R^8 y R^9 junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo;

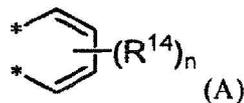
cada R^{10} es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ o $C(O)NR^8R^9$; y

cada Y es independientemente O o S,

donde cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, sulfonilo o alquil-cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada par de R^5 y R^6 juntos forma independientemente una parte un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-8 miembros; o

donde cada par de R^5 y R^6 juntos forma independientemente un anillo benzo que tiene la fórmula (A):



en la que

5 cada * es un enlace;

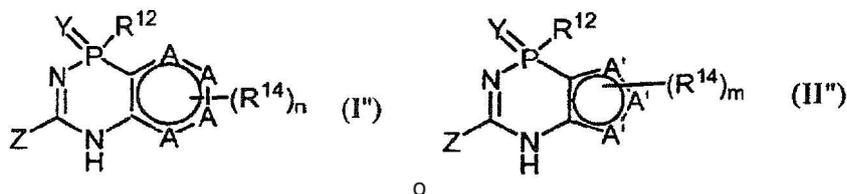
10 cada R^{14} es independientemente H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, nitro, OH, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $C(O)NR^8R^9$, $-OCH_2C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, $-O$ -(hidroxialquilo C_1-C_6), $-O$ -(alcoxi C_1-C_6), $-O$ -(alquileo C_1-C_6)-ciano, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $C(O)R^8$, $-OCHR^9C(O)O-R^8$, $-OCHR^9C(O)NHOH$, $-O$ -(alquil C_1-C_6)- $C(O)NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9C(O)R^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9C(O)OR^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9C(O)NR^8R^9$, $-OCHR^9C(O)NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $S(O)R^9$, $-O$ -(alquil C_1-C_6)- $S(O)_2R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2R^8$ - O -(alquileo C_1-C_6)- $S(O)_2R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- NR^9R^8 , $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $S(O)_2R^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $S(O)R^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $C(O)R^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $C(O)NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9C(O)R^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2R^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $C(O)OR^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9C(O)NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $C(O)OR^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- NR^8R^9 , $-NR^8C(O)R^8$, $-NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^8R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$ o $-S(O)_2NR^8R^9$;

15 cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-6 , alquino C_2-6 , cicloalquilo C_3-7 , arilo 6-14, heteroarilo o heterociclilo; y

20 n es un número entero de 1 a 4; o

25 en el que cada par de R^5 y R^6 juntos independientemente forma una parte de un anillo cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de 3-8 miembros; o

en el que el compuesto de Fórmula IV' tiene la fórmula I'' II'':



30 donde

35 cada A es independientemente CR^{18} o N;

35 cada A' es independientemente $CR^{15}R^{16}$, NR^{17} , N, CR^{15} , N-óxido, N- OR^8 , S o O;

40 cada R^{15} es independientemente un enlace, H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2NR^8R^{10}$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo;

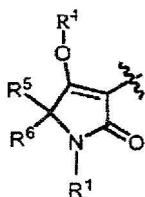
45 R^{16} es un enlace, H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-O$ -(alquilo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquil C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2NR^8R^{10}$, $-O$ -(alquil C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo;

45 R^{17} es un enlace, H, alquilo, aril- CH_2 - $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, sulfonilo, arilo, arilalquilo, alqueno, alquino, heterociclilalquilo o heteroarilo;

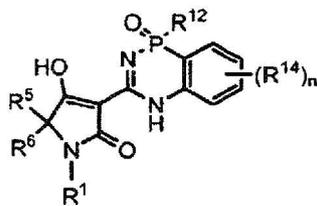
50 m es independientemente un número entero de 1 a 3;

50 R^{18} es un enlace, H, halógeno, $NR^{10}SO_2R^8$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2NR^8R^{10}$, $-O$ -(alquileo C_1-C_6)- $NR^9S(O)_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo; y

55 Z tiene la siguiente estructura:



3. Un compuesto de Fórmula IV:



(IV)

o un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o cualquier forma tautomérica de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

R^1 es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilalquilo, sulfonilo o heteroarilo;

R^5 es H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo, o heteroarilo;

R^6 es H, halógeno, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, alquilo, arilo o heteroarilo, o R^5 y R^6 juntos forman una parte de un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^{12} es F, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NR^8R^9$, alquilo o arilo;

cada R^{14} es independientemente H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, nitro, OH, $-NR^{10}SO_2R^8$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $C(O)NR^8R^9$, $-OCH_2C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, $-O$ -(hidroxialquilo C_{1-6}), $-O$ -(alcoxi C_{1-6}), $-O$ -(alquilenos C_{1-6})-ciano, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $C(O)R^9$, $-OCHR^9C(O)O-R^8$, $-OCHR^9C(O)NHOH$, $-O$ -(alquil C_{1-6})- $C(O)NR^8R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9C(O)R^8$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9C(O)OR^8$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9C(O)NR^8R^9$, $-OCHR^9C(O)NR^8R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $S(O)R^9$, $-O$ -(alquil C_{1-6})- $S(O)_2R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9S(O)_2R^8$ - O -(alquilenos C_{1-6})- $S(O)_2R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- NR^8R^9 , $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $S(O)_2R^8$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $S(O)_2R^8$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $C(O)R^8$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $C(O)NR^8R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9C(O)R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9C(O)R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9S(O)_2R^8$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9C(O)OR^8$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9C(O)NR^8R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- $C(O)OR^8$, $-O$ -(alquilenos C_{1-6})- NR^8R^9 , $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$ o $-S(O)_2NR^8R^9$;

n es un número entero de 1 a 4;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, alquil C_{1-6} -cicloalquileno C_{3-7} o alquil C_{1-10} -siloxilo;

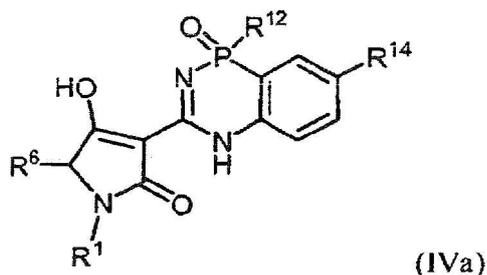
cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo; R^8 y R^9 junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , heteroarilo o heterociclilo; R^8 y R^9 junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo; y

cada R^{10} es independientemente H, alquilo, arilo, sulfonilo, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ o $C(O)NR^8R^9$,

en la que cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, sulfonilo o alquil-cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3 de acuerdo con la Fórmula IVa:



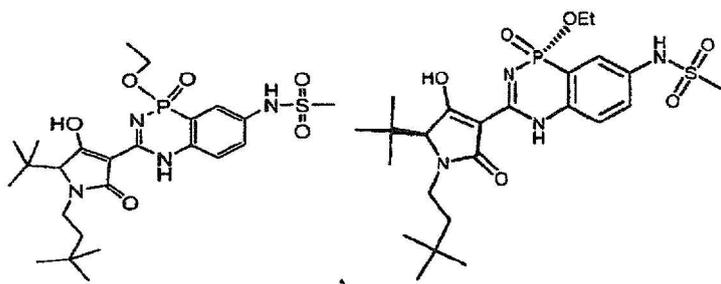
5 o un enantiómero individual, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o cualquier forma tautomérica de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 5. El compuesto de la reivindicación 3 ó 4, en el que el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IVa; y/o en la que cada alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquil-cicloalquilo está sin sustituir.

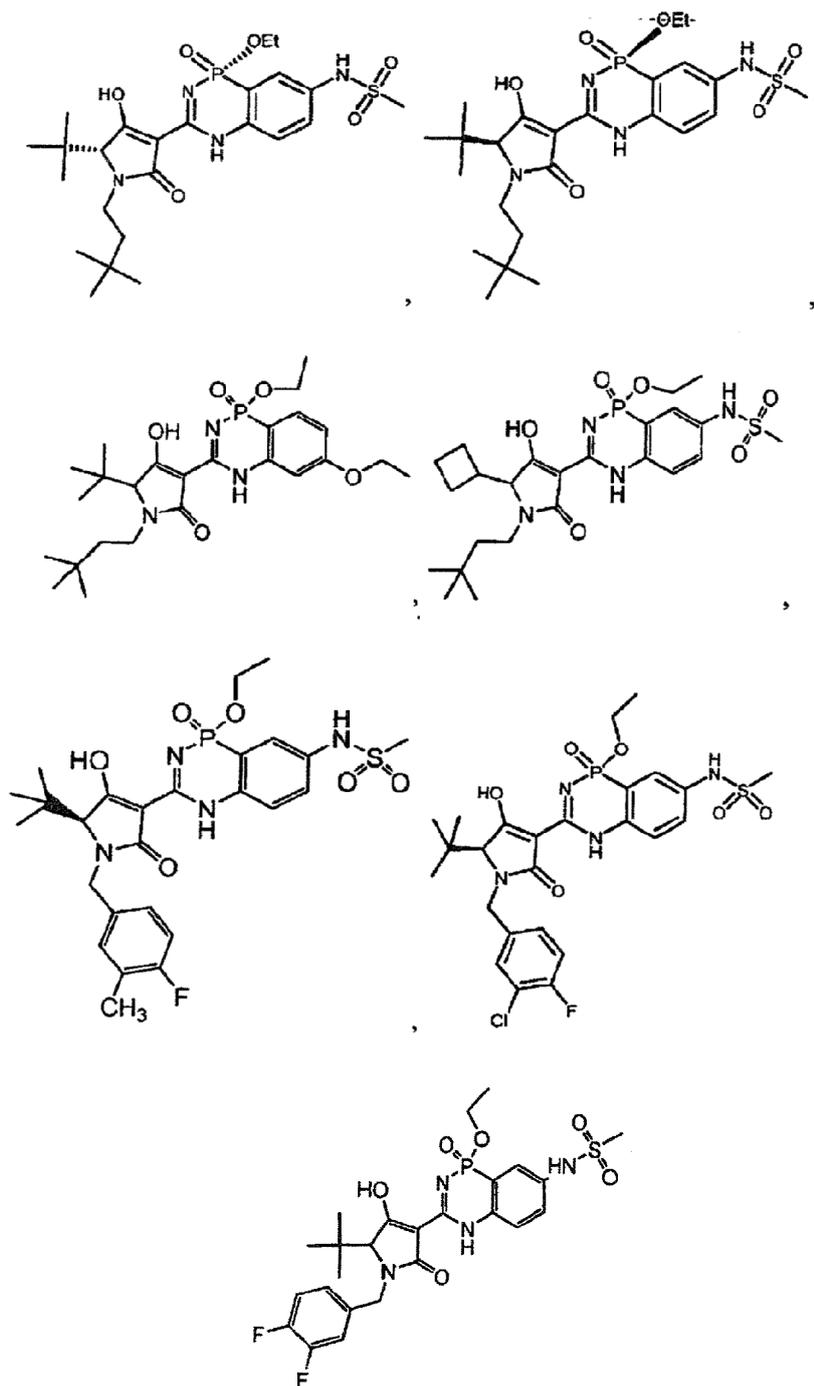
15 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ o 3,3-dimetilbutilo; y/or donde R⁶ es hidrógeno, halógeno o terc-butilo; y/o donde R¹² es alcoxi C₁₋₆, metoxi, etoxi, NH₂ u OH; y/o donde R¹⁴ es hidrógeno o -NHSO₂R⁸, opcionalmente donde R⁸ es alquilo C₁₋₆ o metilo.

20 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, donde R¹ es 3,3-dimetilbutilo; R⁶ es terc-butilo; R¹² es metoxi, etoxi, fluoro, NH₂ u OH; y R¹⁴ es hidrógeno o -NHSO₂Me.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3-5 de acuerdo con una de las siguientes fórmulas:



25



o

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquier de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente un segundo agente antiviral, en el que opcionalmente

el segundo agente antiviral se selecciona entre el grupo que consiste en un interferón, ribavirina, una interleucina, un inhibidor de proteasa NS3, un inhibidor de cisteína proteasa, una fenantrenoquinona, una tiazolidina, una benzanilida, un inhibidor de helicasa, un inhibidor de polimerasa, un análogo de nucleótido, un análogo de nucleósido, una gliotoxina, un cerulenina, un oligodesoxinucleótido de fosforotioato antisentido, un inhibidor de la transcripción dependiente de IRES y una ribozima; o

el segundo agente antiviral es un interferón; o

el segundo agente antiviral es un interferón seleccionado entre el grupo que consiste en interferón alfa 2a pegilado,

interferón alfacon-1, interferón natural, albuferón, interferón beta-1a, interferón omega, interferón alfa, interferón gamma, interferón tau, interferón delta e interferón gamma-1b.

5 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 ó 10, en la que la composición está formulada por administración de dosis individuales; y/o

en la que la composición se formula en forma de una forma de dosificación oral, parenteral o intravenosa; y/o

10 en la que la composición se formula en forma de una forma de dosificación oral en forma de un comprimido o cápsula; y/o

en la que la composición se formula para la administración del compuesto en una dosis de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos diarios.

15 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso en terapia.

20 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por HCV; o

para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno del hígado asociado con una infección por HCV.

25 14. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 13 formulado para su administración con un segundo agente antiviral, en combinación o de manera alterna, en el que opcionalmente

el segundo agente antiviral se selecciona entre el grupo que consiste en un interferón, ribavirina, amantadina, una interleucina, un inhibidor de proteasa NS3, un inhibidor de cisteína proteasa, una fenantrenoquinona, una tiazolidina, una benzanilida, un inhibidor de helicasa, un inhibidor de polimerasa, un análogo de nucleótido, un análogo de nucleósido, una gliotoxina, un cerulenina, un oligodesoxinucleótido de fosforotioato antisentido, un inhibidor de la transcripción dependiente de IRES y una ribozima; o

30 el segundo agente antiviral es un interferón; o

35 el segundo agente antiviral es un interferón seleccionado entre el grupo que consiste en interferón alfa 2a pegilado, interferón alfacon-1, interferón natural, albuferón, interferón beta-1a, interferón omega, interferón alfa, interferón gamma, interferón tau, interferón delta e interferón gamma-1b.

40 15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso en la replicación de inhibición de un virus en un huésped, opcionalmente en el que el huésped es un ser humano.

45 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso en la inhibición de la actividad de una polimerasa, opcionalmente en la que la polimerasa es una polimerasa NS5B de HCV.