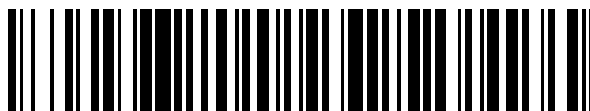


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 454**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008** **E 08743531 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014** **EP 2118082**

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

30 Prioridad:

23.02.2007 US 903228 P

06.07.2007 US 958716 P

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

23.12.2014

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

**333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

DESAI, MANOJ, C.;

HONG, ALLEN, Y.;

HUI, HON, C.;

LIU, HONGTAO;

VIVIAN, RADALL, W. y

XU, LIANHONG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 525 454 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).

DESCRIPCIÓN

Moduladores de las propiedades farmacocinéticas de agentes terapéuticos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos con N° de Serie 60/903.228, titulada "Modulators of Pharmacokinetic Properties of Therapeutics", presentada el 23 de febrero de 2007, y la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos con N° de Serie 60/958.716, titulada "Modulators of Pharmacokinetic Properties of Therapeutics", presentada el 6 de julio de 2007. Los contenidos de estas solicitudes provisionales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines.

Campo de la invención

Esta solicitud se refiere generalmente a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un fármaco administrado simultáneamente, y los métodos de modificar, por ejemplo, mejorar, la farmacocinética de un fármaco mediante la administración simultánea de los compuestos con el fármaco.

Antecedente de la invención

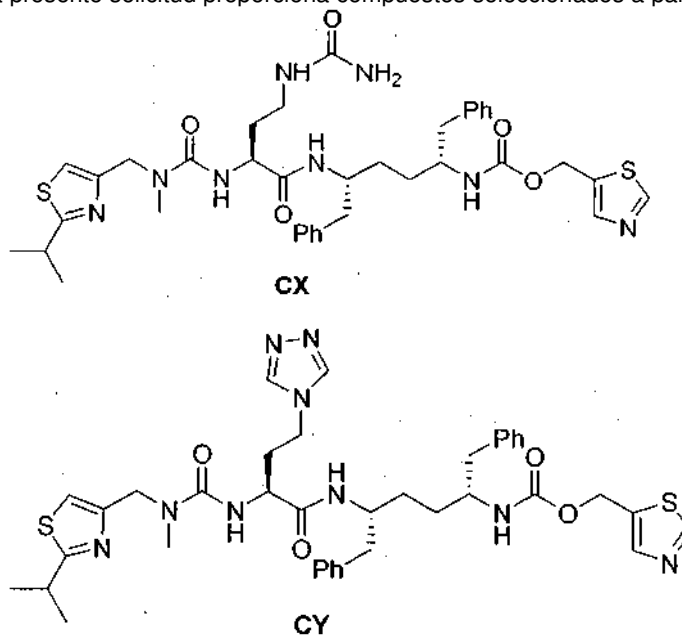
El metabolismo oxidativo por enzimas del citocromo P450 es uno de los mecanismos principales del metabolismo de fármacos. Puede ser difícil mantener niveles en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaces de fármacos que se metabolizan rápidamente por enzimas del citocromo P450. Por consiguiente, los niveles en plasma sanguíneo de fármacos que son susceptibles a la degradación de enzimas del citocromo P450 se pueden mantener o potenciar mediante la administración simultánea de inhibidores del citocromo P450, mejorando por lo cual la farmacocinética del fármaco.

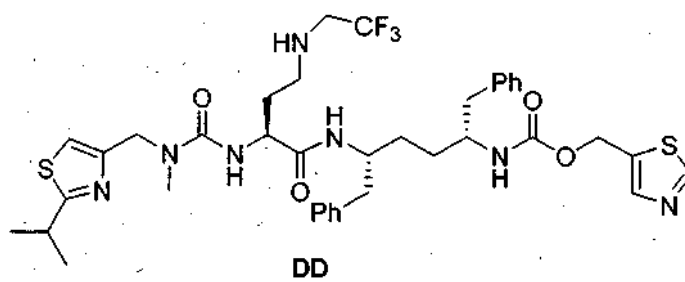
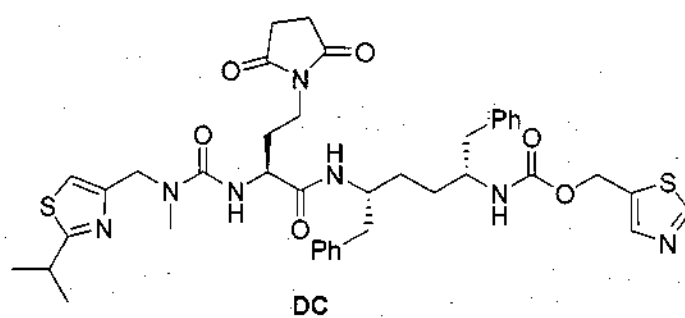
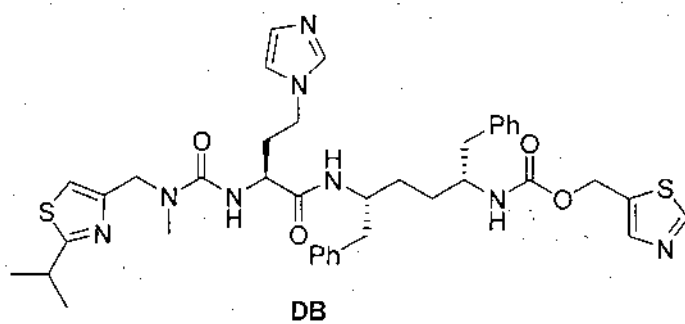
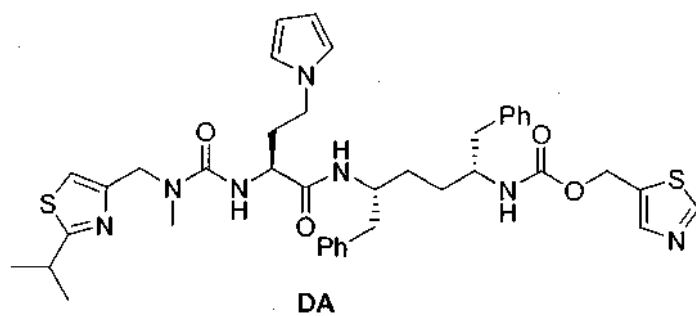
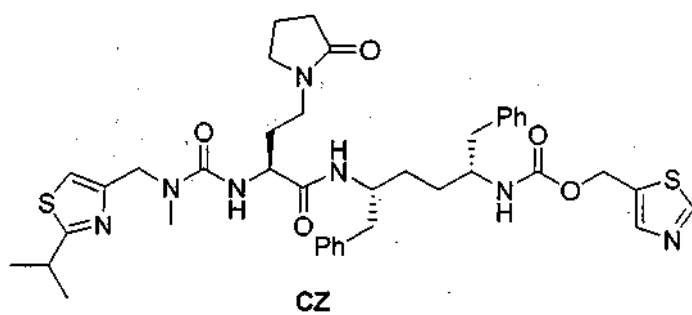
Aunque se sabe que determinados fármacos inhiben las enzimas del citocromo P450, son deseables más inhibidores y/o inhibidores mejorados de la citocromo P450 monooxigenasa. En concreto, sería deseable tener inhibidores de la citocromo P450 monooxigenasa que no tengan actividad biológica apreciable diferente de la de la inhibición del citocromo P450. Dichos inhibidores pueden ser útiles para minimizar la actividad biológica indeseable, por ejemplo, los efectos secundarios. Además, sería deseable tener inhibidores de la P450 monooxigenasa que carecen de forma significativa o tienen un nivel reducido de actividad del inhibidor de la proteasa. Dichos inhibidores podrían ser útiles para potenciar la eficacia de fármacos antiretrovíricos, minimizando a la vez la posibilidad de estimular la resistencia vírica, especialmente frente a los inhibidores de la proteasa.

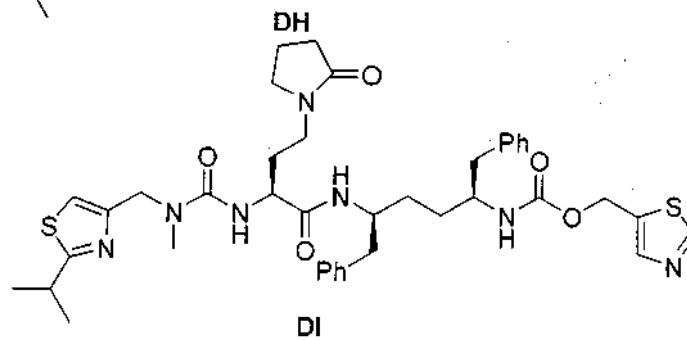
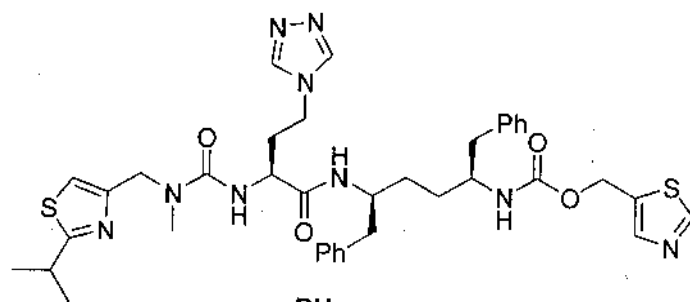
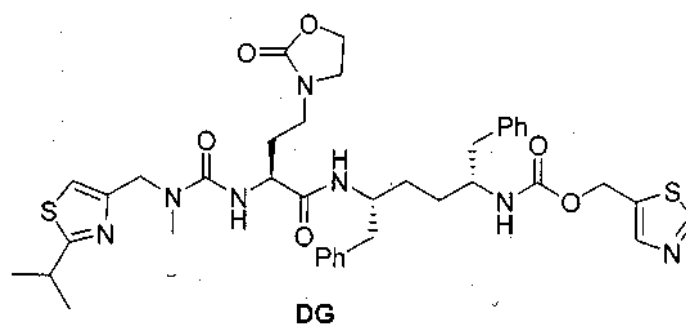
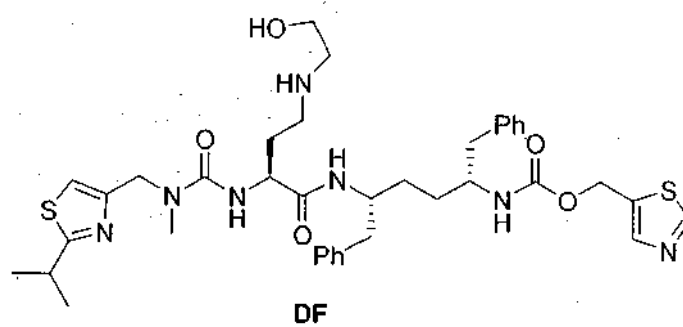
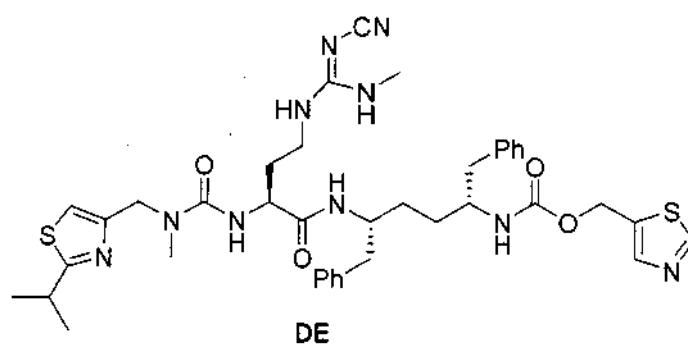
Sumario de la invención

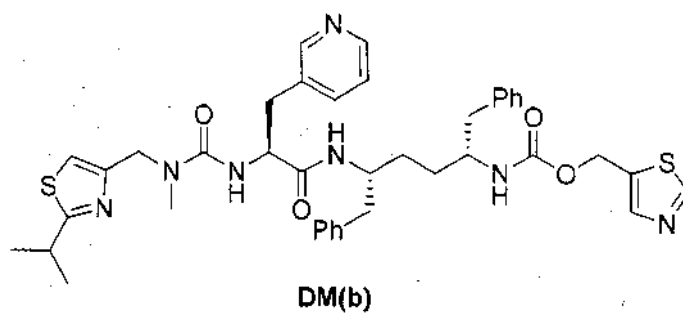
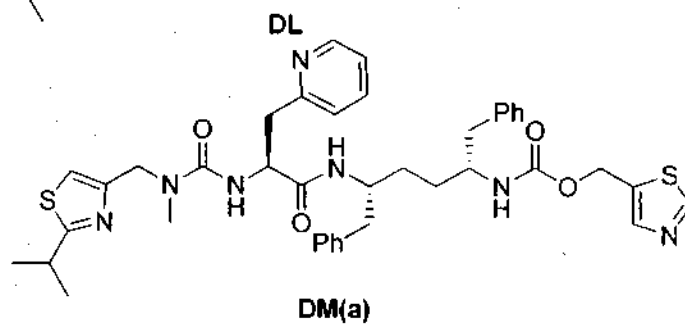
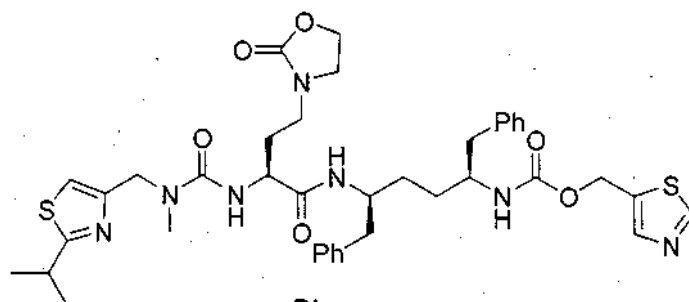
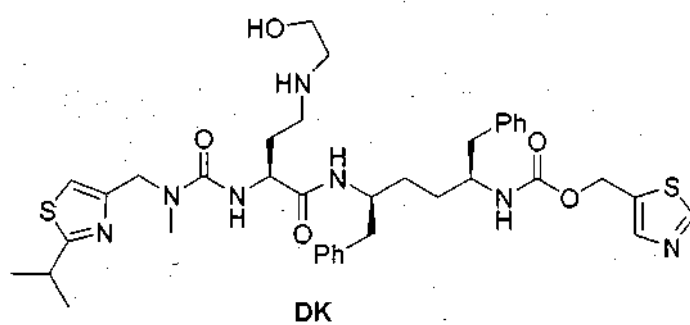
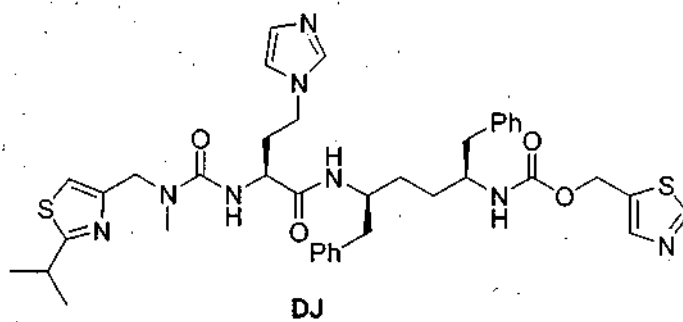
Un aspecto de la presente solicitud se dirige a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, *por ejemplo*, mejoran, la farmacocinética de un fármaco administrado simultáneamente, *por ejemplo*, inhibiendo la citocromo P450 monooxigenasa.

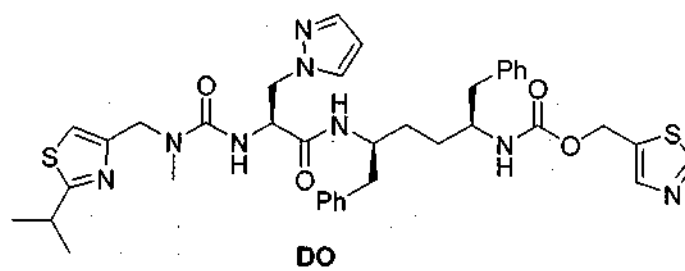
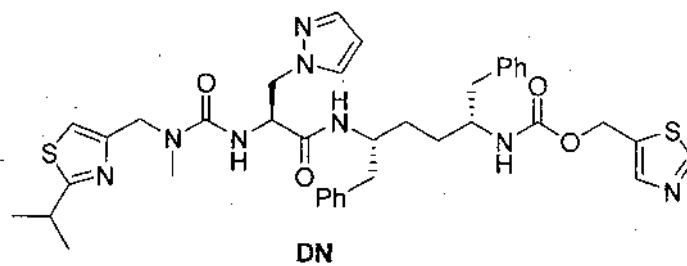
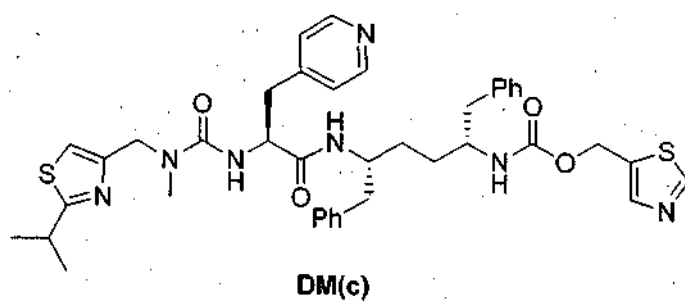
En una realización, la presente solicitud proporciona compuestos seleccionados a partir de:



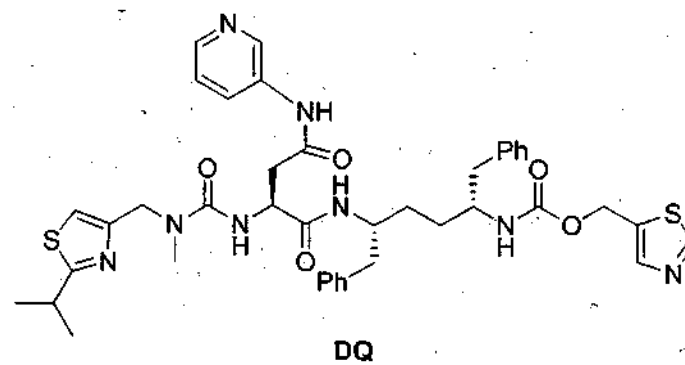
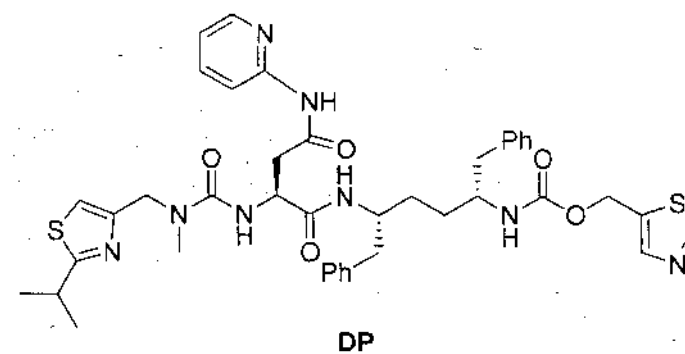


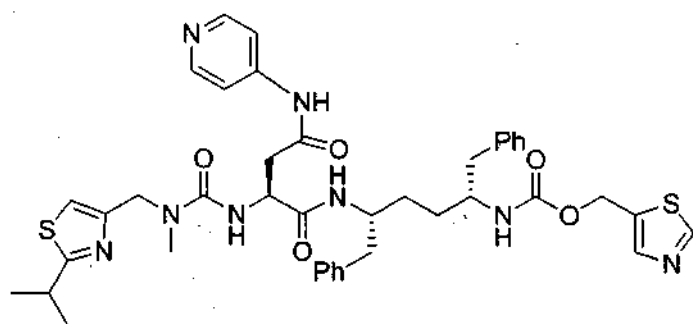




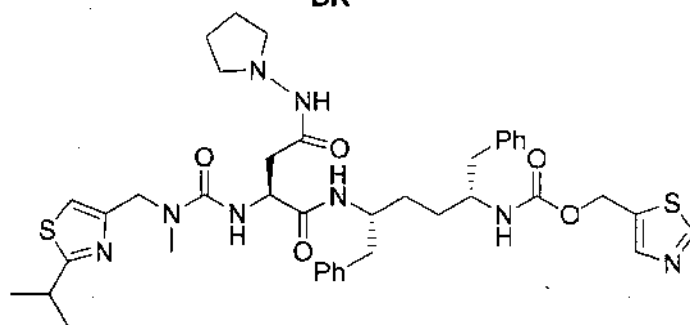


5

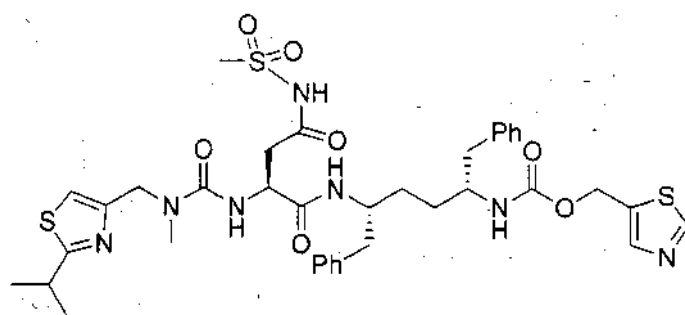




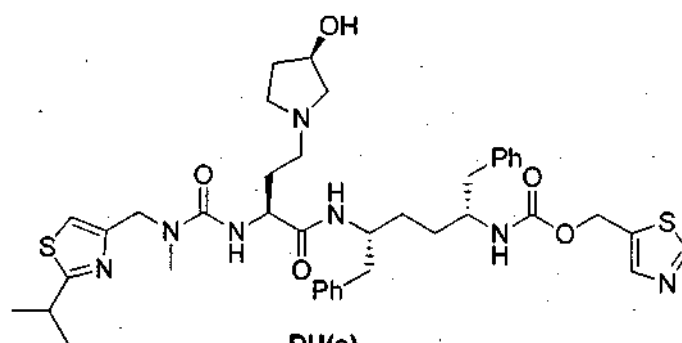
DR



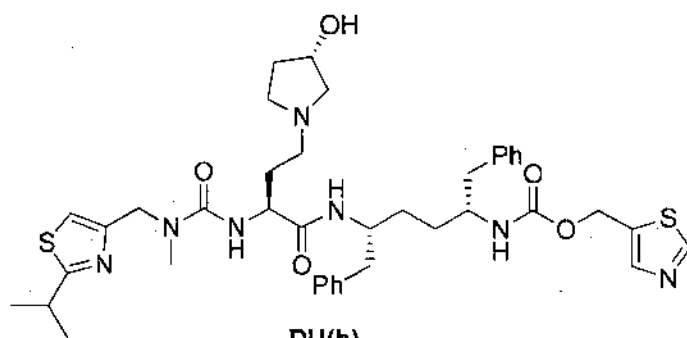
DS



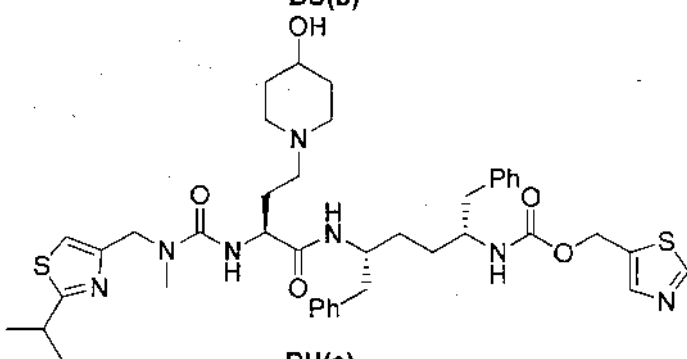
DT



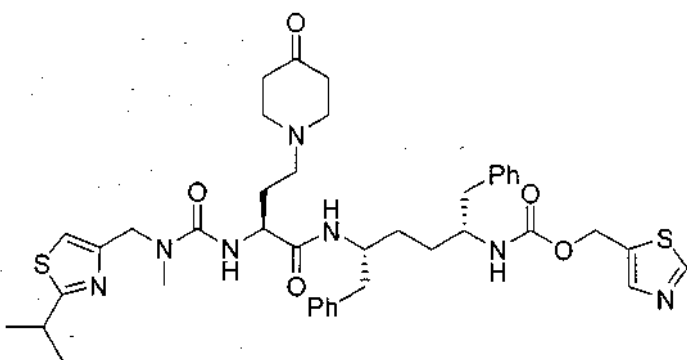
DU(a)



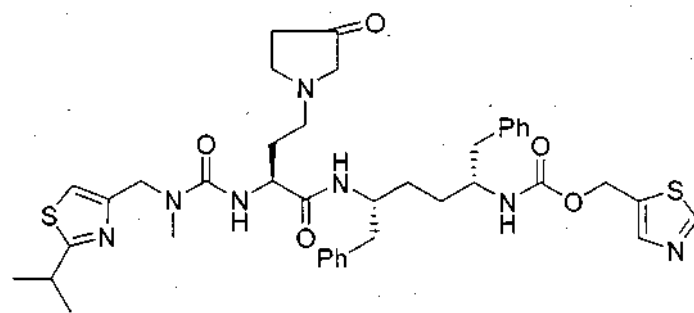
DU(b)



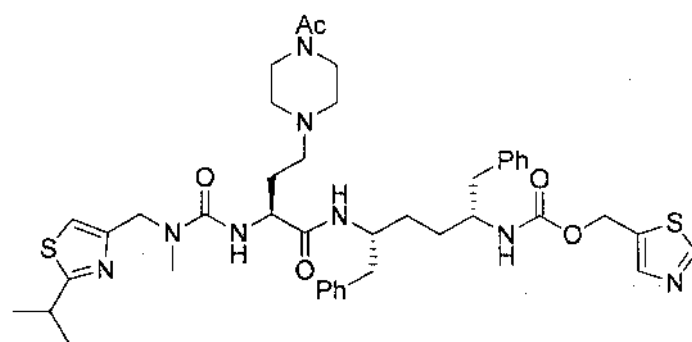
DU(c)



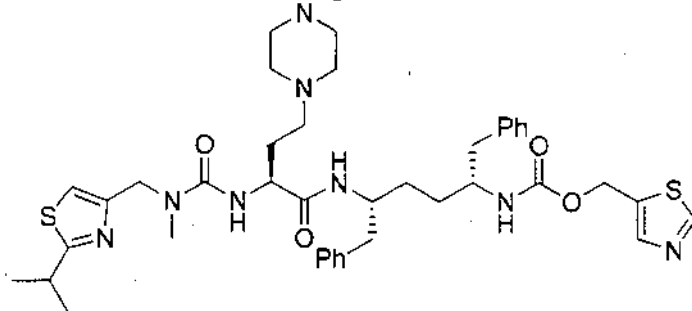
DV



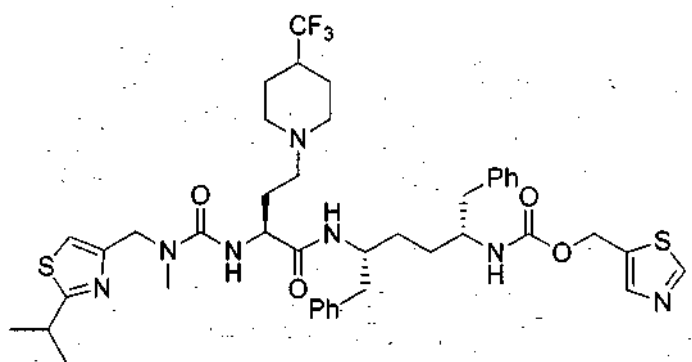
DW



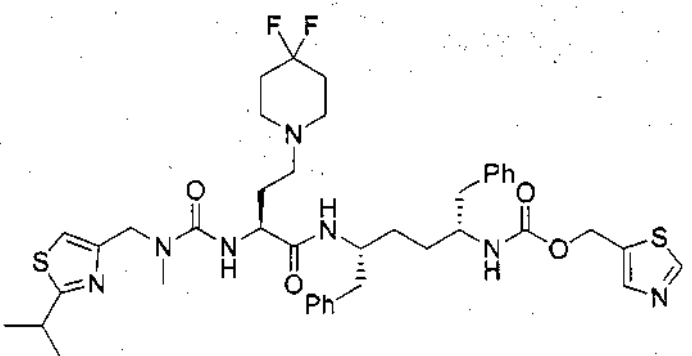
DX(a)
SO₂Et



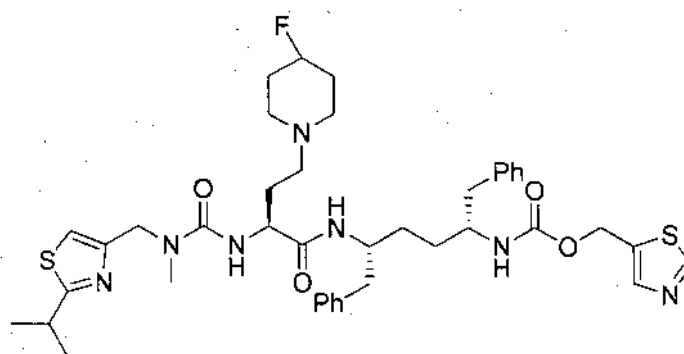
DX(b)



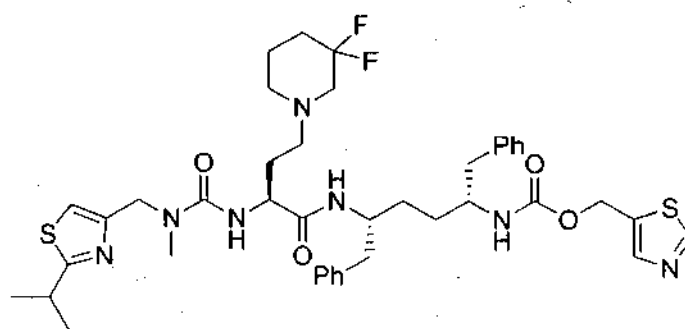
DX(c)



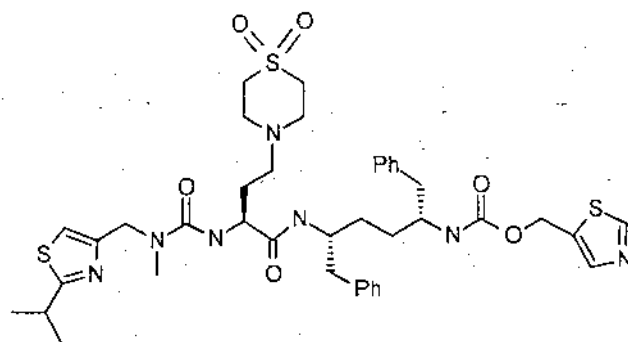
DX(d)



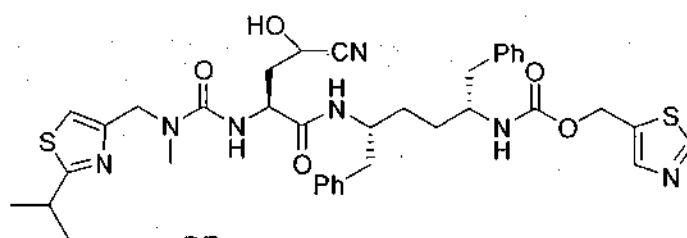
DX(e)



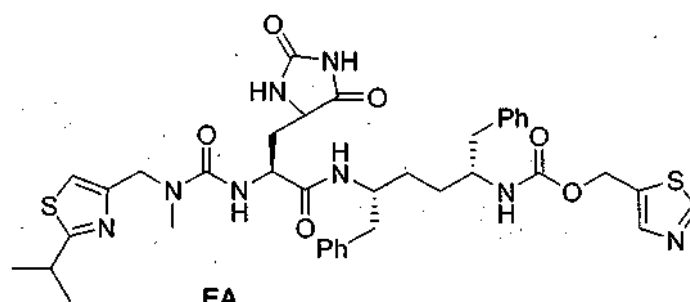
DX(f)



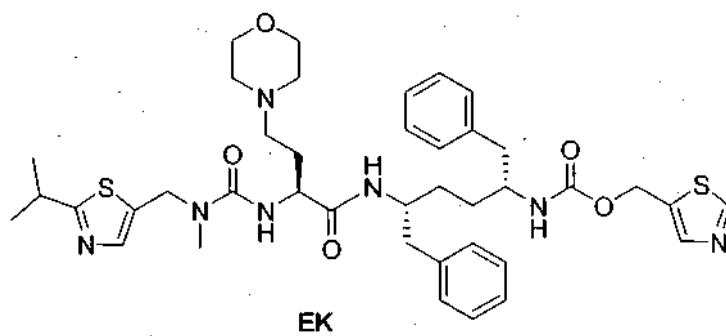
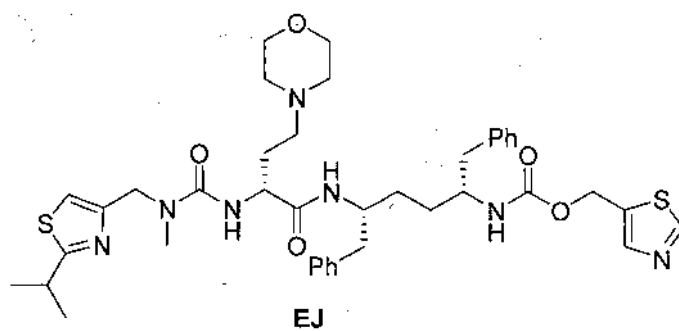
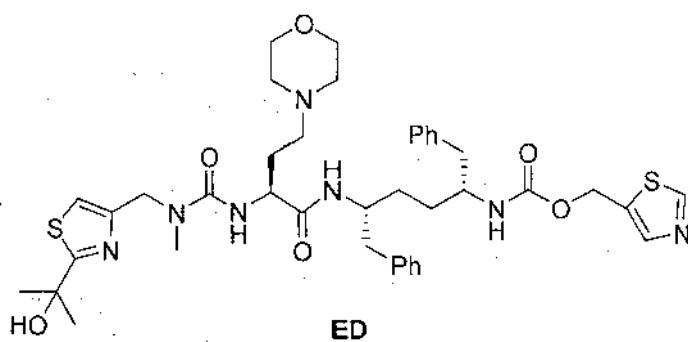
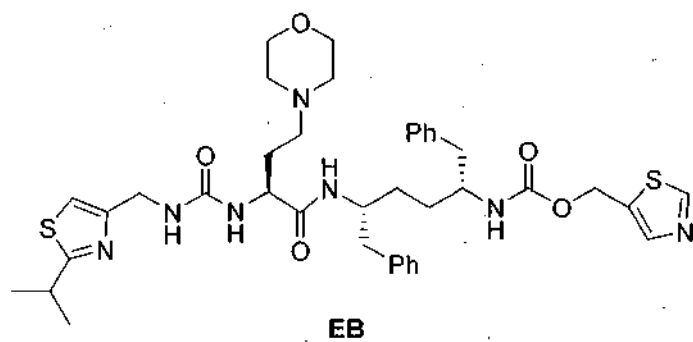
DY

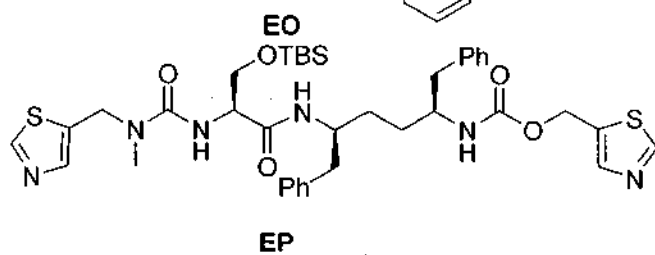
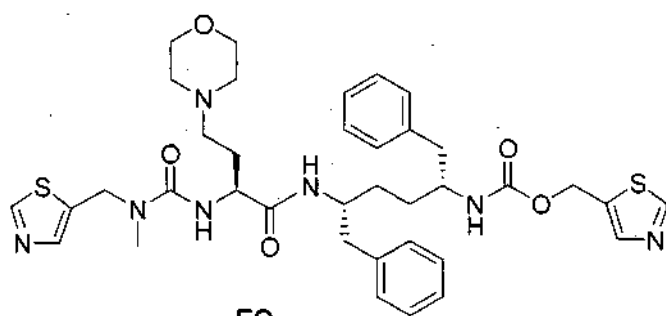
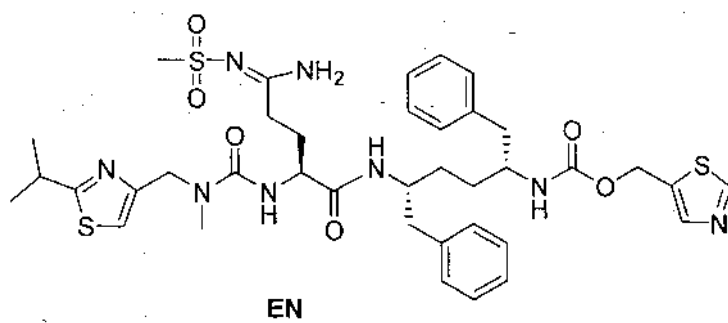
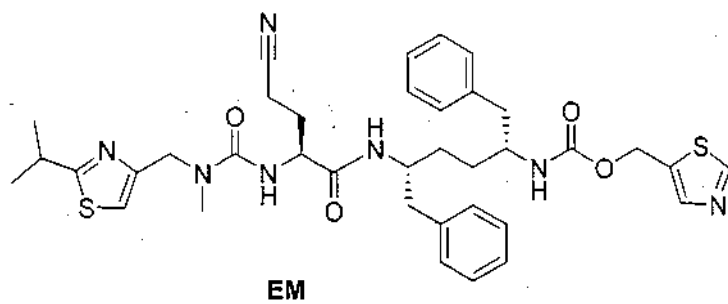
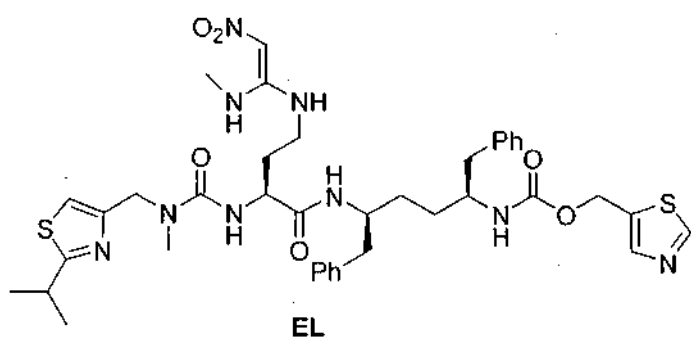


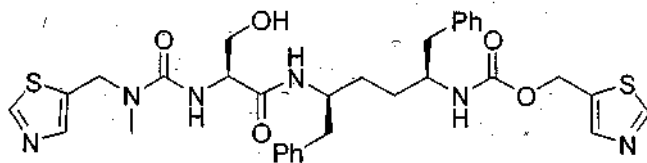
DZ



EA







EQ

o una sal, un estereoisómero y/o un solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5 En otra realización, La presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, La presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa.

20 En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar una infección vírica, *por ejemplo*, VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son metabolizados por la citocromo P450 monooxigenasa, y son adecuados para tratar
25 una infección vírica, *por ejemplo*, VIH,

En otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico combinado que comprende:

- 30 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, y
b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente activo adicional que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa.

Descripción detallada

35 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

Definiciones

40 A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y frases que se usan en el presente documento tengan los siguientes significados:

45 Cuando se usan nombre comerciales en el presente documento, los solicitantes entienden que se incluye independientemente el producto con el nombre comercial y el(los) principio(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto con el nombre comercial.

50 Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" significa un compuesto de las fórmulas que se muestran anteriormente o una sal, un solvato o un tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables. Análogamente, con respecto a intermedios aislables, la frase "un compuesto de fórmula (número)" significa un compuesto de esta fórmula y las sales, los solvatos y los derivados fisiológicamente funcionales del mismo farmacéuticamente aceptables.

- 55 "Ac" significa acetil (-C(O)CH₃).
"Ac₂O" significa anhídrido acético.
"DCM" significa diclorometano (CH₂Cl₂).
"DIBAL" significa hidruro de diisobutilaluminio.

"DMAP" significa dimetlaminopiridina.
 "EDC" significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
 "Et" significa etilo.
 "EtOAc" significa acetato de etilo.
 5 "HOBt" significa N-hidroxibenzotriazol.
 "Me" significa metil (-CH₃).
 "MeOH" significa metanol.
 "MeCN" significa acetonitrilo.
 "Pr" significa propilo.
 10 "i-Pr" means isopropil (-CH(CH₃)₂).
 "i-PrOH" significa isopropanol.
 "rt" significa temperatura ambiente.
 "TFA" significa ácido trifluoroacético.
 "THF" significa tetrahidrofurano.

15 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

20 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, *por ejemplo*, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Pueden separarse mezclas de diastereómeros en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

30 Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, *es decir*, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activos, Los prefijos D y L o R y S usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama normalmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

45 Grupos protectores

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

50 Los grupos protectores están disponibles, y se usan habitualmente de forma conocida, y se usan opcionalmente para evitar reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, *es decir*, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. Para la mayoría, la decisión sobre que grupos hay que proteger, para hacer esto, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" será dependiente de la química de la reacción que se va a proteger frente a (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidantes, reductoras, u otras condiciones) y la dirección prevista de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no son, iguales si el compuesto se sustituye con múltiples PG. En general, PG se usará para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio, o amino y evitar de esta manera reacciones secundarias o facilitar de otra manera la eficiencia sintética. El orden de desprotección para dar como resultado grupos desprotegidos libres, es dependiente de la dirección prevista de la síntesis y de las condiciones de reacción que se van a encontrar, y se pueden producir en cualquier orden tal como determina en técnico experto

65 Diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden estar protegidos. Por ejemplo, grupos protectores de grupos -OH (tanto hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, como otras funciones) incluyen "éteres o grupos formadores de ésteres". Los éteres o grupos formadores de ésteres son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos que se muestran en el presente documento. Sin embargo, algunos

grupos hidroxilo y protectores de tio no son ni éteres ni grupos formadores de ésteres como apreciarán los expertos en la materia, y se incluyen con las amidas, descritas a continuación.

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

Éteres y grupos formadores de ésteres

Los grupos formadores de ésteres incluyen: (1) grupos formadores de ésteres de fosfonato, tales como ésteres de fosfonamido, ésteres de fosforito, ésteres de fosfonato, y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de ésteres de carboxilo, y (3) grupos formadores de ésteres de azufre, tales como sulfonato, sulfato, y sulfinato.

Metabolitos de los compuestos de la invención

Comprendidos también en el alcance de la presente invención están los productos metabólicos in vivo de los compuestos descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido principalmente a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de los mismos. Dichos productos se identifican normalmente preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C^{14} o H^3), administrarlo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o a un hombre, permitir tiempo suficiente para que se metabolice (de forma típica, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad ya que estar marcado (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos que se pueden unir a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS o de RNM. En general, el análisis de metabolitos se lleva a cabo del mismo modo que los estudios convencionales del metabolismo de fármacos bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma in vivo, son útiles en los ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad antiinfectiva por sí mismos.

En otra realización más adicional, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición frente a P450 a un nivel igual o mejor que la actividad de inhibición de un compuesto tal como se representa por CI_{50} de menos de aproximadamente 2000 nM, menos de aproximadamente 1500 nM, menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 900 nM, menos de aproximadamente 800 nM, menos de aproximadamente 700 nM, menos de aproximadamente 650 nM, menos de aproximadamente 600 nM, menos de aproximadamente 550 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 400 nM, menos de aproximadamente 350 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, o menos de aproximadamente 50 nM,

En otra realización más adicional, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición frente a una isozima de P450, *por ejemplo*, 3A en un intervalo representado por una CI_{50} entre aproximadamente 2000 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 1000 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 900 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 800 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 700 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 700 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 700 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 150 nM

En otra realización más adicional, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición frente a P450 a un nivel igual o mejor que la actividad de inhibición de un compuesto tal como se representa por CI_{50} de menos de aproximadamente 2000 nM, menos de aproximadamente 1500 nM, menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 900 nM, menos de aproximadamente 800 nM, menos de aproximadamente 700 nM, menos de aproximadamente 650 nM, menos de aproximadamente 600 nM, menos de aproximadamente 550 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 400 nM, menos de aproximadamente 350 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de

aproximadamente 100 nM, o menos de aproximadamente 50 nM, con la condición de que dicho compuesto no presente sustancialmente actividades biológicas diferentes de su actividad de inhibición frente a P450. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad reducida o no significativa de inhibición de la proteasa, que incluye sin ninguna limitación un nivel de inhibición de la proteasa tal como se ha representado por la CE_{50} de VIH de más de aproximadamente 1000 nM, más de aproximadamente 900 nM, más de aproximadamente 800 nM, más de aproximadamente 700 nM, más de aproximadamente 600 nM, más de aproximadamente 500 nM, más de aproximadamente 400 nM, más de aproximadamente 300 nM, más de aproximadamente 200 nM, más de aproximadamente 100 nM, más de aproximadamente 50 nM, más de aproximadamente 40 nM, más de aproximadamente 30 nM, más de aproximadamente 20 nM, más de aproximadamente 10 nM, más de aproximadamente 5 nM, o más de aproximadamente 1 nM.

En otra realización adicional, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente frente a una o más isozimas de P450 incluyendo sin limitación 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, y 3A4, 5, 7, etc.

En otra realización adicional, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente frente a una isozima de P450 que está implicada en la metabolización de fármacos antiviricos, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, etc.

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

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionaran de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, abrillantadores, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones se preparan en forma estéril, y cuando se prevén para la administración mediante otra forma diferente que la de la administración oral, generalmente son isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se muestran en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986), incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como el EDTA; hidratos de carbono tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía desde aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero es ordinariamente de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible administrar los principios activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, para uso veterinario y para uso humano, comprenden al menos un principio activo, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos pueden ser "aceptables" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser demasiado perjudiciales desde el punto de vista fisiológico para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en farmacopea. Se encuentran generalmente técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración por vía oral se pueden presentar en unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se prepara mediante compresión o moldeo de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos fabricados por compresión del principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos en una máquina adecuada, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o marcarse y se formulan opcionalmente de tal manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo.

Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican

preferiblemente como pomada o crema tópica que incluyen el principio o principios activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20 % en p/p (incluyendo el(los) principio(s) activo(s) en un intervalo entre 0,1 % y 20 % en incrementos de 0,1 % en p/p tal como 0,6 % en p/p, 0,7 % en p/p, etc.), preferentemente 0,2 a 15 % en p/p y lo más preferente 0,5 a 10 % en p/p. Cuando se formulan en una pomada, el principio activo se puede emplear con una base de pomada parafínica o una base de pomada miscible con agua. Como alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una crema base de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, *es decir*, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender únicamente un emulsionante (conocido también como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o aceite o con tanto una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen lo que se denomina una cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa constituyen lo que se denomina una pomada base emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y los estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencilico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con la consistencia adecuada para evitar el derrame de tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato isopropílico, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de elevado punto de fusión como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Se pueden preparar las composiciones previstas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Los comprimidos que incluyen el principio activo en premezcla con el excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábica; y agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo o con una cera,

Se pueden presentar también formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tales como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva,

Las suspensiones acuosas de las formulaciones farmacéuticas contienen los materiales activos en premezcla con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos que se producen naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol

alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilnoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhidro (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como una cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se muestran en el presente documento, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Se pueden preservar estas composiciones mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ilustran mediante los ya descritos anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva y aceite de araquís, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas que se producen naturalmente, tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidos que se producen naturalmente, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de sorbitán polioxietilenado. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y agentes aromatizantes. Se pueden formular jarabes y elixires con agentes endulzantes, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión y humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han citado anteriormente en el presente documento. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una disolución en 1,3-butanodiol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración concreto. Por ejemplo, la formulación de liberación temporal prevista para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material vehículo que puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para administración. Por ejemplo, una disolución acuosa prevista para la infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de disolución a fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración al ojo también incluyen colirios donde el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está preferiblemente presente en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20 %, ventajosamente 0,5 a 10%, particularmente aproximadamente 1,5% en p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden al principio activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

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

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

nasal o mediante inhalación por la boca, de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones incluyen disoluciones acuosas u oleosas del principio activo,. Las formulaciones adecuadas para administración en forma de aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados hasta el momento para el tratamiento de las afecciones que se describen en el presente documento

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen además del principio activo los vehículos conocidos en la técnica que sean adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas que pueden comprender antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que convierten la formulación en isotónicas con respecto a la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales precintados, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones improvisadas para inyección se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones en dosis unitaria son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria, tal como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes proporcionados por la presente invención, las formulaciones de la presente invención puede incluir otros agentes convencionales en la materia que tienen con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo, por ejemplo, un compuesto de la presente invención junto con un vehículo veterinario.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles a fines de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otra forma inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o mediante cualquier otra ruta deseada.

Se pueden formular también los compuestos de la invención para proporcionar la liberación controlada del principio activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del principio activo. Por consiguiente, La invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para la liberación sostenida o controlada,

La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la dolencia que se está tratando, la toxicidad, tanto si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis bajas) como frente a una enfermedad o dolencia activa, el método de administración, y la formulación farmacéutica, las determinará el médico utilizando estudios de escalado de dosis convencionales. Se puede esperar que la dosis eficaz esté entre aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día De forma más típica, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día De forma más típica, o aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un adulto humano de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará desde 1 mg a 1000 mg, o entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis simples o múltiples.

En otra realización adicional, La presente solicitud también presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

En otra realización adicional, La presente solicitud también presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tiene un agente terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que sea accesible al metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450, especialmente la citocromo P450 monooxigenasa, *por ejemplo*, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7, etc.

En otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente antivírico, *por ejemplo*, anti-VIH, anti-VHC etc., un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un inmunomodulador, *por ejemplo*, inmunosupresores, un agente antineoplásico, un agentes quimioterapéutico, agentes útiles para tratar dolencias cardiovasculares, dolencias neurológicas, etc.

En otro ejemplo más, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier inhibidor de la bomba de protones, antiepilépticos, AINE, agente hipoglucémico oral, angiotensina II, sulfonilureas, betabloqueantes, antidepresivos, antipsicóticos, o anestésicos, o una de sus combinaciones.

En otro ejemplo más, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier 1) antibiótico macrólido, *por ejemplo*, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmicos, *por ejemplo*, quinidina=>3-OH, 3) benzodiacepinas, *por ejemplo*, alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) inmunomoduladores, *por ejemplo*, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivíricos contra VIH *por ejemplo*, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, *por ejemplo*, cisaprida, (7) antihistamínicos *por ejemplo*, astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueantes de los canales de calcio, *por ejemplo*, amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, 9) inhibidores de la HMG CoA reductasa, *por ejemplo*, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroide 6beta-OH, *por ejemplo*, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

En otro ejemplo más adicional, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquiera de alfetanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, N-desmetilación de la codeína, dapsona, dextrometorfano docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaina, metadona, nateglinida, ondansetrón, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, o zolpidem o de una de sus combinaciones.

En una realización, La presente solicitud también presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables. en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de VHC, inhibidores de CCR5, y combinaciones de las mismas, y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, La presente solicitud también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables. en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC- 961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), BILR 355-BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV- 210, Racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de tenofovir disoproxil, adefovir dipivoxilo, GS-9131, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster de ácido cafeínico, derivados de fenetil éster de ácido cafeínico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L- 870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir; BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, inmunitina, derivados de bencimidazol, benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, taxol, taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG 1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186.318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonil)(2-metilpropil)amino)-1 -(fenilmetil)propil)-3-metil-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017 y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

En otra realización adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables en combinación con dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables. se combina con dos o tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre las clases de inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, e inhibidores de la integrasa de VIH, Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados entre la misma clase de agentes terapéuticos, o se pueden seleccionar de diferentes clases de agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención en las

mencionadas combinaciones ternarias o cuaternarias pueden incluir cualquiera de los compuestos de la invención.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico combinado que comprende:

- 5 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, y otros fármacos para tratar el VHC, y sus combinaciones.

15 Vías de Administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento ingredientes activos) se administran mediante cualquier ruta adecuada a la dolencia que se va a tratar. Las rutas adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con por ejemplo la dolencia del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que están oralmente biodisponibles y se pueden dosificar por vía oral.

25 Terapias combinadas

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

Las combinaciones de los compuestos de la presente invención se seleccionan normalmente basándose en la dolencia que se va a tratar, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando tratan una infección (por ejemplo, VIH o VHC), las composiciones de la invención se combinan con agentes antiinfecciosos (tales como los descritos en el presente documento).

En una realización, los ejemplos no limitantes de las combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más agentes antivíricos, *por ejemplo*, anti-VIH, anti-VHC etc., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, inmunomoduladores, *por ejemplo*, inmunosupresores, agentes antineoplásicos, agentes quimioterapéuticos, agentes útiles para tratar dolencias cardiovasculares, dolencias neurológicas, etc.

En otra realización, los ejemplos no limitantes de las combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de la bomba de protones, antiepilépticos, AINE, agentes hipoglucémicos orales, angiotensina II, sulfonilureas, beta-bloqueantes, antidepresivos, antipsicóticos, o anestésicos, o una de sus combinaciones.

En otra realización adicional, los ejemplos no limitantes de las combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más 1) antibióticos macrólidos, *por ejemplo*, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmicos, *por ejemplo*, quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, *por ejemplo*, alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) inmunomoduladores, *por ejemplo*, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivíricos contra VIH *por ejemplo*, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, *por ejemplo*, cisaprida, 7) antihistamínicos *por ejemplo*, astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueantes de los canales de calcio, *por ejemplo*, amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, 9) inhibidores de la HMG CoA reductasa, *por ejemplo*, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroide 6beta-OH, *por ejemplo*, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

En otra realización más adicional, los ejemplos no limitantes de las combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína=>TMU, cilostazol, cocaína, N-desmetilación de la codeína, dapsona, dextrometorfano docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaina, metadona, nateglinida, odanestron, pimoza, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, y zolpidem o de una de sus combinaciones.

En otra realización más adicional, los ejemplos no limitantes de las combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos inhibidores de la proteasa VIH,

inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, y otros fármacos para tratar el VIH, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 hepatoprotectores, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de VHC, inhibidores no nucleósidos de VHC, y otros fármacos para tratar el VHC,

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados entre el grupos que consiste en 1) amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374, PPL-100, DG35, y AG 1859. 2) inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, *por ejemplo*, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355-BS, VRX 840773, UK-453061, y RDEA806, 3) inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, *por ejemplo*, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), GS- 7340, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), 4) inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, *por ejemplo*, fumarato de tenofovir disoproxilo y adefovir dipivoxilo, 5) inhibidores de la integrasa de VIH, *por ejemplo*, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster de ácido cafeínico, derivados de fenetil éster de ácido cafeínico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L- 870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, 6) un inhibidor de gp41, *por ejemplo*, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, 7) un inhibidor de CXCR4, *por ejemplo*, AMD-070, 8) un inhibidor de la entrada, *por ejemplo*, SP01A, 9) un inhibidor de gp120, *por ejemplo*, BMS-488043 o BlockAide/ CR, 10) un inhibidor de G6PD y un inhibidor de la NADH- oxidasa, *por ejemplo*, inmunitina, 11) un inhibidor de CCR5, *por ejemplo*, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF- 232798 (Pfizer), y CCR5mAb004, 12) otros fármacos para tratar el VIH, *por ejemplo*, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 de VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA- 040), 13) un interferón, *por ejemplo*, rIFN-alfa 2b pegilado rIFN-alfa 2a pegilado rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, Interferón alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN- beta pegilado 14) un análogo de ribavirina, *por ejemplo*, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), 15) un inhibidor de la polimerasa NS5b, *por ejemplo*, NM- 283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, y GSK625433, 16) Un inhibidor de la proteasa NS3, *por ejemplo*, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191, 17) un inhibidor de la alfa-glucosidasa 1, *por ejemplo*, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, 18) hepatoprotectores, *por ejemplo*, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, y MitoQ, 19) un inhibidor no nucleósido del VHC, *por ejemplo*, derivados de bencimidazol, benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, GS-9190, y A-689; y 20) otros fármacos para tratar el VHC, *por ejemplo*, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

Se contempla también que los compuestos de la presente invención se pueden usar con cualquier otro agente o principio terapéutico activo que se metabolice de forma apreciable por las enzimas citocromo P450 monooxigenasas, *por ejemplo*, la citocromo P450 monooxigenasa 3A, reduciendo por tanto la cantidad o la velocidad a la cual el otro agente o principio terapéutico activo se metaboliza en el que la farmacocinética del otro agente o principio terapéutico activo se mejora. Dichas mejoras pueden incluir elevar los niveles en plasma sanguíneo del otro agente o principio terapéutico o mantener un nivel en plasma sanguíneo más terapéuticamente eficaz del otro agente o principio terapéutico activo - en comparación con los niveles en plasma sanguíneo del otro agente o principio terapéutico administrado sin el compuesto de la presente invención.

Es también posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos diferentes en una forma farmacéutica unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. El tratamiento combinado se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La administración simultánea de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos diferentes se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos, de tal manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes activos estén presentes en el cuerpo del paciente.

La administración simultánea de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos diferentes, *por ejemplo*, la

administración de los compuestos de la invención en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención se puede administrar en primer lugar, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos diferentes. Como alternativa, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos se puede administrar en primer lugar, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención en primer lugar, seguido, tras un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos diferentes. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos diferentes en primer lugar, seguido, tras un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas) por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

El tratamiento combinado puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", *es decir*, el efecto conseguido cuando los principios activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos se: (1) formulan y administran simultáneamente o se administran simultáneamente en una formulación combinada; (2) administran de forma alternativa o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se administra en tratamiento alternado, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o liberan secuencialmente, *por ejemplo*, en comprimidos separados, píldoras o cápsulas, o mediante inyecciones diferentes en jeringuillas separadas. En general, durante el tratamiento alternativo, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra secuencialmente, *es decir*, en serie, mientras que en un tratamiento combinado, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende dicho fármaco y un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para aumentar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para aumentar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende dicho fármaco y un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para aumentar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para aumentar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables y donde la cantidad del compuesto de la presente invención administrado es eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o sus solvatos o sus ésteres farmacéuticamente aceptables; eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa que comprende poner en contacto la citocromo P450 monooxigenasa con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A que comprende poner en contacto la citocromo P450 monooxigenasa 3A con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables en combinación con al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, e inhibidores de CCR5,

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

En otra realización adicional, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método para tratar una infección por VHC que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), ferón, reaféron, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, locteron, albuferon, rebif, Interferón alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, SCH-1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de bencimidazol, benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

En otra realización más adicional, La presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o de una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa en un paciente.

En otra realización más adicional, La presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una infección por VIH.

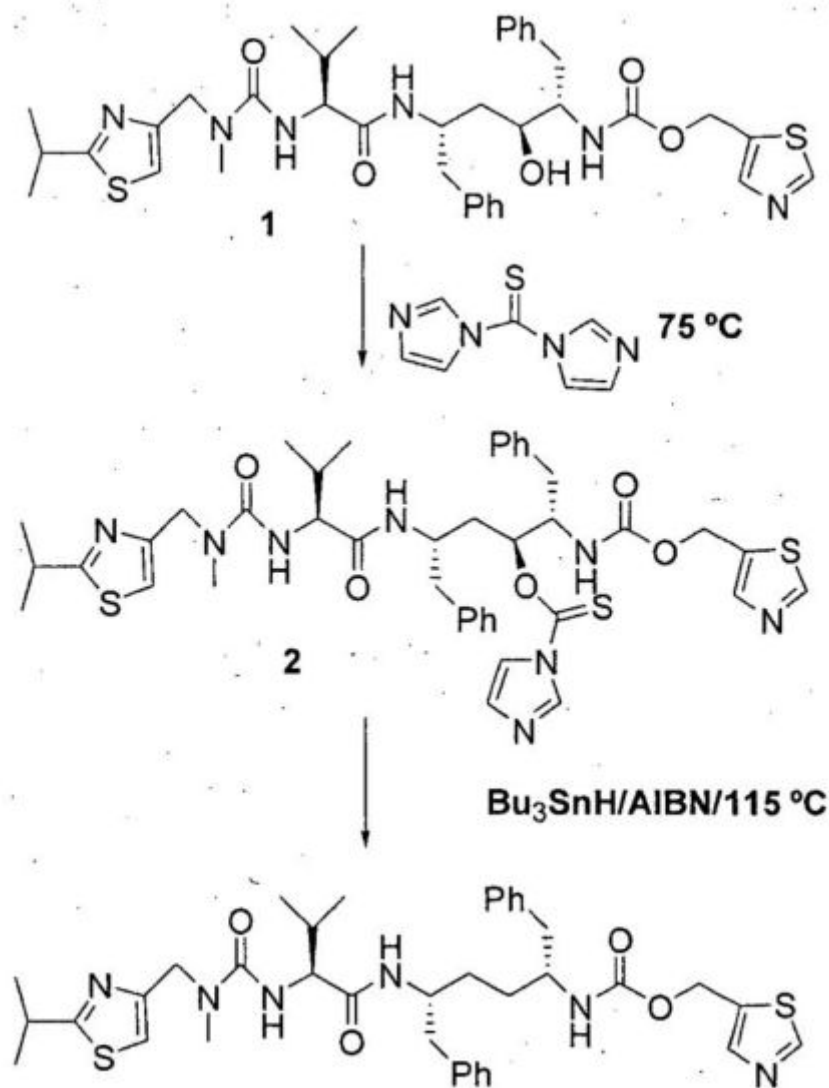
- 5 En otra realización más adicional, La presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una, un solvato y/o un éster sal farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para aumentar los niveles en plasma sanguíneo del fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa.
- 10 En otra realización más adicional, La presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa.

Ejemplos (ejemplos A a CW, EC y EE a EH son ejemplos de referencia)

15

Preparación del Ejemplo A

Esquema 1



Ejemplo A

20

Compuesto 2

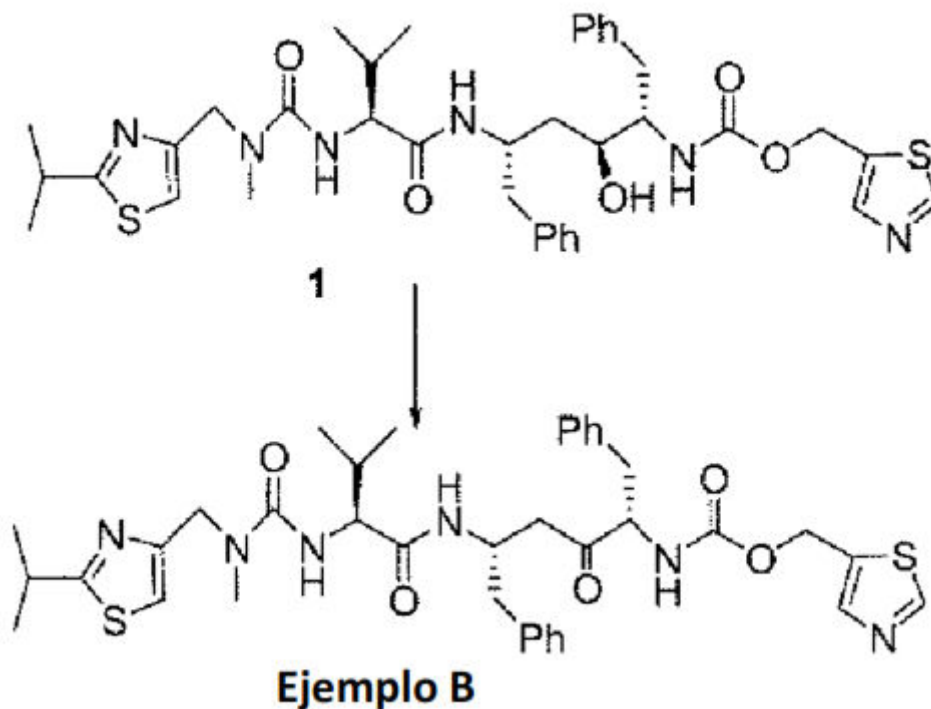
A una disolución del Compuesto **1** (ritonavir) (1,8 g, 2,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (890 mg, 5,0 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 6 horas y se enfrió a 25 °C. La evaporación a presión reducida proporcionó un sólido de color blanco. La purificación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

Ejemplo A

A la disolución de hidruro de tributil estaño mantenida a reflujo (0,78 ml, 2,9 mmol) en tolueno (130 ml) se añadió una disolución de Compuesto **2** (1,6 g, 1,9 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (31 mg, 0,19 mmol) en tolueno (30 ml) durante 30 minutos. La mezcla se calentó a 115 °C durante 6 horas y se enfrió a 25 °C. Se eliminó el tolueno a presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: hexano/EtOAc = 1/10) proporcionó el Ejemplo A (560 mg). m/z: 705,2 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,79 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,26-7,05 (10 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,28 (1 H, m), 6,03 (1 H, m), 5,27 (1 H, m), 5,23 (2 H, s), 4,45-4,22 (2 H, m), 4,17 (1 H, m), 3,98 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,91 (3 H, s), 2,67 (4 H, m), 2,36 (1 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m), 0,85 (6 H, m).

Preparación del Ejemplo B

Esquema 2

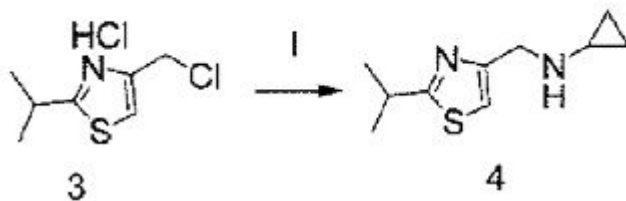


Ejemplo B

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

Preparación del Ejemplo C

Esquema 3



I. ciclopropilamina, MeCN, ta

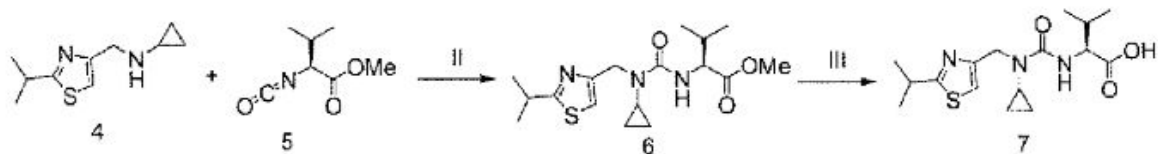
Compuesto 3

- 5 El compuesto **3** se preparó de acuerdo con los procedimientos de J. Med. Chem. 1998, 41.602, incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines.

Compuesto 4

- 10 Se cargó un matraz con ciclopropilamina (8,2 ml, 117,8 mmol) a temperatura ambiente. Una disolución del Compuesto **3** (1 g, 4,71 mmol) en MeCN (8,5 ml) se añadió gota a gota durante 5 min. para producir una disolución de color amarillo transparente que se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente, 0 a 50 % de EtOAc/hexano) para dar como resultado 0,65 g (70 %) de **4** como un líquido de color amarillo (LC/MS m/z 197 (M+H)⁺; 218 (M+Na)⁺).

Esquema 4



II. ta, DCM; III, LiOH 1M, THF/H₂O

Compuesto 5.

- 20 El Compuesto **5** se adquirió de Aldrich o se preparó de manera alternativa de acuerdo con los procedimientos de J. Org. Chem. 1994, 59, 1937, incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines.

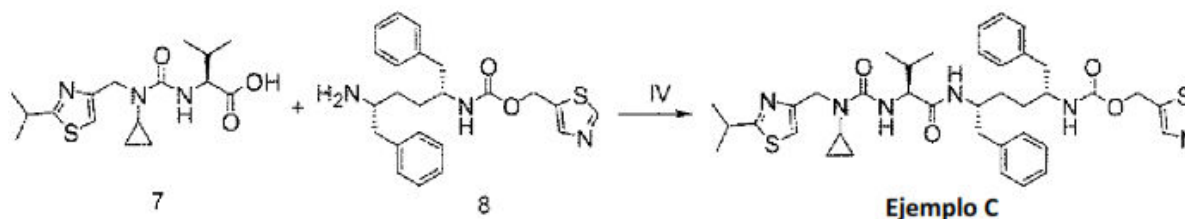
Compuesto 6

- 25 A una disolución del Compuesto **4** en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió **5** (0,1 ml, 0,695 mmol). La disolución transparente resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo resultante se cromatografió directamente utilizando cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente, 0 a 50 % de EtOAc/hexano) para producir 0,218 g (89 %) de **6** (LC/MS m/z 354 (M+H)⁺; 729 (2M + Na)⁺) como un vidrio incoloro.

Compuesto 7

- 35 El Compuesto **6** se capturó en THF (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió LiOH (1 M en H₂O). A continuación, la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M HCl a un pH de 3 (vigilado utilizando tiras de ensayo de pH). A continuación se extrajo la mezcla de reacción acidificada varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron *a vacío* para producir 0,20 g (rendimiento cuantitativo) de **7** (LC/MS m/z 340 (M+H)⁺) como una película incolora. Este material se usó sin purificación adicional.

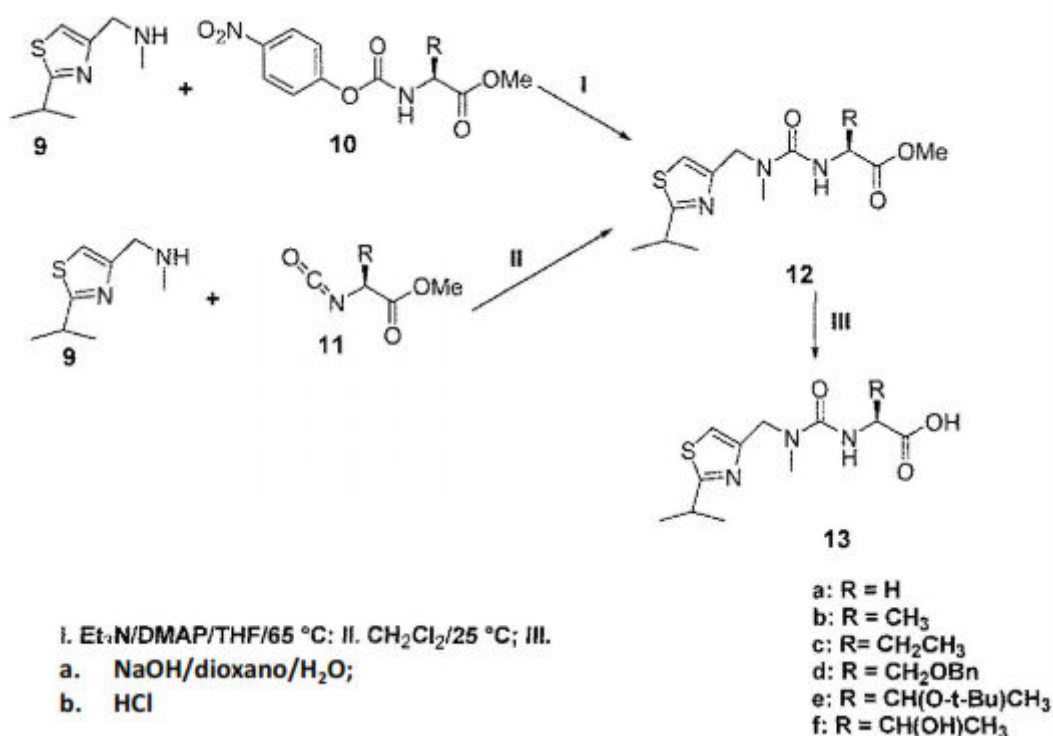
Esquema 5



IV. EDC, HOBt, DIPEA, THF

Ejemplo C

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

Preparación de los Ejemplos D-I**Esquema 6**Compuesto 9

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

Compuesto 10

Las estructuras del Compuesto 10 se preparan de acuerdo con los procedimientos de J. Med. Chem. 1998, 41.602.

Compuesto 11

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

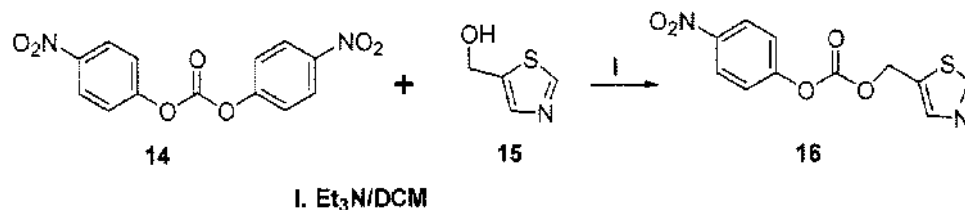
Compuesto 12

Método 1: A una disolución del Compuesto **9** (0,8 mmol) en THF (2 ml) se añadió un carbamato del Compuesto **10** (0,6 mmol), seguido por DMAP (16 mg y trietilamina (0,25 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 horas y se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica, y se lavó secuencialmente con una disolución saturada acuosa de Na₂CO₃, agua, y salmuera, a continuación se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, gradiente 1/1 - 1/3 de hexanos/EtOAc) proporcionó compuestos de Estructura 12.

Método 2: A una disolución del Compuesto **9** (2,4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió un isocianato del Compuesto **11** (2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc 1/1 -1/3) proporcionó las estructuras del Compuesto **12**.

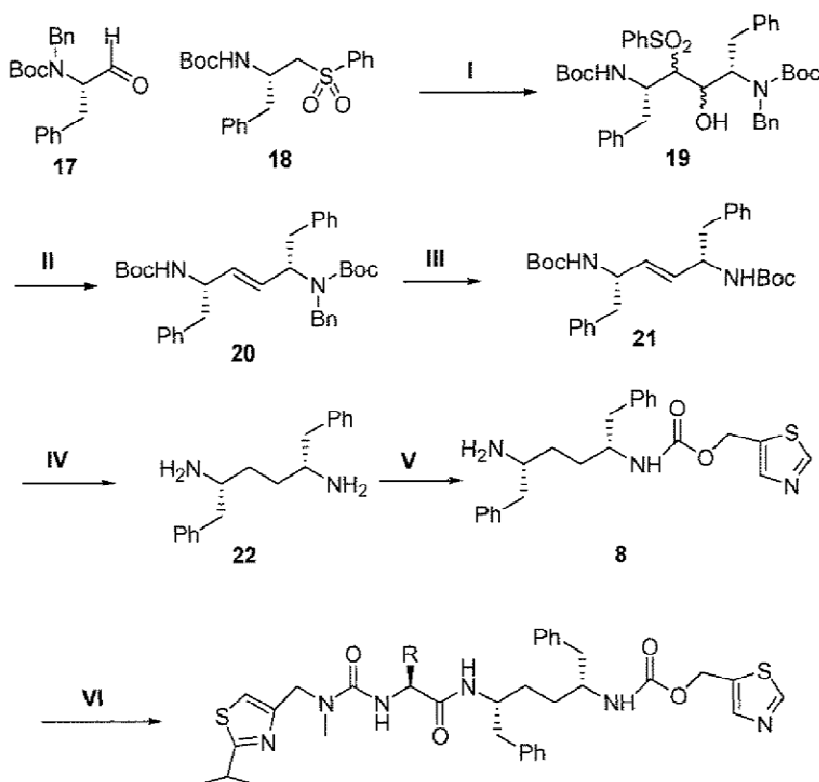
Compuesto 13

A una disolución de estructuras del Compuesto **12** (1,8 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (8 ml) se añadió hidróxido de sodio (3,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora y se acidificó con HCl en dioxano (3,6 mmol). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro. La concentración de la fase orgánica seca proporcionó las estructuras del Compuesto **13**.

Esquema 7Compuesto 16

A una disolución del Compuesto **15** (obtenida comercialmente de Molekula) (17 mmol) en DCM (40 ml) se añadió el Compuesto **14** (19 mmol), seguido de trietilamina (26 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con disolución saturada acuosa de Na₂CO₃, agua, y salmuera. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) proporcionó el Compuesto **16** (4,7 g).

Esquema 8

**Ejemplos:****D:** R = H**E:** R = CH₃**F:** R = CH₂CH₃**G:** R = CH₂OBn**H:** R = CH(O-*t*-Bu)CH₃**I:** R = CH(OH)CH₃

I. a. *n*-BuLi/-78 °C; b. *i*-Bu₂Al(OMe); **II.** a. Ac₂O/piridina; b. Na-Hg/MeOH/THF; **III.** Na/NH₃/-33 °C;
IV. a. H₂/10%Pd/C; b. TFA/DCM; **V.** 16/Et₃N; **VI.** ácido de estructura 13/EDC/HOBt

Compuesto 17

- 5 El Compuesto 17 se preparó de acuerdo con los procedimientos de Tetrahedron 1997, 53, 4769, incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines.

Compuesto 18

- 10 El Compuesto 18 se preparó de acuerdo con los procedimientos de J. Org. Chem. 1987, 52, 3759, incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines.

Compuesto 19

- 15 Una suspensión del Compuesto 18 (7,4 mmol) en THF (200 ml) se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una disolución transparente. La disolución se enfrió a -78 °C y se añadió *n*-butillitio (14,8 mmol) gota a gota para proporcionar una disolución del dianión de sulfona 18.

- 20 A una disolución de DIBAL-H (7,8 mmol) a 0 °C se añadió una disolución de MeOH (7,8 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se enfrió a -78 °C. A una disolución del Compuesto 17 (6,6 mmol) en THF (5 ml) se añadió a la disolución de DIBAL-H/MeOH, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante otros 5 minutos. La disolución resultante de los complejos de aldehído se transfirió a una disolución del dianión de la sulfona 18. Se agitó la mezcla resultante a -78 °C durante 30 minutos, se inactivó rápidamente con una disolución acuosa de NH₄Cl, y se calentó a 25 °C. A continuación se extrajo la mezcla con EtOAc, y se concentró para dar el Compuesto 19 como una

mezcla de diastereómeros. (m/z 737,3 (M+Na)+.

Ejemplo 20

- 5 A una disolución del Compuesto **19** en DCM (20 ml) se añadió Ac₂O (1,5 ml), seguido por THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas y se concentró. El concentrado se disolvió en MeOH (30 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaH₂PO₄ (4.9 g) a la disolución, seguido por Na-Hg recientemente (6 %, 6 g). La mezcla resultante se calentó a 25°C y se agitó durante 12 horas. A continuación se añadió agua (50 ml), y la mezcla se filtró y se concentró. El concentrado se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se concentró la fase orgánica. La purificación mediante
10 cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 10/1) proporcionó el Compuesto **20** (1,4 g).

Compuesto 21

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

Compuesto 22

- 25 Una mezcla del Compuesto **21** (1,15 g) y Pd/C al 10 % (160 mg) en MeOH (20 ml) se hidrogenó durante 12 horas. Se añadió CELITE y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. A continuación la mezcla se filtró y se concentró para dar un intermedio (1 g). El intermedio (700 mg) se disolvió en DCM (20 ml) y TFA (4 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas, a continuación se concentró a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con una disolución saturada acuosa de Na₂CO₃, agua, y salmuera la concentración de la mezcla de EtOAc lavada proporcionó el Compuesto **22** (420 mg).

Compuesto 8

- 30 A una disolución del Compuesto **22** (1,57 mmol) en CH₃CN (16 ml) se añadió el Compuesto **16** (1,57 mmol), seguido por diisopropiletilamina (3,14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. A continuación se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó secuencialmente con una disolución saturada acuosa de Na₂CO₃, agua y salmuera. La purificación mediante HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25 % - 100 % de CH₃CN en agua) proporcionó el Compuesto **8** (460 mg).

Ejemplo D

- 40 A la disolución del Compuesto **13a** (R= H; 0,08 mmol) y del Compuesto **8** (0,06 mmol) en THF (1 ml) se añadieron HOBt (15 mg), EDC (26 mg), y diisopropiletilamina (0,25 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. La purificación mediante HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25 % - 100 % de CH₃CN en agua) proporcionó el Ejemplo D (27 mg). m/z 663,1 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,79 (1 H, s), 7,83 (1 H, s),
45 7,25-7,04 (10 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,25 (1 H, m), 5,25 (3 H, m), 4,40 (2 H, s), 4,12 (1 H, m), 3,8 (3 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,60 (4 H, m), 1,26 (6 H, d, J = 7 Hz).

Ejemplo E

- 50 Se preparó el Ejemplo E siguiendo el procedimiento del Ejemplo D (30 mg), excepto que se usó el Compuesto **13b** en vez del Compuesto **13a**. m/z 677,1 (M+H)+.

Ejemplo F

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

Ejemplo G

Se preparó el Ejemplo G siguiendo el procedimiento del Ejemplo D (84 mg), excepto que se usó el Compuesto **13d** en vez del Compuesto **13a**. m/z 783,2 (M+H)+.

Ejemplo H

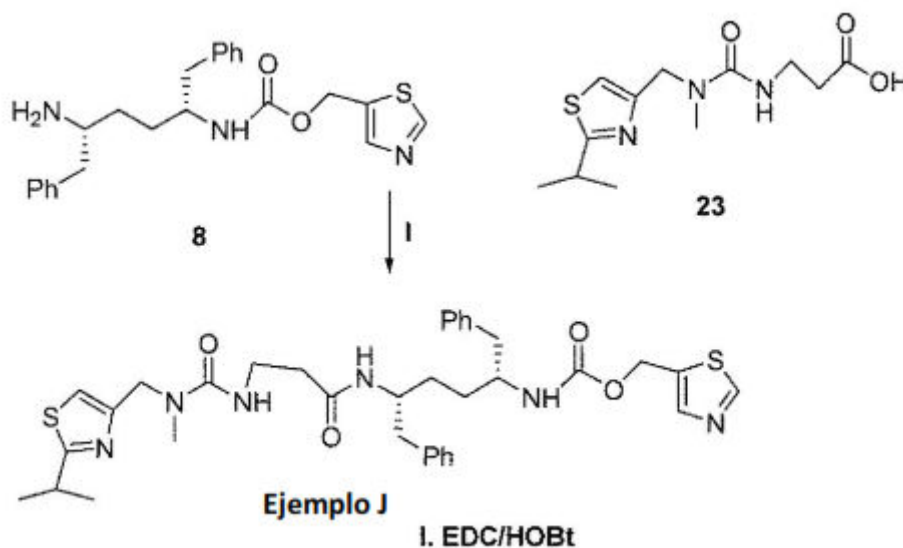
Se preparó el Ejemplo H siguiendo el procedimiento del Ejemplo D (90 mg), excepto que se usó el Compuesto **13e** en vez del Compuesto **13a**. m/z 763,2 (M+H)⁺.

Ejemplo I

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

Preparación del Ejemplo J

Esquema 9



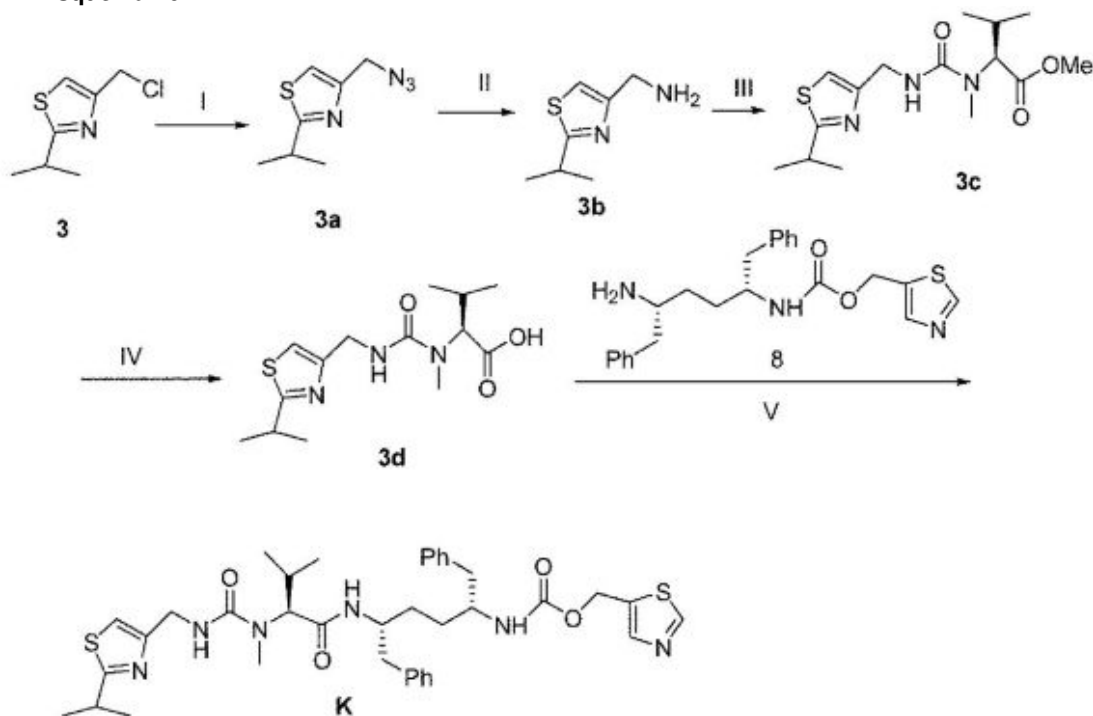
Ejemplo J

El Compuesto **23** se preparó siguiendo el procedimiento del Compuesto **13**, con la excepción que se usó 3-isocianatopropionato de metilo en vez del Compuesto **11**.

Se preparó el Ejemplo J siguiendo el procedimiento del Ejemplo D (37 mg), excepto que se usó el Compuesto **23** en vez del Compuesto **13a**. m/z 677,2 (M+H)⁺.

Preparación del Ejemplo K

Esquema 10



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

Ejemplo K

Compuesto 3a

El Compuesto 5 se preparó siguiendo el procedimiento de la bibliografía de la Síntesis 823, 1976, incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines.

Compuesto 3b

A la disolución del Compuesto 3a (700 mg, 3,9 mmol) en THF (2,8 ml) se añadió agua (69 μl , 3,9 mmol), seguido por trifetilfosfina (1,06 g, 4,0 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Los disolventes se eliminaron y la mezcla se secó para dar el Compuesto 3b, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 3c

A una disolución de trifosgeno (110 mg, 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0 $^\circ\text{C}$ se añadió una disolución del Compuesto 3b (1 mmol) e iPrNEt_2 (0,38 ml, 2,2 mmol) en CH_2Cl_2 (3,5 ml) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió una disolución de la sal de HCl del éster metílico de la amino N-metil leucina (182 mg, 1 mmol) e iPrNEt_2 (0,34 ml, 2,2 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas, y se diluyó con EtOAc. La disolución se lavó con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . La concentración y la purificación con una columna instantánea en gel de sílice proporcionaron el Compuesto 5c (300 mg)

Compuesto 3d

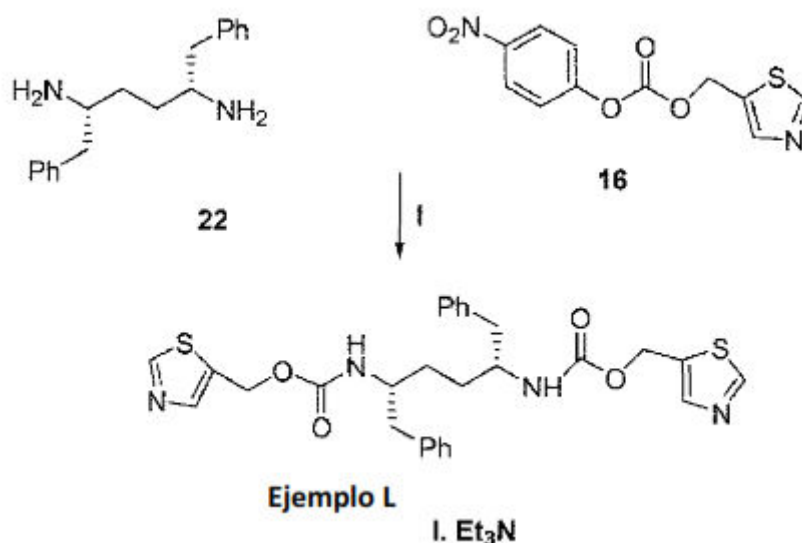
El Compuesto 3d se preparó siguiendo el procedimiento del Compuesto 13, con la excepción que se usó el Compuesto 3c en vez del Compuesto 12.

Ejemplo K

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

Preparación del Ejemplo L

Esquema 11



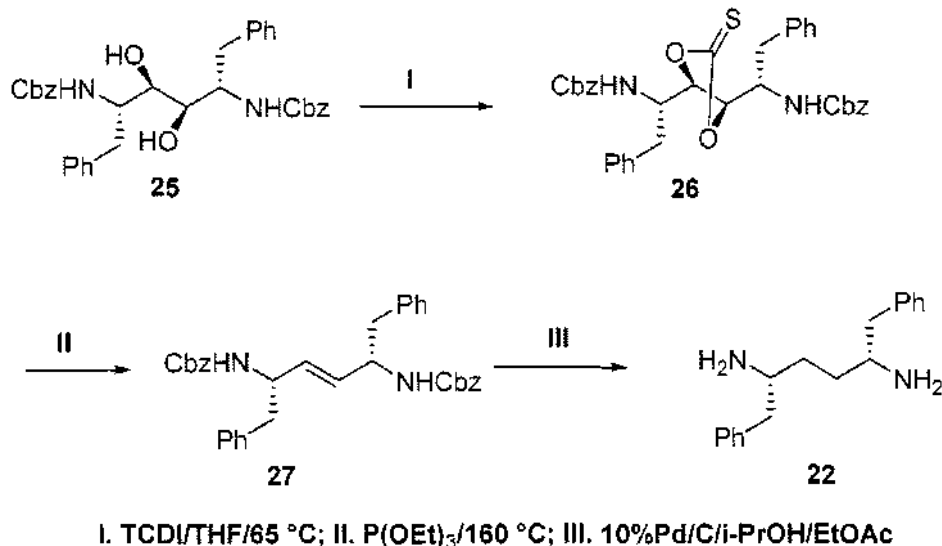
5

Ejemplo L

A una disolución del Compuesto **22** (1,57 mmol) en CH₃CN (16 ml) se añadió el Compuesto **16** (3,14 mmol), seguido de trietilamina (4,71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con disolución saturada acuosa de Na₂CO₃, agua, y salmuera. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) proporcionó el Ejemplo L (460 mg). m/z 551.2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,81 (2 H, s), 7,85 (2 H, s), 7,26-7,0 (10 H, m), 5,24 (4 H, s), 4,50 (2 H, m), 3,87 (2 H, m), 2,73 (4 H, m), 1,4-1,2 (4 H, m).

15 Preparación Alternativa del Compuesto 22

Esquema 12

20 Compuesto 25

El Compuesto **25** se preparó siguiendo el procedimiento de la bibliografía descrito en J. Org. Chem. 1996, 61, 444 (incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad), excepto que se preparó el isómero L en vez del isómero D.

25

Compuesto 26

Una mezcla del Compuesto **25** (7,4 g) y 1,1'-tiocarbonildiimidaxol (4,5 g) en THF (260 ml) se calentó a 65 °C durante 54 horas. Se eliminó el disolvente de la mezcla a presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1) proporcionó el Compuesto **26** (7,33 g).

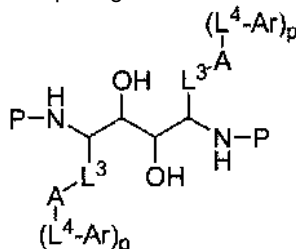
5 Compuesto 27

La mezcla del Compuesto **26** (7,3 g) y trietilfosfito (100 ml) se calentó a 160 °C durante 4 horas. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 3/1) proporcionó el Compuesto **27** (5 g).

10 Compuesto 22

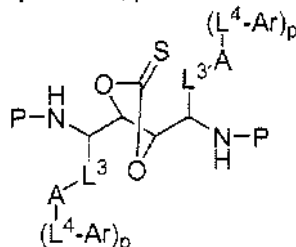
Una mezcla del Compuesto **27** (250 mg) en i-PrOH/EtOAc (5ml/5ml) se hidrogenó durante 14 horas en presencia de Pd/C al 10 % (75 mg). Se añadió CELITE a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La filtración y la evaporación de los disolventes proporcionó el Compuesto **22** (116 mg).

El médico experto a cargo del paciente reconocerá que el procedimiento reseñado en el **Esquema 12** se puede usar para preparar una variedad de análogos de 1,4-diaminas 1,4 sustituidas del Compuesto **22**. Por ejemplo, se puede preparar un análogo de 2,3-dihidroxi-1,4-diamina protegido con amina del Compuesto **25**:



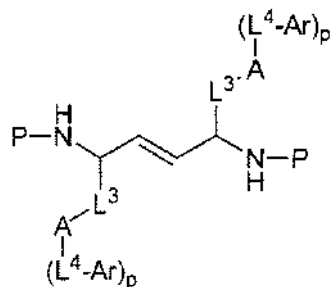
Análogos del compuesto 25

donde L^3 , A, Ar, y P son como se ha definido en el presente documento y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector de amina descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9), que se ha incorporado por referencia en su totalidad al presente documento para todos los fines. A continuación se pueden transformar los análogos del Compuesto **25**, de acuerdo con los métodos reseñados en el **Esquema 12**, para formar análogos del Compuesto **26**:



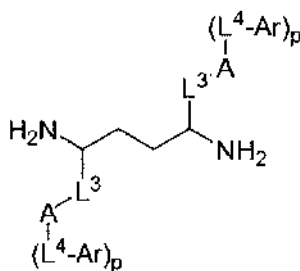
Análogos del compuesto 26

análogos del Compuesto **27**:



Análogos del compuesto 26; y

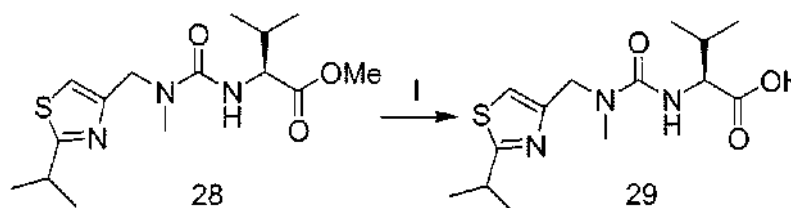
análogos del Compuesto **22**:



Análogos del compuesto 22

Preparación de los Ejemplos M y N

Esquema 13

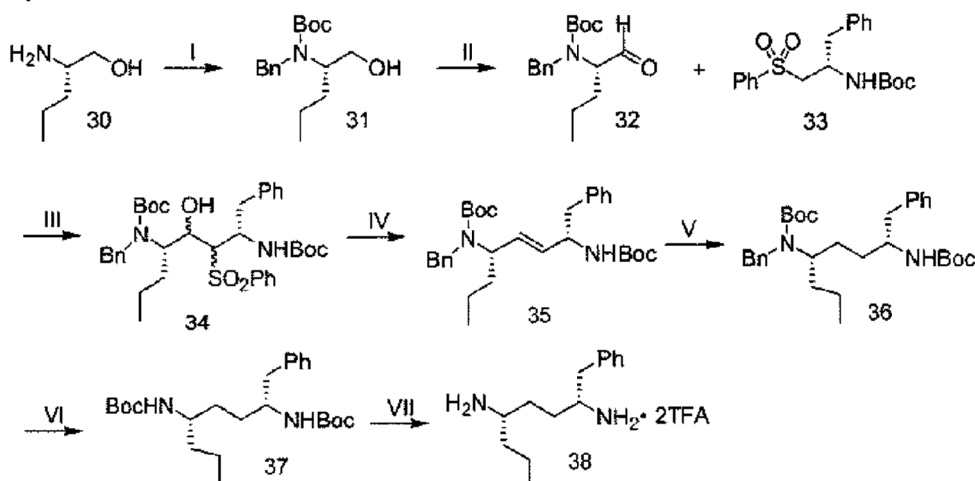
I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

Compuesto 29

Se preparó el Compuesto **28** usando un procedimiento similar al utilizado para preparar el Compuesto **6** (descrito en el **Esquema 4**) excepto que el Compuesto **9** se usó en vez del Compuesto **4**.

A una disolución del Compuesto **28** (0,757 g, 2,31 mmol) en THF (9 ml) a temperatura ambiente se añadió LiOH 1M se preparó de manera reciente (4,6 ml, 4,6 mmol). Después de 1,5 h, se añadió HCl 1 M (7 ml, 7 mmol) y la mezcla de reacción se extrajo vigorosamente con EtOAc (5 X 15ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y los compuestos volátiles se eliminaron a vacío a vacío para dar como resultado 0,677 g (93 %) del Compuesto **29** como un sólido vítreo incoloro (LC/MS *m/z* 314.0 (M+H)⁺) que se usó en los siguientes procedimiento sin purificación adicional.

Esquema 14



I. a. PhCHO, MeOH; b. NaBH₄; c. Boc₂O, THF/H₂O. II. Ph₃P⁺SO₃⁻, Et₃N, DMSO 0 °C. III. *n*-BuLi, MeOAl(*i*-Bu)₂, THF, -78 °C. IV. a. Ac₂O, pTl, CH₂Cl₂, b. 6% Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH. V. H₂, 10% Pd/C, MeOH. VI. Na/NH₃, THF, -35 °C. VII. 20% TFA/DCM.

Compuesto 30

Se adquirió el Compuesto **30** de Aldrich Chemical Co., y se usó sin purificación adicional.

5 Compuesto 31

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

Compuesto 32

Se disolvió el Compuesto **31** (5,95 g, 20,3 mmol) y Et₃N (9,9 ml, 71 mmol) se diluyeron en DMSO (65 ml) y se dejaron envejecer a temperatura ambiente durante 30 min antes del enfriamiento a 0 °C. Se añadió Piridina[^]SO₃ en una porción y la mezcla de reacción se mantuvo a 5 °C para evitar la congelación. Después de 45 min, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃, H₂O, y se secaron con MgSO₄ anhidro antes de la concentración *a vacío* (temperatura del baño 25 °C) para producir 4,39 g (74 %) del Compuesto **32** como un aceite transparente, coloreado de amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (rotámero principal) 9,36 (br s, 1H); 5,01 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,12 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,04-1,88 (m, 1H); 1,80-1,58 (m, 1H); 1,54-1,20 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). (Rotámero minoritario) 9,46 (br s, 1H); 4,71 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,20 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3,78 (m, 1H); 2,04-1,88 (m, 1H); 1,80-1,58 (m, 1H); 1,54-1,20 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

Compuesto 34

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

50 Compuesto 35

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

65 Compuesto 36

Se disolvió el Compuesto **35** (1,73 g, 3,4 mmol) en MeOH (7,5 ml) y se añadió Pd/C al 10 % (0,36 g, 0,34 mmol). Se sustituyó la atmósfera con un globo de H₂ y se dejó envejecer la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, el filtrado se lavó varias veces con MeOH, y las capas orgánicas se concentraron a vacío para dar como resultado *a vacío* para dar como resultado 1,45 g (83 %) del Compuesto **36** como un aceite incoloro (LC/MS *m/z*: 533,2 (M+Na)⁺) que se usó en los siguientes procedimientos sin purificación adicional.

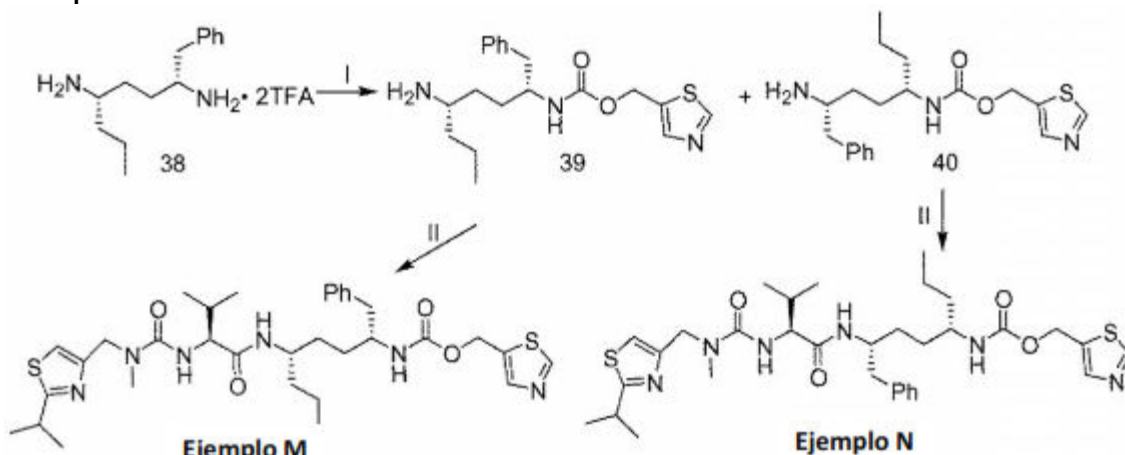
Compuesto 37

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

Compuesto 38

Se disolvió el Compuesto **37** (0,362 g, 0,861 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (3,2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml) y se dejó envejecer la disolución transparente durante la noche. Tras la concentración *a vacío*, se sometió a destilación azeótropa con tolueno varias veces para eliminar el TFA residual. 0,382 g (99 %) de la sal del bis-trifluoroacetato del Compuesto **38** se recogieron como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional (LC/MS *m/z*: 221,1 (M+H)⁺).

Esquema 15



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

Compuestos 39 y 40

Se disolvió el Compuesto **38** (0,382 g, 0,852 mmol) se diluyeron en MeCN (10 ml) y se añadió W,W-diisopropiletilamina (0,60 ml, 3,41 mmol), seguido por una disolución del Compuesto **16** en MeCN (1,5 ml). La disolución de color amarillo transparente, se dejó envejecer a temperatura ambiente durante 4 h y los compuestos volátiles se eliminaron *a vacío*. El residuo se capturó en 3/1 de CHCl₃/IPA (v/v, 13 ml) y se trató con disolución saturada de Na₂CO₃ (3 ml). La suspensión resultante se diluyó con H₂O (3 ml), y la fase acuosa se extrajo vigorosamente con 3/1 de CHCl₃/IPA. Las capas orgánicas combinadas se secaron con una mezcla 3/2 (w/w) de Na₂SO₄anhidro/Na₂CO₃ anhidro y se concentraron *a vacío*. La cromatografía sobre SiO₂ (0-20 % de Me-OH/CH₂Cl₂) dio como resultado 0,043 g (14 %) del Compuesto **39** como una película incolora (LC/MS *m/z*: 362,1 (M+H)⁺) y 0,105 g (34 %) del Compuesto **40** como una película incolora (LC/MS *m/z*: 362,1 (M+H)⁺).

Ejemplo M

Se cargó un matraz con el Compuesto **39** (0,048 g, 0,133 mmol) y se añadió el Compuesto **29** como una disolución 0,2 M en THF (0,8 ml, 0,160 mmol). Se añadió THF (1 ml), seguido por DIPEA (0,026 ml, 0,145 mmol), HOBT (0,022 g, 0,160 mmol) y finalmente EDC (0,028 ml, 0,160 mmol). La disolución transparente, incolora, se dejó envejecer durante

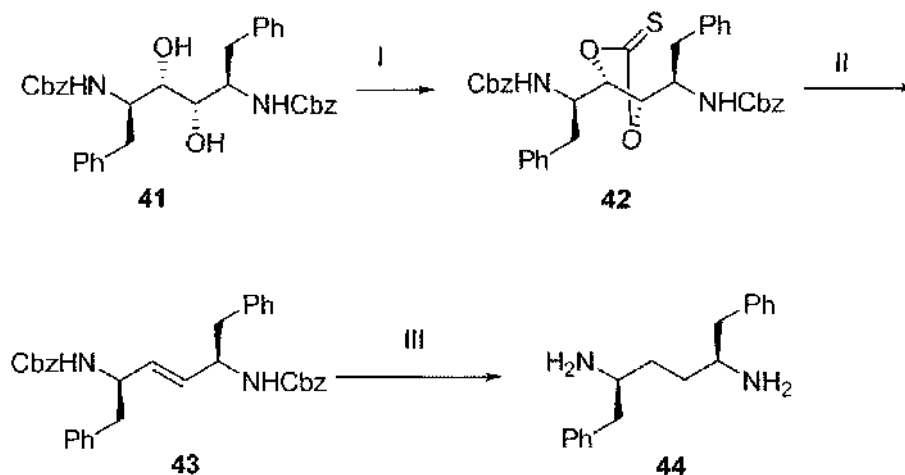
la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron *a vacío* y el residuo se cromatografió sobre SiO₂ (0-20 % de MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones que contenía el compuesto deseado se concentraron a vacío y se sometieron a purificación LC/MS preparatoria para dar como resultado 0,018 g (20 %) del Ejemplo M como una película incolora LC/MS m/z: 657,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H); 7,88 (s a, 1H); 7,27-7,04 (m, 5H); 7,04 (s, 1H); 6,60-6,20 (m, 2H); 5,22 (m, 2H); 5,12 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,50 (m, 2H); 4,01 (s a, 1H); 3,83 (m, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,10-2,94 (m, 3H); 2,74 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 1,64-1,15 (m, 8H); 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 0,96 (m, 6H); 0,83 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo N

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

Preparación de los Ejemplos O y P

Esquema 16



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

Compuesto 41

Se preparó el Compuesto **41** siguiendo el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1996, 61.444-450.

Compuesto 42

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

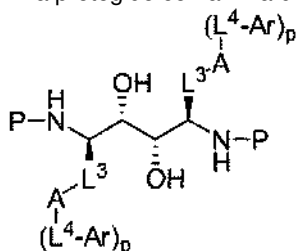
Compuesto 43

La mezcla del Compuesto **42** (980 mg) y trietilfosfita (10 ml) se calentó a 160 °C durante 14 horas. Se eliminaron los excesos de reactivos a presión reducida. La recristalización de una mezcla de hexanos (11 ml) y EtOAc (3,6 ml) proporcionó el Compuestos **57** (580 mg). m/z: 557,3 [M+Na]⁺.

Compuesto 44

Una mezcla del Compuesto **43** (580 mg) en i-PrOH/EtOAc (12 ml/12 ml) se hidrogenó a alta presión (100 psi (689,5 kPa)) durante 24 horas en presencia de Pd/C 10 % (200 mg). Se añadió celite y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. La filtración y la evaporación proporcionaron el Compuesto **44** (285 mg). m/z: 269,1 (M+H)⁺.

El médico experto a cargo del paciente reconocerá que el procedimiento reseñado en el **Esquema 16** se puede usar para preparar una variedad de análogos de 1,4-diaminas 1,4 sustituidas del Compuesto **44**. Por ejemplo, se puede preparar un análogo de 2,3-dihidroxi-1,4-diamina protegido con amina del Compuesto **41**:

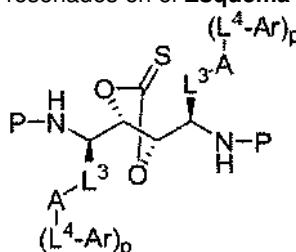


5

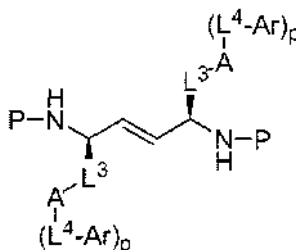
Análogos del compuesto **41**

donde L^3 , A, Ar, y P son como se ha definido en el presente documento, y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector de amina descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9). A continuación se pueden transformar los análogos del Compuesto **41**, de acuerdo con los métodos reseñados en el **Esquema 16**, para formar análogos del Compuesto **42**:

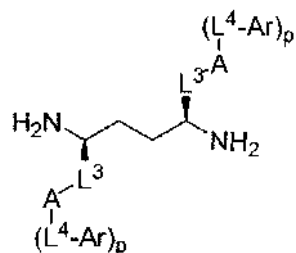
10

Análogos del compuesto **42**

15 análogos del Compuesto **43**:

Análogos del compuesto **43**; y

análogos del Compuesto **44**:



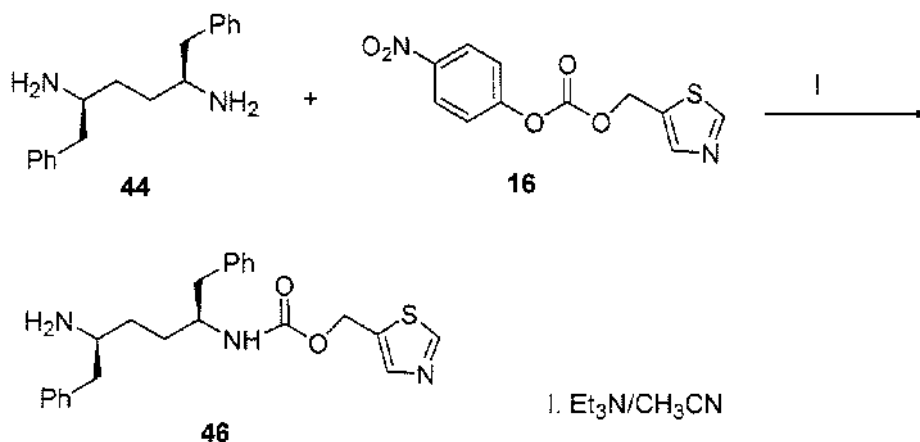
20

Análogos del compuesto **44**

Se reconocerá también que se pueden preparar configuraciones estereoquímicas diferentes de las que se muestran (es decir, enantiómeros o diastereómeros) se pueden preparar mediante la selección de análogos del Compuesto **41** que tienen la configuración estereoquímica adecuada en los centros quirales.

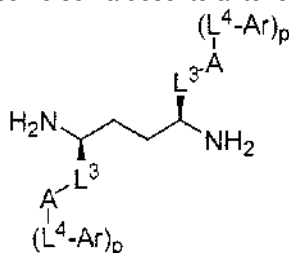
25

Esquema 17

5 Compuesto 46

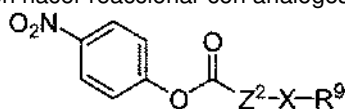
A la disolución del Compuesto **45** (950 mg, 3,5 mmol) en CH₃CN (36 ml) a 0 °C se añadió el Compuesto **16** (892 mg, 3,2 mmol), seguido por diisopropiletilamina (1,2 ml, 7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a 25°C. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó sucesivamente con una disolución saturada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

El médico experto a cargo del paciente reconocerá que el procedimiento reseñado en el **Esquema 17** se puede usar para preparar una variedad de compuestos análogos del Compuesto **46**. Por ejemplo, se pueden preparar 1,4-diaminas análogas al Compuesto **44** tal como se ha descrito anteriormente:



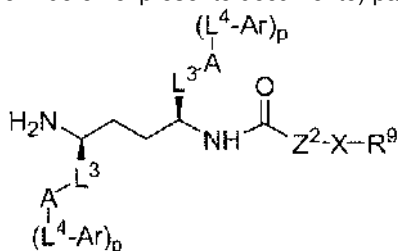
Análogos del Compuesto **44**

Los análogos del Compuesto **44** se pueden hacer reaccionar con análogos del Compuesto **16**:



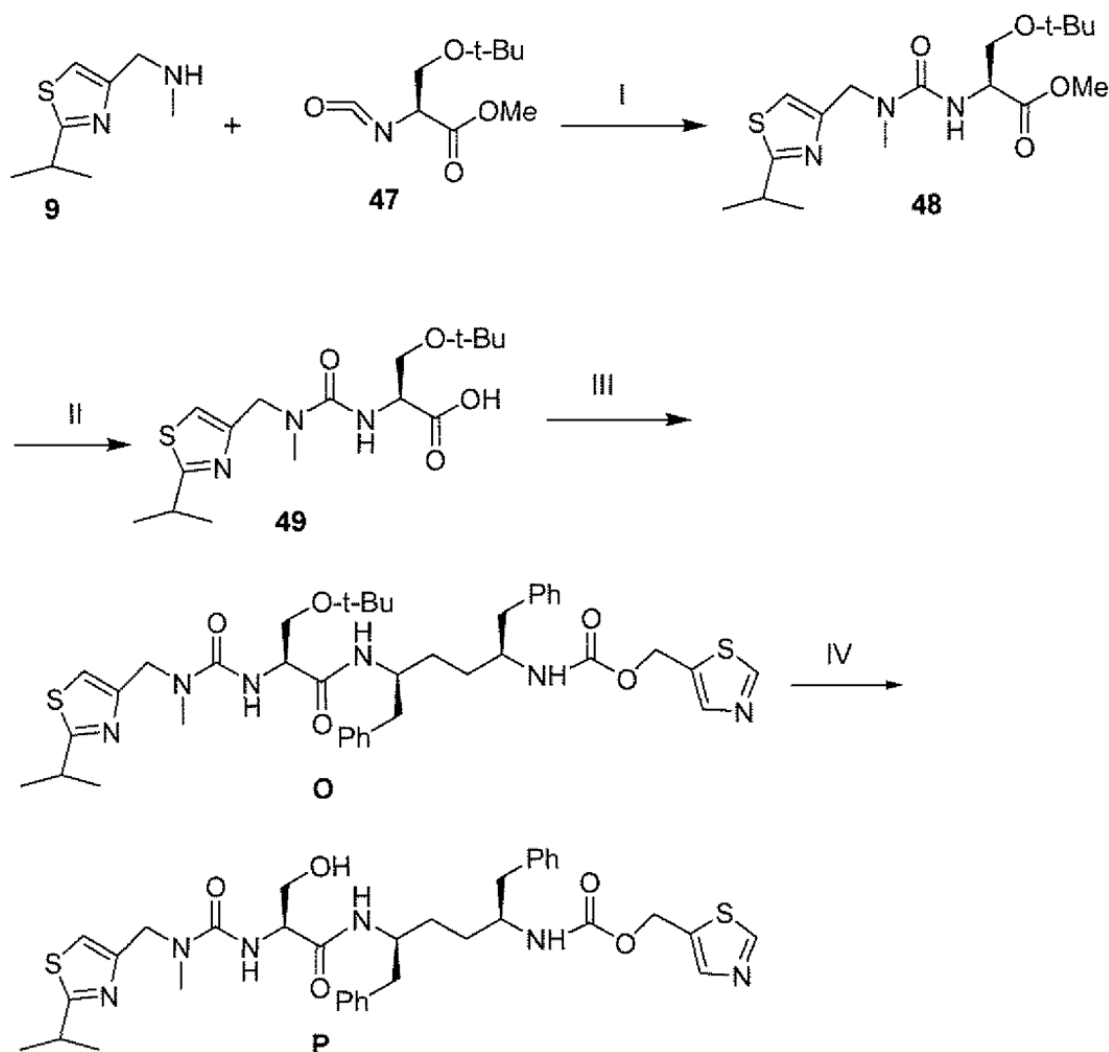
Análogos del compuesto **16**

(donde Z², X, y R⁹ son tal como se ha definido en el presente documento) para formar análogos del Compuesto **46**:



Se reconocerá también que se pueden preparar configuraciones estereoquímicas diferentes de las que se muestran (es decir, enantiómeros o diastereómeros) se pueden preparar mediante la selección de análogos del Compuesto **44** que tienen la configuración estereoquímica adecuada en los centros quirales.

30 **Esquema 18**



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

Compuesto 47

- 5 El compuesto 47 está comercialmente disponible de TCI.

Compuesto 48

- 10 A una disolución del Compuesto 9 (500 mg, 3 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió el Compuesto 47 (500 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (hexanos/ EtOAc = 1/1,5) proporcionó el Compuesto 48 (242 mg). m/z : 372,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 49

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

20 Ejemplo O:

A una disolución de ácido 49 correspondiente (30 mg, 0,08 mmol) y del Compuesto 46 (22 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) se añadieron HOBt (15 mg, 0,11 mmol), EDC (20 μl , 0,11 mmol), y diisopropiletilamina (0,2 ml). La mezcla se agitó

durante 12 horas y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (hexanos/EtOAc = 1/5 a 0/100) proporcionó el Ejemplo O (17 mg). m/z: 749,3 (M+H)+.

Ejemplo P

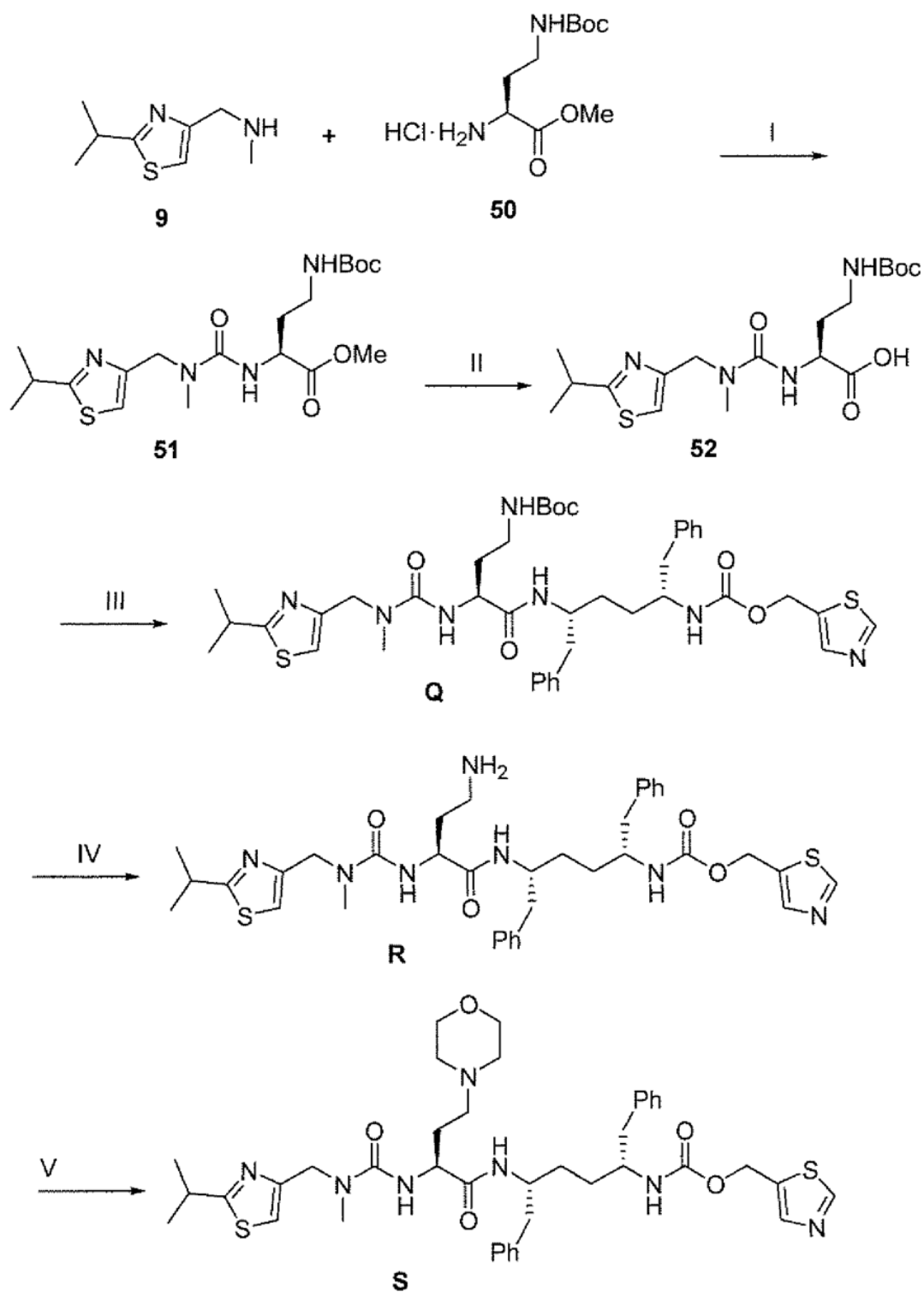
5

Al Ejemplo O (17 mg) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y se concentró. La mezcla se diluyó con THF (2 ml) y se añadió una disolución 1,0 N de NaOH hasta un pH de 11. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc) proporcionó el Ejemplo P (12 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,76 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,25-6,9 (11 H, m), 6,51 (1 H, amplio), 5,42 (1 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,42 (2 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,9-2,5 (4 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m); m/z: 693,2 (M+H)+.

10

Preparación de los Ejemplos Q, R, y S.

Esquema 19



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

Compuesto 50

El Compuesto **50** está comercialmente disponible de Chem Impex International, y se usó sin purificación adicional.

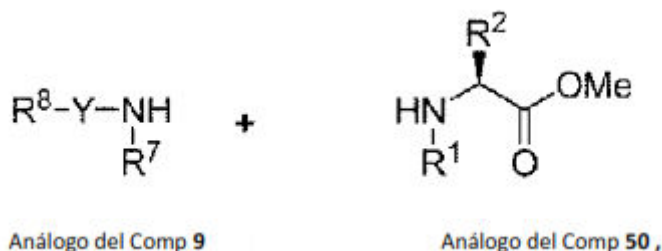
Compuesto 51

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

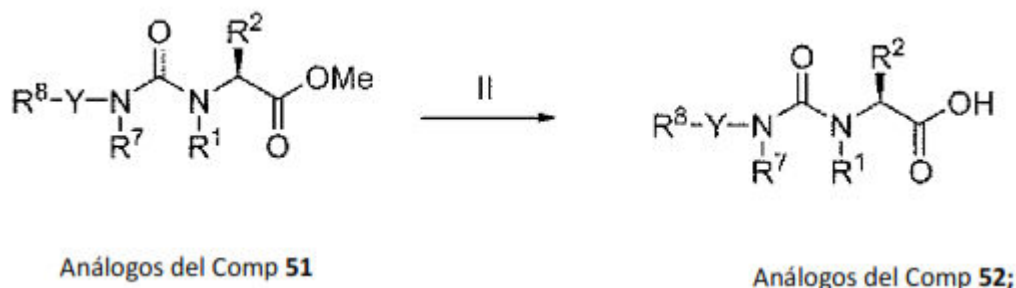
Compuesto 52

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

El médico experto a cargo del paciente reconocerá que el procedimiento reseñado en el **Esquema 19** se puede usar para preparar una variedad de compuestos análogos a los Compuestos 51 y 52. Por ejemplo, se pueden hacer reaccionar las aminas análogas al Compuesto **9** con el aminoéster adecuado análogo al Compuesto **50**:



para formar compuestos análogos al Compuesto **51**: que se hacen reaccionar para formar los compuestos análogos al Compuesto **52**:



donde R¹, R², R⁷, R⁸ e Y son tal como se ha definido en el presente documento.

Se reconocerá también que se pueden preparar configuraciones estereoquímicas diferentes de las que se muestran (es decir, enantiómeros o diastereómeros) mediante la selección de análogos del Compuesto **50** que tienen la configuración estereoquímica adecuada en el centro quiral.

Ejemplo O:

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

Ejemplo R

Se suspendió el Ejemplo Q (3,02 g, 3,74 mmol) en una disolución 4,0 N de HCl/dioxano (30 ml) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se vertió el Et₂O en la mezcla de reacción. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1,5 horas. Se dejó sedimentar el sólido y se decantó la capa de éter. El lavado del precipitado con Et₂O se repitió dos veces más. El producto se secó *a vacío* para dar como resultado un sólido de color blanco (3,18 g rendimiento cuantitativo). Se añadió disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ al anterior sólido (3,18 g) con agitación hasta que desapareció el sólido. Se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporaron para dar como resultado el Ejemplo R como una espuma de color amarillo (2,44g, 81 %). El Ejemplo R recuperado se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. m/z: 706,1 (M+H)⁺.

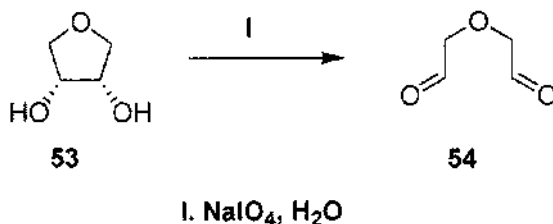
Ejemplo S

Método I:

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

Método II:

Esquema 20

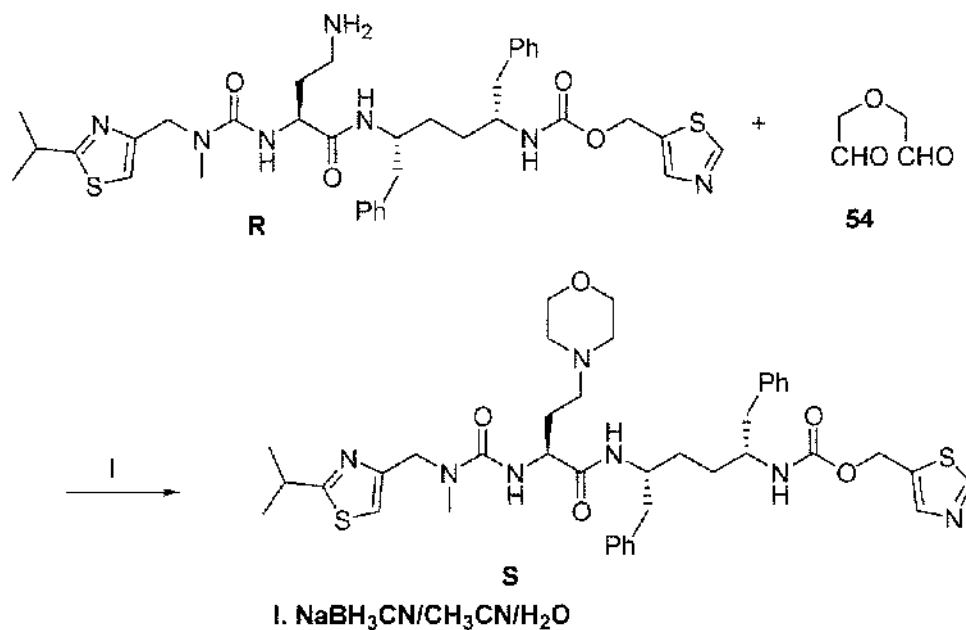


Compuesto 54

Se preparó el Compuesto **54** siguiendo el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1993, 36, 1384 (incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines).

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

Esquema 21

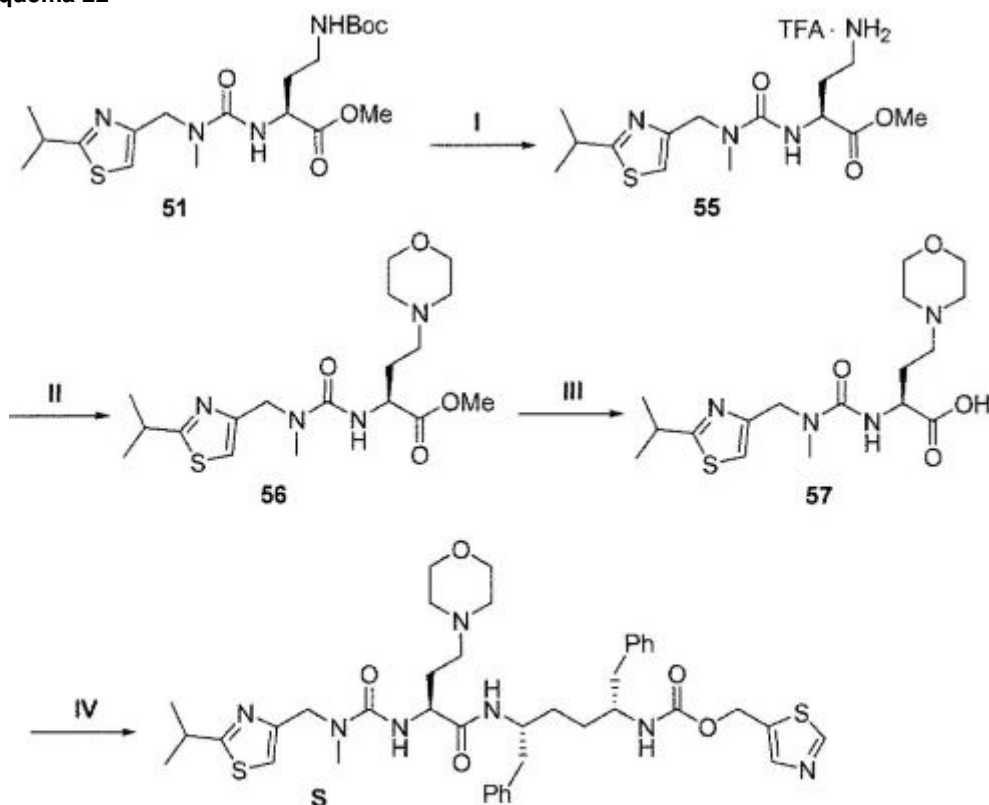
5 Ejemplo S

A una disolución del Ejemplo R (70 mg, 0,1 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio (50 mg) en agua (5 ml). A la mezcla anterior se añadió una disolución de dialdehído del Compuesto **54** (0,6 mmol) en CHCl₃/H₂O (4 ml / 1 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas, y se basificó con disolución saturada de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La purificación mediante HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS proporcionó el Ejemplo S (57 mg).

Método III

15

Esquema 22



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

5 Compuesto 55

Se disolvió el Compuesto **51** (0,28 g, 0,66 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) y se añadió TFA (1 ml) gota a gota. La reacción se dejó agitar a 25°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el compuesto del título (0,39 g) como un sólido de color blanco. 329,0 (M+H)+.

10 Compuesto 56

A una disolución del Compuesto **55** (0,39 g, 0,89 mmol) en CH_3CN (45 ml) se añadió NaBH_3CN (0,45 g, 7,12 mmol) y H_2O (45 ml). Se añadió una disolución del Compuesto **54** (0,55 g, 5,34 mmol) en $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 y se extrajo secuencialmente con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: gradiente de 0-10 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó el Compuesto **56** (0,17 g). m/z: 399,1 (M+H)+.

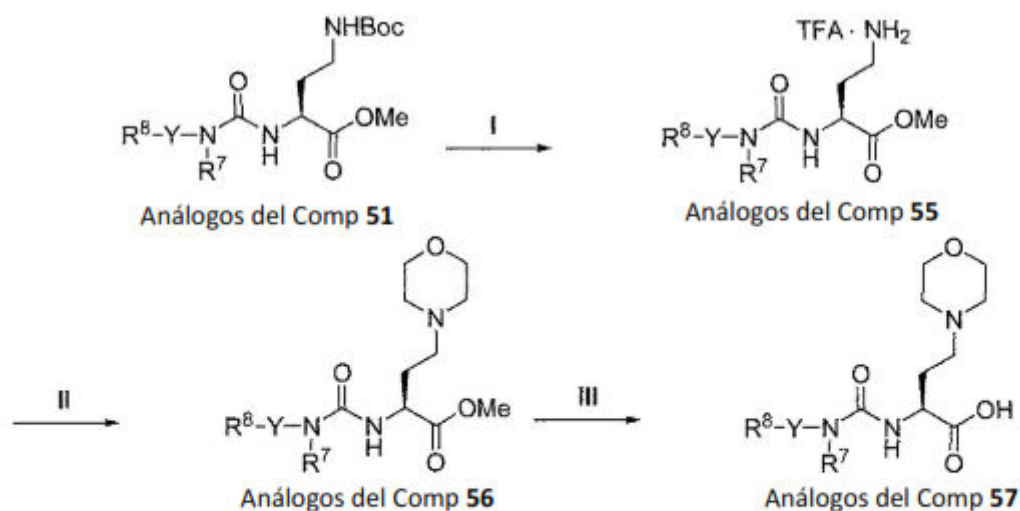
20 Compuesto 57

Se disolvió el Compuesto **56** (377 mg, 0,95 mmol) en THF (4 ml) y se añadió una disolución acuosa 1M de LiOH (35 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con HCl 1M. Se eliminó el THF a presión reducida y la disolución acuosa se liofilizó para dar como resultado el Compuesto **57** (365 mg). El material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. 385,1 (M+H)+.

Ejemplo S

30 Ejemplo S (185 mg, 57 %) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo Q, excepto que se usó el Compuesto **57** (160 mg, 0,42 mmol) en vez del Compuesto **52**. masa m/z: 776,2 (M+H)+.

El médico experto a cargo del paciente reconocerá que el procedimiento reseñado en el **Esquema 22** se puede usar para preparar una variedad de compuestos análogos a los Compuestos 55 y -57.



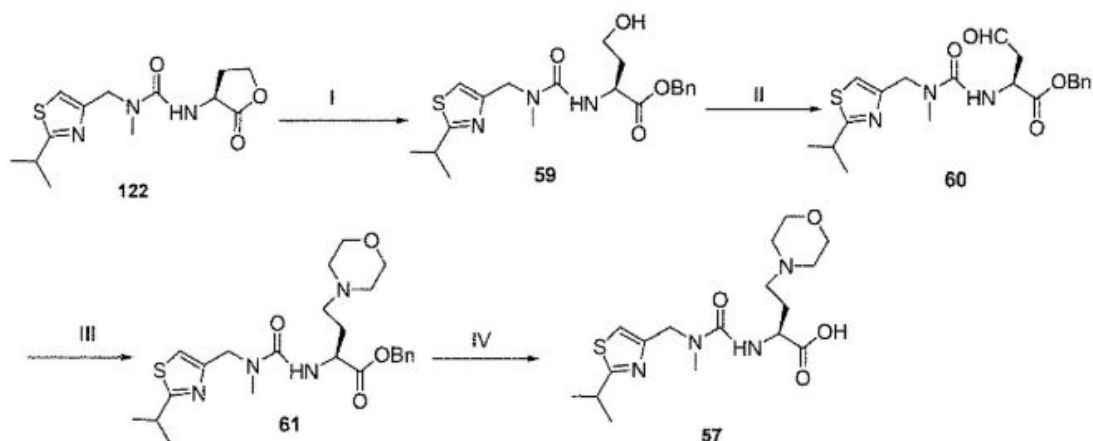
I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ej. R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O

donde R⁷, R⁸ e Y son tal como se ha definido en el presente documento.

Se reconocerá también que se pueden preparar configuraciones estereoquímicas diferentes de las que se muestran (es decir, enantiómeros o diastereómeros) mediante la selección de análogos del Compuesto **51** que tienen la configuración estereoquímica adecuada en el centro quiral.

Método IV

Esquema 23



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

Compuesto 59

- 15 A una disolución del Compuesto **122** (33 g, 112 mmol) (véase el **Esquema 69**) en etanol (366 ml) a 0 °C se añadió una disolución de hidróxido de sodio (4,7 g, 117 mmol) en agua (62 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. y los disolventes se eliminaron a presión reducida. la mezcla se evaporó simultáneamente con etanol (3x400 ml), y se secó

a 60 °C durante dos horas a vacío elevado para dar un sólido de color blanco. A una disolución del sólido anterior en DMF (180 ml) se añadió bromuro de bencilo (16,2 ml), 136 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas en la oscuridad, y se inactivó rápidamente con agua (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5x) y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La concentración proporcionó el Compuesto **59** (48 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 60

Una mezcla del Compuesto **59** (33 g, 74 mmol) en DMSO (225 ml) y Et₃N (36 ml) se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0-10°C, se añadió SO₃-piridina (45 g), y se continuó la agitación durante 60 minutos. se añadió hielo (300 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. se añadió EtOAc (300 ml) y se añadió una disolución saturada de Na₂CO₃ hasta un pH de 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa. y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de Na₂CO₃ (2x), agua (3x), y salmuera La mezcla se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto **60** (32 g), que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 61

A una disolución del Compuesto **60** (32 g) en CH₃CN (325 ml) se añadió morfolina (12,9 ml, 148 mmol), con un baño de agua alrededor del recipiente de reacción, seguido por HOAc (8,9 ml, 148 mmol), y NaBH(OAc)₃ (47 g, 222 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. se eliminó el CH₃CN a presión reducida, y la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml). Se añadió disolución saturada de Na₂CO₃ hasta que el pH de 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa. y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de Na₂CO₃ (2x), agua (1x), y salmuera (1x). La mezcla se secó con Na₂SO₄. El residuo resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc a DCM/iPrOH =10/1) para dar el Compuesto **61** (30 g).

Compuesto 57

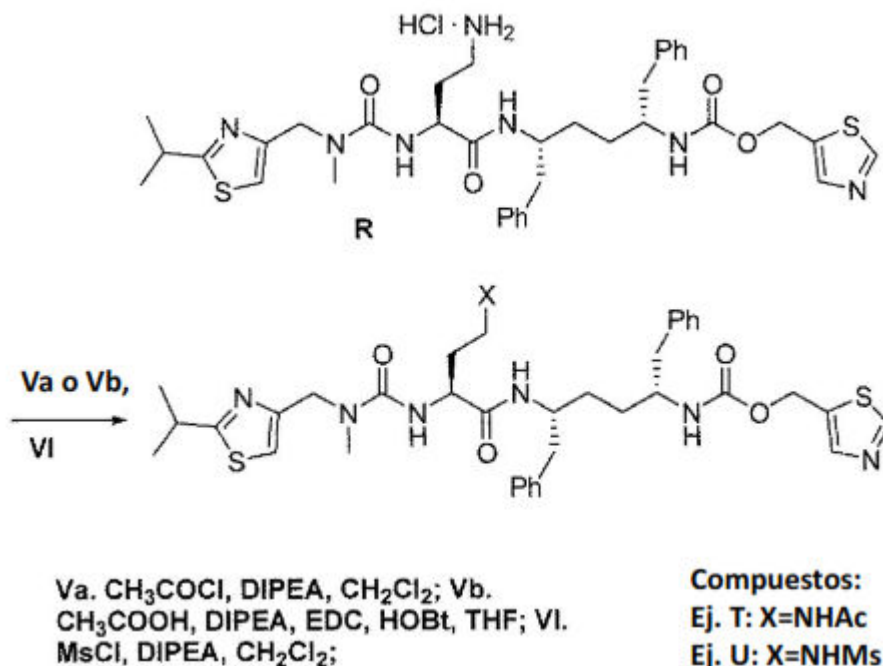
A una disolución del Compuesto **61** (26,5 g, 56 mmol) en etanol (160 ml) a 0 °C se añadió una disolución de hidróxido de sodio (2,5 g, 62 mmol) en agua (30 ml), La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (200 ml), y se lavó con CH₂Cl₂ (6x100 ml). la fase acuosa se acidificó con HCl 12 N (5,2 ml), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto **57** (22 g).

Ejemplo S

El Compuesto **57** se convirtió en el Ejemplo S utilizando el procedimiento descrito en el Método III, anteriormente.

Preparación de los Compuestos T y U

Esquema 24



5

Método I

Se suspendió la sal de clorhidrato del Ejemplo R (100 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se disolvió mediante la adición de iPr₂NEt (69 µl). Se añadió cloruro de acetilo (11 µl) gota a gota y se dejó agitar la mezcla a 25°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación del residuo mediante cromatografía instantánea en columna (fase estacionaria: gel de sílice, eluyente: 8 % de iPrOH/CH₂Cl₂) proporcionó el Ejemplo T (39 mg, 40 %). m/z: 748,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 13H); 6,45 (s, 1H); 5,70 (m, 1H); 5,32, 5,22 (d_{AB}, J = 13 Hz, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20-3,90 (m, 4H); 3,78 (m, 1H); 3,38 (m, 2H); 3,20-2,50 (m, 8H); 1,95 (s, 4H); 1,82 (m, 2H); 1,41 (m, 6H).

15

Método II

Se añadió disolución saturada acuosa de Na₂CO₃ a la sal de clorhidrato del Ejemplo R (3,18 g, 3,46 mmol) agitando la vez hasta que desapareció el sólido. Se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporaron para dar como resultado el Ejemplo R como una espuma de color amarillo (2,44g, 81 %). Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. m/z: 706,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo R (300 mg, 0,43 mmol) se disolvió en THF (5,5 ml). Ácido acético (37 µl, 0,64 mmol), seguido por HOBt (85 mg, 0,64 mmol), iPr₂NEt (304 µl, 1,70 mmol), y EDC (151 µl, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 25°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con disolución saturada acuosa de Na₂CO₃, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 10 % de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el Ejemplo T (249 mg, 77 %). m/z: 748,2 (M+H)⁺.

25

Ejemplo U

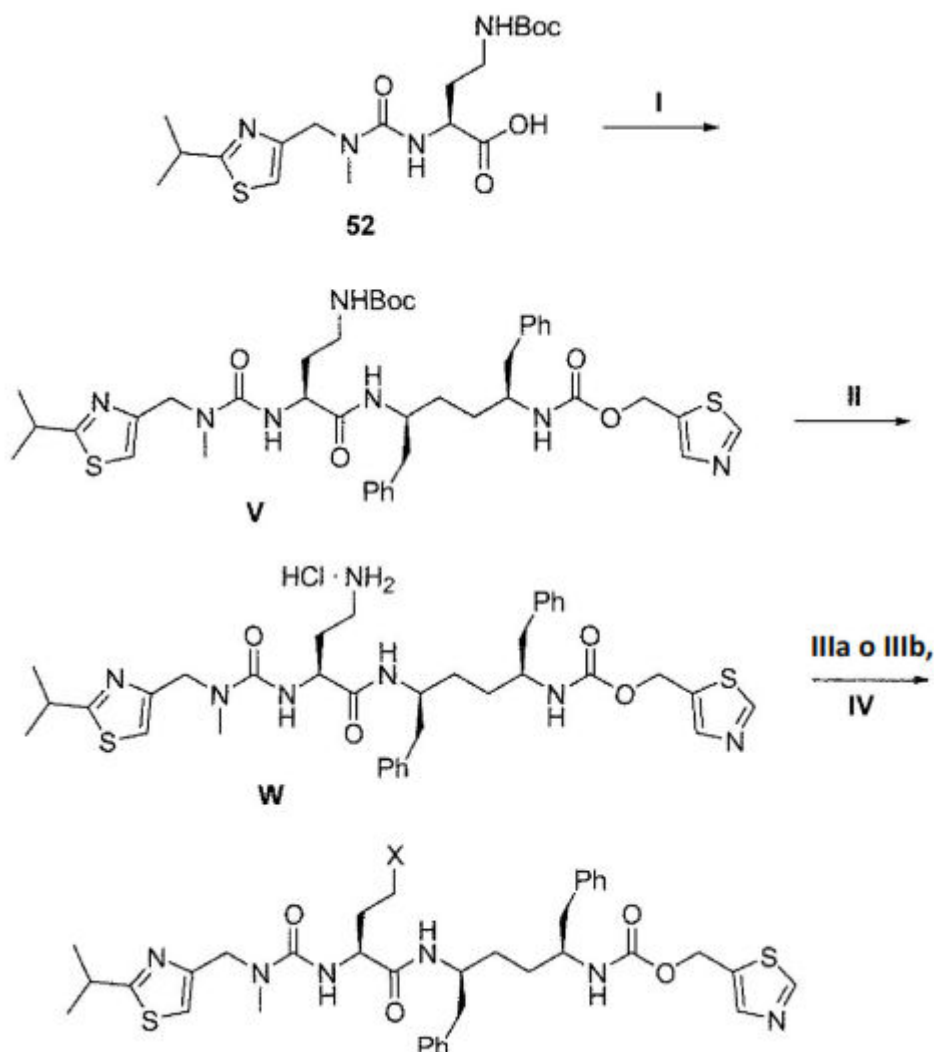
Se suspendió el Ejemplo R (100 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se disolvió mediante la adición de iPr₂NEt (69 µl). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (12 µl) gota a gota y se dejó agitar la mezcla a 25°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación del residuo mediante cromatografía instantánea en columna (fase estacionaria: gel de sílice, eluyente: 8 % iPrOH/CH₂Cl₂) proporcionó el Ejemplo U (55 mg, 54 %). m/z: 784,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 12H); 6,54 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,38 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,99 (s, 3H); 2,90 (m, 3H); 2,73 (m, 6H); 2,00 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,60-1,18 (m, 10H).

35

Preparación de los Ejemplos V, W, X e Y.

40

Esquema 25



5

Ejemplo V

Se preparó el Ejemplo V (692 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo Q, excepto que se usó el Compuesto **46** en vez del Compuesto **8**. m/z: 806,2 (M+H)+.

10

Ejemplo W

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

15

Ejemplo X20 Método I

Se preparó el Ejemplo X (107 mg, 55%) siguiendo el procedimiento del Método I para el Ejemplo T excepto que se usó el Ejemplo W en vez del Ejemplo R. m/z: 748,2 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,38-7,00 (m, 10H); 6,94 (s, 1H); 6,30 (m, 2H); 5,75 (m, 1H); 5,30, 5,23 (d_{AB}, J = 13 Hz, 2H); 4,54, 4,46 (d_{AB}, J=8 Hz, 2H); 4,20-3,90 (m, 2H); 3,74 (s a, 1H); 3,46 (s a, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,83 (m, 3H); 2,72 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,05-1,20 (m, 15H).

25

Método II

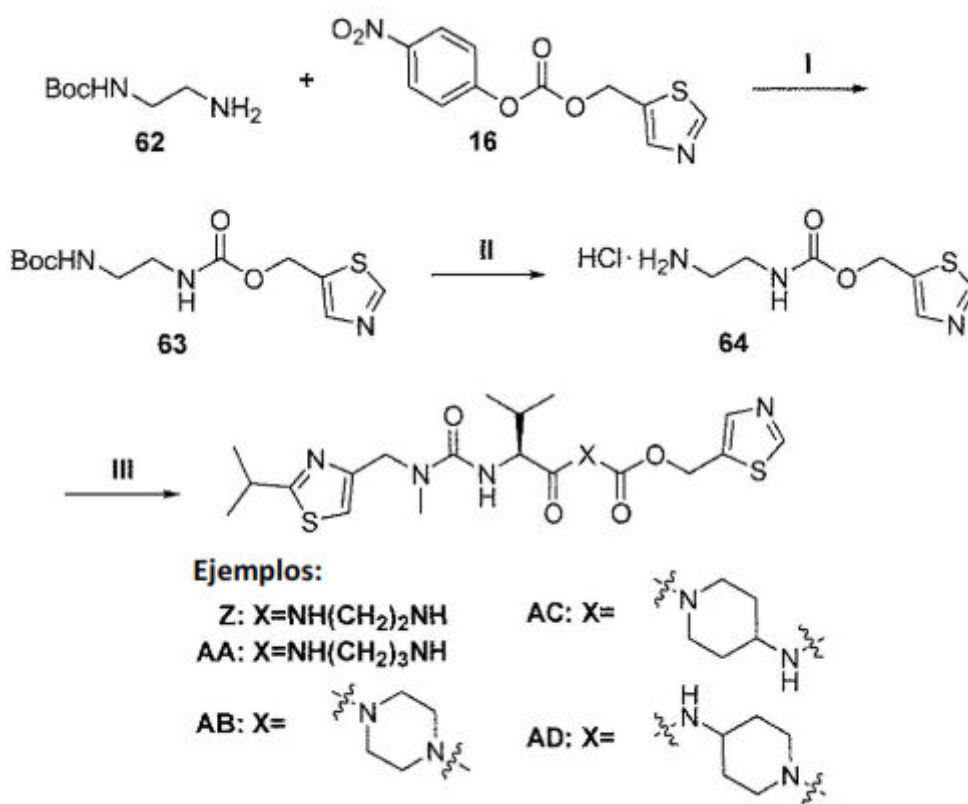
Se preparó el Ejemplo X (205 mg, 65 %) siguiendo el procedimiento del Método II para el Ejemplo T excepto que se usó el Ejemplo W en vez del Ejemplo R. m/z : 748,2 (M+H)+.

5 Ejemplo Y

Se preparó el Ejemplo Y (106 mg, 50 %) siguiendo el mismo procedimiento para el Ejemplo U, excepto que se usó el Compuesto W en vez del Compuesto R. m/z : 784,2 (M+H)+. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,40-7,05 (m, 10H); 6,98 (s, 1H); 6,22 (s a, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,25 (m, 4H); 4,29 (m, 2H); 4,33 (s a, 1H); 4,12 (s a, 1H); 3,77 (s a, 1H); 3,10 (s a, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,90 (s, 3H); 2,73 (m, 6H); 2,00-1,20 (m, 12H).

Preparación de los Ejemplos Z-AD

Esquema 26



I. DIPEA, CH_3CN ; II. HCl /dioxano, EtOAc; III. ácido 29; DIPEA, EDC, HOBT, THF

Compuesto 62

El 2-aminoethylcarbamato de terc-butilo (62) está comercialmente disponible de Aldrich, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 63

A una disolución del Compuesto 62 (2,0 mmol) en CH_3CN (16 ml) se añadió el Compuesto 15 (1,82 mmol), seguido por la adición de W,W-diisopropiletilamina (0,61 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 , agua, y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 25-100 % de un gradiente de EtOAc/Hexano) proporcionó el Compuesto 63 (7,34 g). m/z : 301,9 (M+H)+.

Compuesto 64

- 5 A una disolución del Compuesto **63** (1.05 mmol) en EtOAc (3 ml) se añadió una disolución de HCl/dioxano 4N (1,1 ml). La mezcla se dejó agitar a 25°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el Compuesto **64** se obtuvo como un polvo de color blanco. Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 216,0 (M+H)+.

Ejemplo Z.

- 10 Se disolvió el Compuesto **64** (70 mg, 0,29 mmol) se disolvió en THF (2,2 ml). Se disolvió el Compuesto **29** (91 mg, 0.29 mmol) al matraz de reacción como una disolución 1,0 M en THF, seguido por HOBt (59 mg, 0,44 mmol), W,W-diisopropiletilamina (207 µl, 1,16 mmol), y EDC (103 µl, 0,58 mmol). La reacción se dejó agitar durante 12 horas a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con disolución saturada acuosa de Na₂CO₃, agua, y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó. La
- 15 purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: gradiente de 0-10 % de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el Ejemplo Z (54 mg, 38 %). m/z: 497,1 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,80 (s a, 1H); 6,22 (s a, 1H); 5,87 (s a, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,97 (m, 1H); 3,34 (m, 4H); 2,95 (s, 3H); 2,22 (m, 2H); 1,38 (d, J=7 Hz, 6H); 0,97 (d, J = 7 Hz, 6H).

Ejemplo AA

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

Ejemplo AB

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

Ejemplo AC

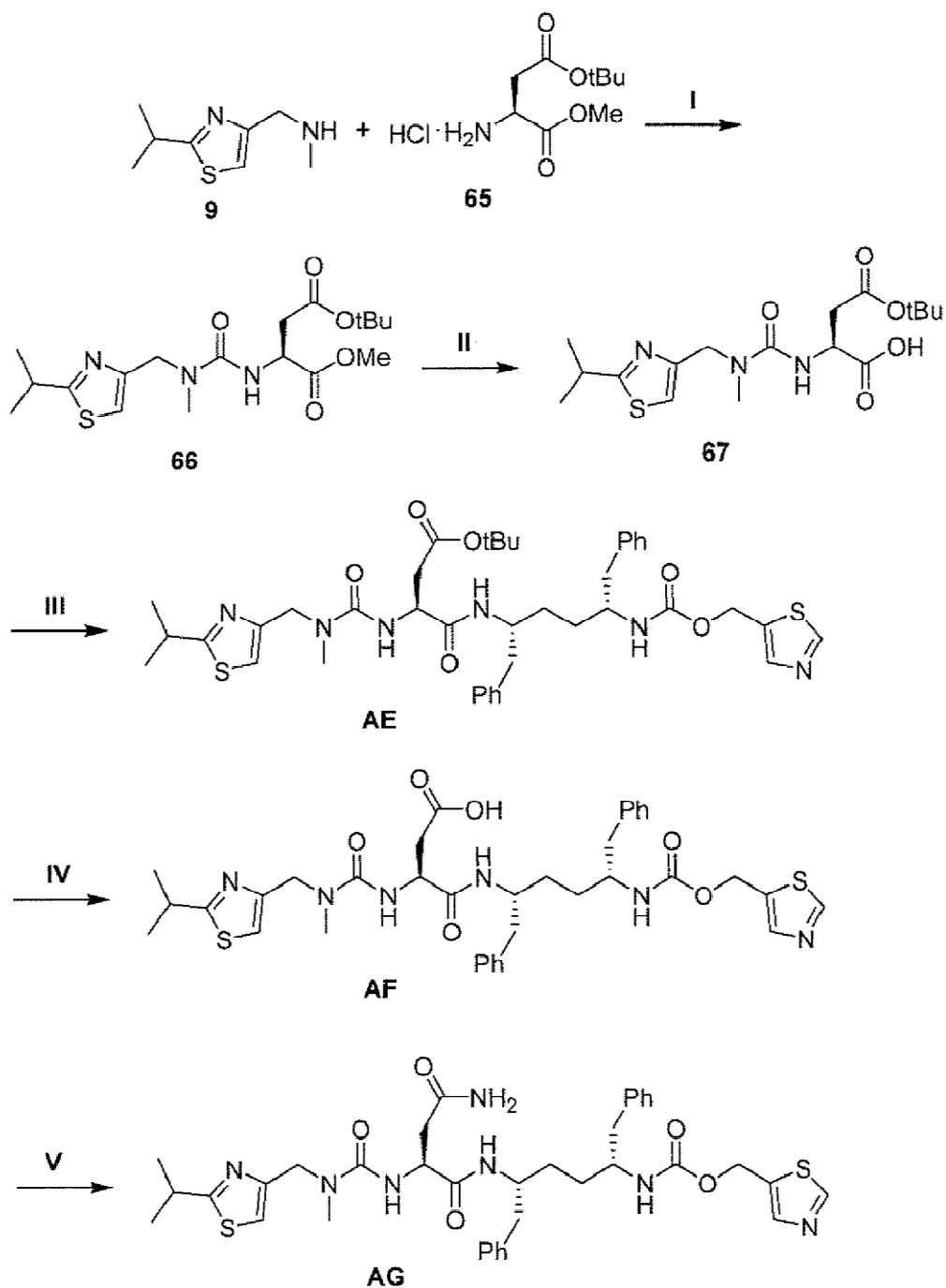
- 40 Se preparó el Ejemplo **AC** siguiendo los procedimientos para las etapas I-III (**Esquema 20**) para el Ejemplo Z, con la excepción de que se usó este 4-piperazinacarboxilato de terc-butilo en vez del 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (Compuesto **62**). tras la purificación con Combiflash®,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

Ejemplo AD

- 45 Se preparó el Ejemplo **AD** siguiendo los procedimientos para las etapas I-III para el Ejemplo Z, con la excepción de que se usó este 4-piperazinacarboxilato de terc-butilo en vez del 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (Compuesto **62**). tras la purificación con Combiflash®, se obtuvieron 49 mg (36 %) del Ejemplo **AD**. m/z: 537,1 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) δ
- 50 8,82 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,33 (s a, 1H); 6,11 (s a, 1H); 5,32 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 4,20-3,80 (m, 4H); 3,35 (m, 1H); 3,10-2,80 (m, 6H); 2,21 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,40 (d, J = 7 Hz, 6H); 0,97 (d, J = 7 Hz, 6H).

Preparación de los Ejemplos AE-AG

Esquema 27



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

5

Compuesto 65

10 El Compuesto **65** está comercialmente disponible de Chem Impex International, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 66

Se disolvió el Compuesto **65** (956 mg, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (45 ml) y se añadió 1,1-carbonildiimidazol (648 mg, 4,0 mmol), seguido por $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2,8 ml, 16 mmol). La disolución se agitó a 25°C durante 12 horas. Se disolvió el Compuesto **9** (679 mg, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó agitar durante 5 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. A continuación, la disolución se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: EtOAc) proporcionó el Compuesto **66** (841 mg). m/z : 400,0 (M+H)+.

Compuesto 67

Se disolvió el Compuesto **66** (841 mg, 2,11 mmol) en THF (90 ml) y se añadió una disolución acuosa de LiOH 1M (35 ml). La disolución se agitó a 25°C durante 2 horas. El filtrado se ajustó a pH 2 con HCl 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. El compuesto **67** (772 mg) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z : 386,0 (M+H)+.

Ejemplo AE

Se disolvió el Compuesto **67** (569 mg, 1,48 mmol) se disolvió en THF (17 ml). Se disolvió el Compuesto **8** (970 mg, 2,37 mmol), seguido por HOBt (300 mg, 2,22 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1,06 ml, 5,92 mmol), y EDC (0,52 ml, 2,96 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 36 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 , agua, y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. La purificación mediante cromatografía instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 8 % de $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó el Ejemplo **AE** (3,02 g). m/z : 777,2 (M+H)+.

Ejemplo AF

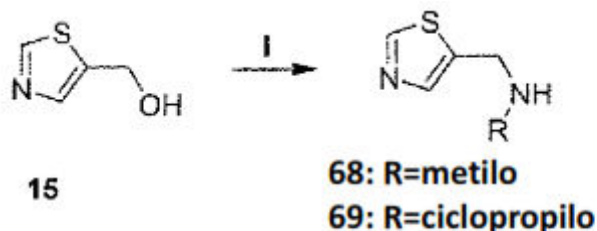
Se disolvió el Ejemplo **AE** (100 mg, 0,13 mmol) en TFA neto (3 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: gradiente de 5-95 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) proporcionó el Ejemplo **AF** (20 mg, 21 %). m/z : 721,2 (M+H)+. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 11H); 6,41 (s a, 1H); 6,12 (s a, 1H); 5,40-5,00 (m, 3H); 4,70-4,50 (m, 3H); 4,05 (s a, 1H); 3,81 (s a, 1H); 3,51 (s a, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 6H); 1,41 (d, $J=7\text{Hz}$, 10H).

Ejemplo AG

Se disolvió el Ejemplo **AF** (70 mg, 0,10 mmol) en dioxano (0,5 ml). se añadieron DMF (83 μl), piridina (25 μl , 0,29 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (27 mg, 0,13 mmol), y bicarbonato de amonio (15 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 48 horas, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. La purificación mediante HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: gradiente de 5-95 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) proporcionó el Ejemplo **AG** (35 mg, 50 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 7,08 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 5,40-5,10 (m, 4H); 4,60-4,40 (m, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,45 (m, 1H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación de los Compuestos 68 y 69

Esquema 28



I. a. MsCl , TEA, CH_3CN ; b. $\text{MeNH}_2/\text{H}_2\text{O}$; c. ciclopropil amina

Compuesto 15

El compuesto **15** está comercialmente disponible de Molekula, y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 68

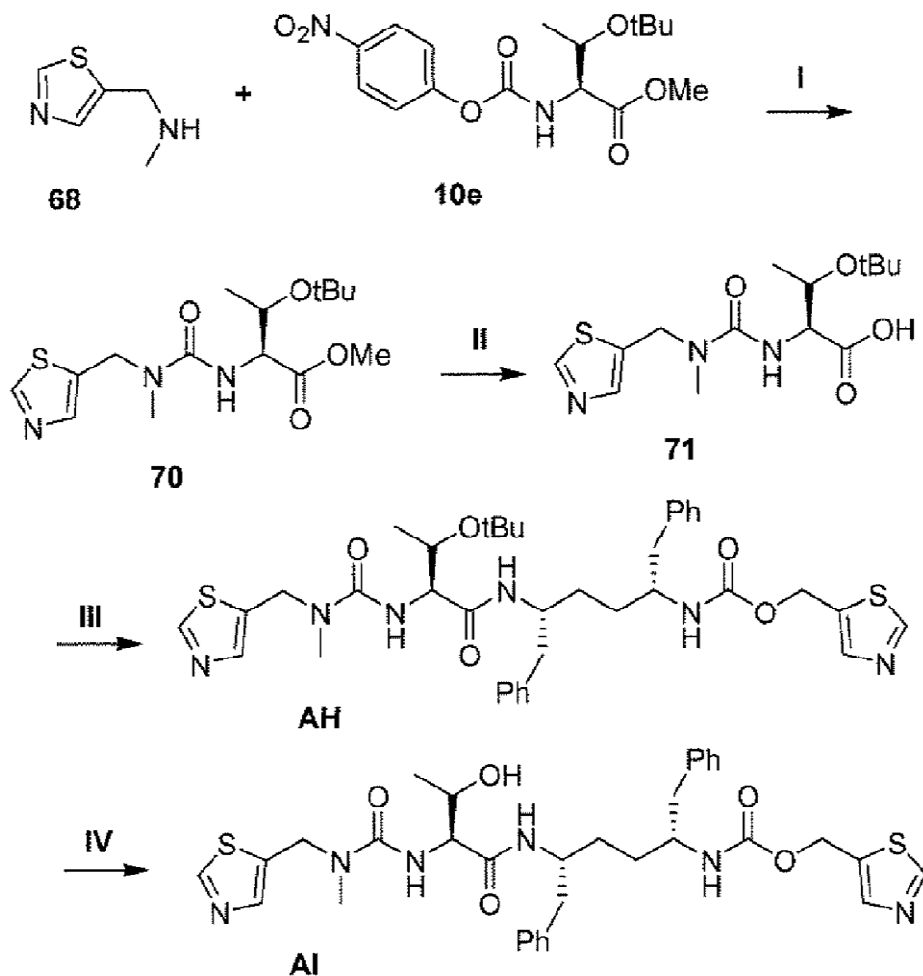
- 5 Se disolvió el Compuesto **15** (6,81 g, 59,1 mmol) en CH_3CN (340 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (7,03 ml, 65,1 mmol), seguido por trietilamina (9,03 ml, 65,1 mmol). Después se agitó la mezcla durante 20 min, se añadió 40 % en peso de metilamina/agua (516 ml) a la mezcla de reacción. La disolución se agitó durante 12 horas a 25°C. se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 y CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 . se filtró, y se evaporó. La purificación mediante
- 10 cromatografía instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: gradiente de 0-10 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó el Compuesto **68** (5,07 g). m/z: 128,9 (M+H)+.

Compuesto 69

- 15 Se disolvió el Compuesto **15** (10,0 g, 80 mmol) en CH_3CN (340 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (7,0 ml, 88 mmol), seguido por trietilamina (12,3 ml, 88 mmol). Después se agitó la mezcla durante 2 h, ciclopropilamina (140 ml, 2000 mmol) en CH_3CN (500 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La disolución se agitó durante 36 horas a 25°C. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió la suspensión entre una disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 y 3:1 de CH_2Cl_2 :i-PrOH. Se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 . se filtró, y se evaporó. El compuesto **69** (12,81
- 20 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 155,0 (M+H)+.

Preparación de los Ejemplos AH y AI

Esquema 29



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

5

Compuesto 70

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

15 Compuesto 71

Se disolvió el Compuesto **70** (2,14 g, 6,23 mmol) en THF (25 ml) y se añadió una disolución acuosa 1M de LiOH (12,5 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se inactivó rápidamente con HCl 1M HCl (51 ml) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporaron para proporcionar el Compuesto **71** (1,96 g). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 330,0 (M+H)⁺.

Ejemplo AH

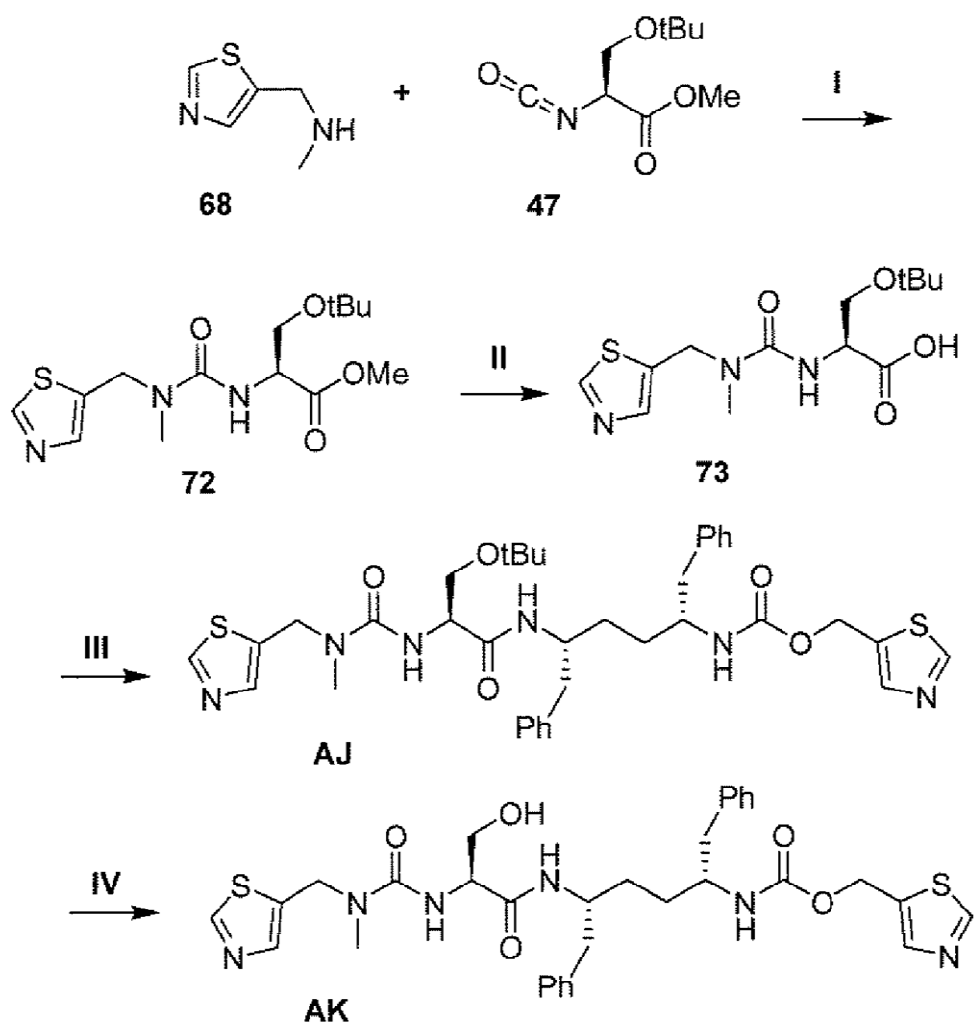
25 Se disolvió el Compuesto **71** (43 mg, 0,13 mmol) en THF (1,5 ml). Se disolvió el Compuesto **8** (50 mg, 0,12 mmol), seguido por HOBt (24 mg, 0,18 mmol), iPr₂NEt (86 µl, 0,48 mmol), y EDC (42 µl, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se

lavó secuencialmente con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 , agua, y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. La purificación mediante cromatografía instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: gradiente de 1-10 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó el Ejemplo **AH** (66 mg). m/z : 721,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Compuestos AI

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

Esquema 30



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

Compuesto 47

El compuesto **47** está comercialmente disponible de TCI America, y se usó sin purificación adicional.

5 Compuesto 72

El Compuesto **72** se preparó siguiendo el procedimiento del Compuesto **48** (Método II) excepto que se usó el Compuesto **68** en vez del Compuesto **9**.

10 Compuesto 73

El Compuesto **73** se preparó siguiendo el procedimiento del Compuesto **49**, excepto que se usó el Compuesto **72** en vez del Compuesto **48**.

15 Ejemplo AT

Se preparó el Ejemplo **AJ** (70 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **AH**, con la excepción que se usó el Compuesto **73** (41 mg, 0,13 mmol) en vez del Compuesto **71**. m/z: 707,2 (M+H)+.

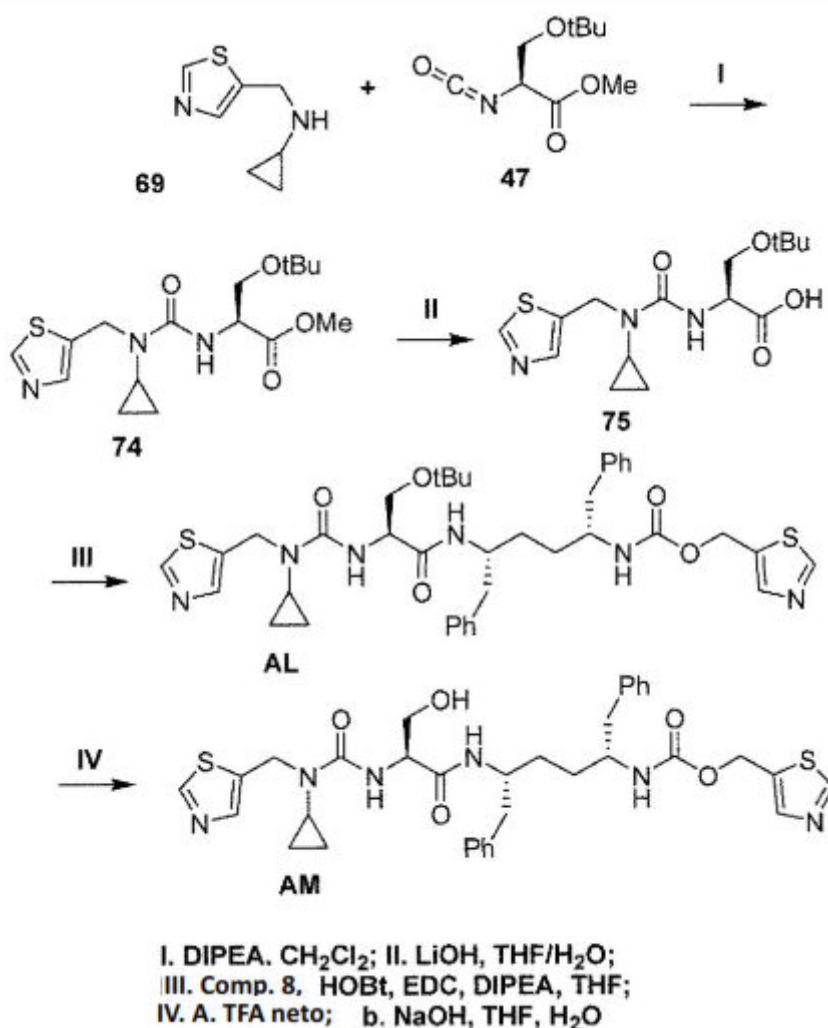
20 Ejemplo AK

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

Preparación de los Ejemplos AL y AM

Esquema 31

30

Compuesto 74

5

Se disolvió el Compuesto **69** (1,56 g, 10,1 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (10 ml). Se disolvió el Compuesto **47** (1,7 g, 8,5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). seguido por i-Pr₂NEt (3,02 ml, 16,9 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄. se filtró, y se evaporó. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 50-100 % de un gradiente de EtOAc/Hexano) proporcionó el Compuesto **74** (2,92 g). m/z: 356,0 (M+H)⁺.

10

Compuesto 75

15

Se capturó el compuesto **74** (0,97 mmol) en THF (3 ml) y se trató con LiOH 1M preparado recientemente (2 mmol) y se agitó vigorosamente durante 1 h. La reacción se inactivó rápidamente con HCl 1M HCl (2,5 mmol) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío para producir 0,331 g (cuanto) del Compuesto **75** como una película incolora (m/z 342,0 (M+H)⁺).

20

Ejemplo AL

Se preparó el Ejemplo **AL** (2,20 g) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **AH**, con la excepción que se usó el Compuesto **75** (2,00 g, 4,88 mmol) en vez del Compuesto **71**. m/z: 733,2 (M+H)⁺.

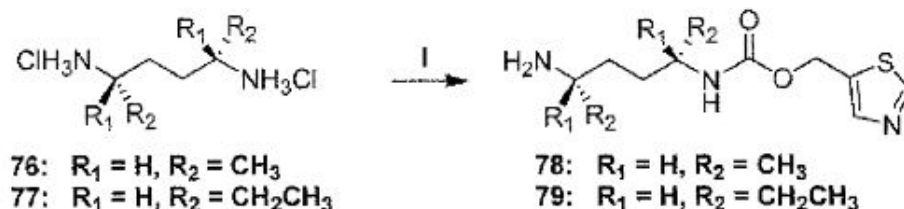
25

Ejemplo AM

Se preparó el Ejemplo **AM** (1,88 g, 92 %) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **Al** con la excepción que se usó el Ejemplo **AL** (2,20 g, 3,01 mmol) en vez del Compuesto **AH**. m/z: 677,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,59 (m, 1H); 6,31 (m, 1H); 5,23 (s,

2H); 5,00 (m, 1H); 4,72, 4,60 (d_{AB} , $J = 15$ Hz, 2H); 4,18 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,84 (s a, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,85-2,60 (m, 4H); 2,37 (s a, 2H); 1,58 (s, 2H); 1,41 (s, 2H); 0,93 (m, 2H); 0,76 (m, 2H).

Esquema 32



I. compuesto 16, DIPEA, MeCN

5

Compuesto 76

- 10 Se preparó el Compuesto **76** (m/z 117,0 ($M+H$)⁺ de diamina) utilizando un procedimiento similar al usado para preparar el Compuesto **22** (descrito en el **Esquema 12**) excepto que se usó CBZ-L-alininol en vez de CBZ-L-fenilalininol y se llevó a cabo la Etapa III con HCl 1 M añadido.

Compuesto 77

- 15 Se preparó el Compuesto **77** (m/z 145,0 ($M+H$)⁺ de diamina) utilizando un procedimiento similar al usado para preparar el Compuesto **76** excepto que se usó (S)-(+)-2-CBZ-amino-1-butanol en vez de CBZ-L-alininol.

Compuesto 78

- 20 Se añadió el Compuesto **76** (7,93 mmol) a una disolución de NaOH (16,7 mmol) en H₂O (5 ml) que se enfrió a 0 °C y se diluyó con MeCN (40 ml). Se añadió DIPEA (2,1 ml, 11,9 mmol). Se capturó el Compuesto **16** (7,9 mmol) en MeCN (40 ml) y se añadió a la disolución de reacción gota a gota mediante un embudo de adición durante 1 h. Se dejó calentar la disolución resultante a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se capturó en 3/1 de CHCl₃/IPA (50 ml). La disolución resultante se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃ (50 ml) y se añadió
- 25 agua hasta que la capa acuosa es homogénea. La capa acuosa se extrajo con 3/1 de CHCl₃/IPA (3 X 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de Na₂CO₃ (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (100 % de EtOAc, a continuación 0 a 20 % de MeOH/DCM) para producir 0,63 g (31 %) de 78 como un sólido blanquecino. (m/z 258,0 ($M+H$)⁺).

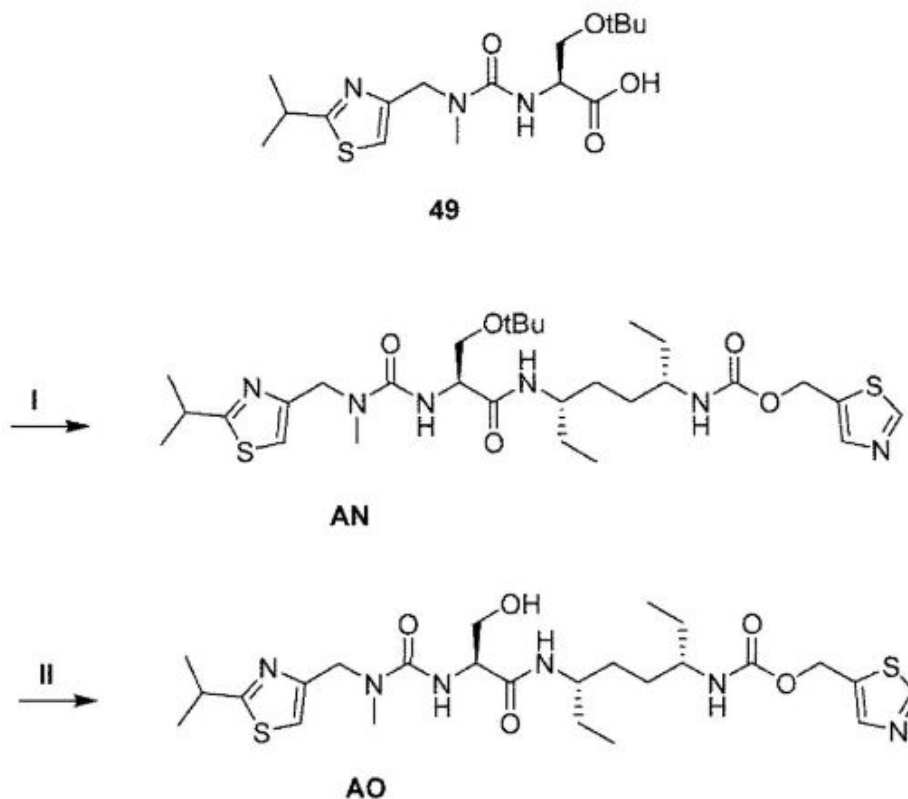
30

Compuesto 79

Se preparó el Compuesto **79** (m/z 286.1 ($M+H$)⁺) siguiendo el procedimiento para el Compuesto **78** excepto que se usó el Compuesto **77** en vez del compuesto **76**.

35

Esquema 33



I. Comp. 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
II. a. TFA neto; b. NaOH, THF, H₂O

5 Ejemplo AN

Se preparó el Ejemplo **AN** (68 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **AH**, con la excepción que se usó el Compuesto **49** (68 mg, 0,19 mmol) en vez del Compuesto **71**. y se usó el Compuesto **79** (50 mg, 0,18 mmol) en vez del Compuesto **8**. m/z: 625,2 (M+H)+.

10

Ejemplo AO

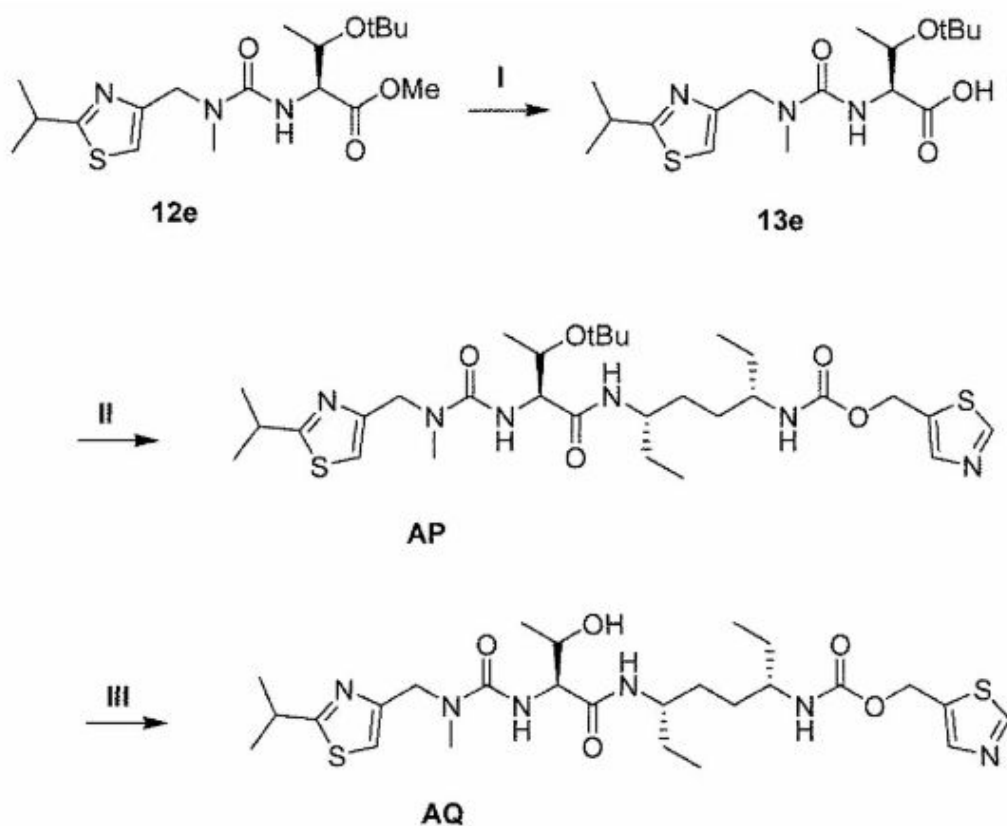
Se preparó el Ejemplo **AO** (66 mg, 76 %) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **AI**, con la excepción que se usó el Compuesto **AN** (43 mg, 0,13 mmol) en vez del Compuesto **AH**. m/z: 569,2 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,81 (m,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

15

Preparación de los Ejemplos AP y AQ

20

Esquema 34



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

5 Compuesto 13e

Se preparó el Compuesto **13e** (1,39 g) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **71**, con la excepción que se usó el Compuesto **12e** (1,53 g, 3,97 mmol) en vez del Compuesto **70**. m/z: 372,0 (M+H)⁺.

10 Ejemplo AP

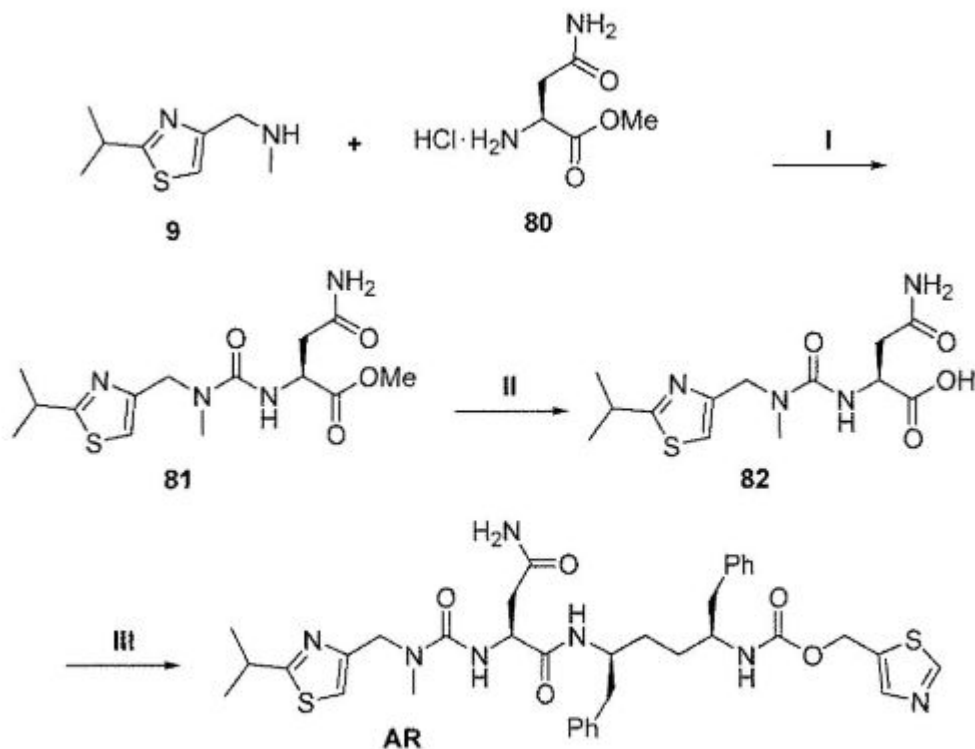
Se preparó el Ejemplo **AP** (87 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **AH**, con la excepción que se usó el Compuesto **13e** (71 mg, 0,19 mmol) en vez del Compuesto **71**. y se usó el Compuesto **79** (50 mg, 0,18 mmol) en vez del Compuesto **8**. m/z: 639,2 (M+H)⁺.

15 Compuestos AQ

Se preparó el Ejemplo **AQ** (61 mg, 76 %) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **AI**, con la excepción que se usó el Compuesto **AP** (87 mg, 0,14 mmol) en vez del Compuesto **AH**. m/z: 583,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,87 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 5,28 (m, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,59, 4,43 (d^B, J = 16 Hz, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,17 (s a, 1H); 3,75 (s a, 1H); 3,52 (s a, 1H); 3,35 (s a, 1H); 3,01 (m, 3H); 2,07 (s a, 1H); 1,60-1,10 (m, 17H); 1,00-0,70 (m, 6H).

Preparación del Ejemplo AR

Esquema 35

5 Compuesto 80

El Compuesto **80** está comercialmente disponible de Chem Impex International, y se usó sin purificación adicional.

10 Compuesto 81

Se disolvió el Compuesto **80** (2,0 g, 11,0 mmol) en CH₂Cl₂ (170 ml) y 1,1-carbonildiimidazol (1,78 g, 11,0 mmol), seguido por i-Pr₂NEt (7,83 ml, 43,8 mmol). La disolución se dejó agitar a 25°C durante 12 horas. Se disolvió el Compuesto **9** (1,86 g, 11,0 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ y se añadió a la mezcla de reacción. La disolución se agitó a 25°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó *a vacío* y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 66-100 % de un gradiente de EtOAc/Hexano) proporcionó el Compuesto **81** (0,252 mg). m/z: 343,0 (M+H)⁺.

20 Compuesto 82

Se disolvió el Compuesto **82** (0,252 g, 0,74 mmol) en THF (4 ml) y se añadió una disolución acuosa de LiOH 1M (1,48 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. La reacción se inactivó rápidamente con HCl 1M HCl (2 ml) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporaron para dar como resultado el Compuesto **82** (0,18 g). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z: 329,1 (M+H)⁺.

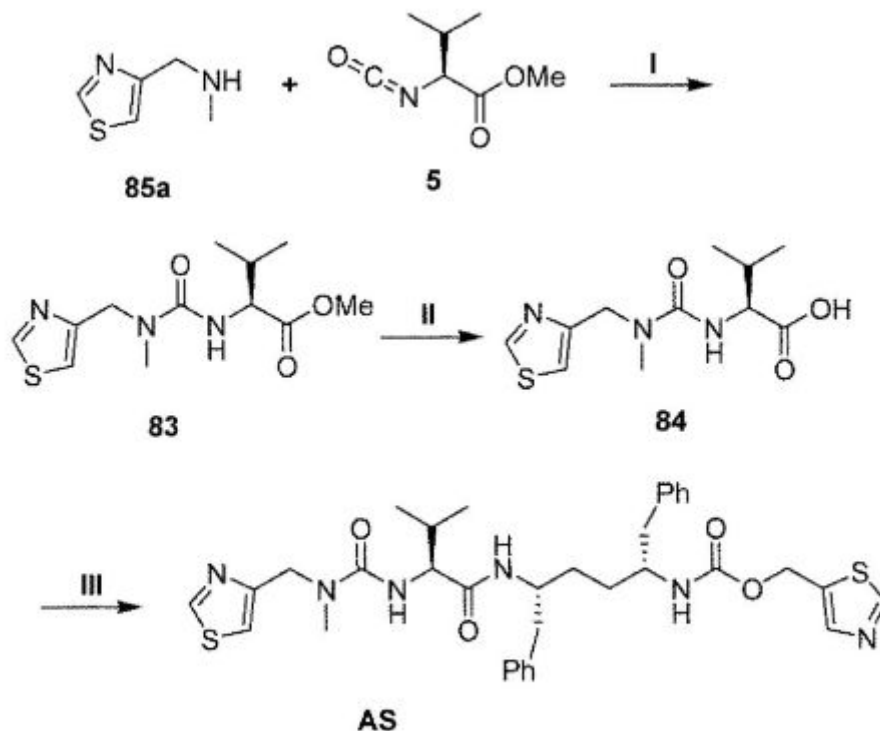
Ejemplo AR

30 Se disolvió el Compuesto **82** (182 mg, 0,55 mmol) en THF (7,15 ml). Se disolvió el Compuesto **46** (225 mg, 0,55 mmol), seguido por HOBt (112 mg, 0,83 mmol), iPr₂NEt (393 µl, 2,20 mmol), y EDC (194 µl, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó

secuencialmente con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 , agua, y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. La purificación mediante cromatografía instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: gradiente de 5-10 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó el Ejemplo **AR** (208 mg, 53 %). m/z : 720,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,97 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,65 (s, 1H); 5,99 (m, 1H); 5,40-5,10 (m, 4H); 4,52 (m, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,50-2,40 (br s, 1H); 1,80-1,20 (m, 10H).

Preparación del Ejemplo AS

10 Esquema 36



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

Compuesto 85 a

- 15 El Compuesto **85a** se preparó siguiendo el mismo procedimiento del Compuesto **4**, excepto que se usó 4-clorometiltiazol (adquirido de TCI America) en vez del Compuesto **3**, y se usó metilamina en vez de isopropilamina.

Compuesto 83

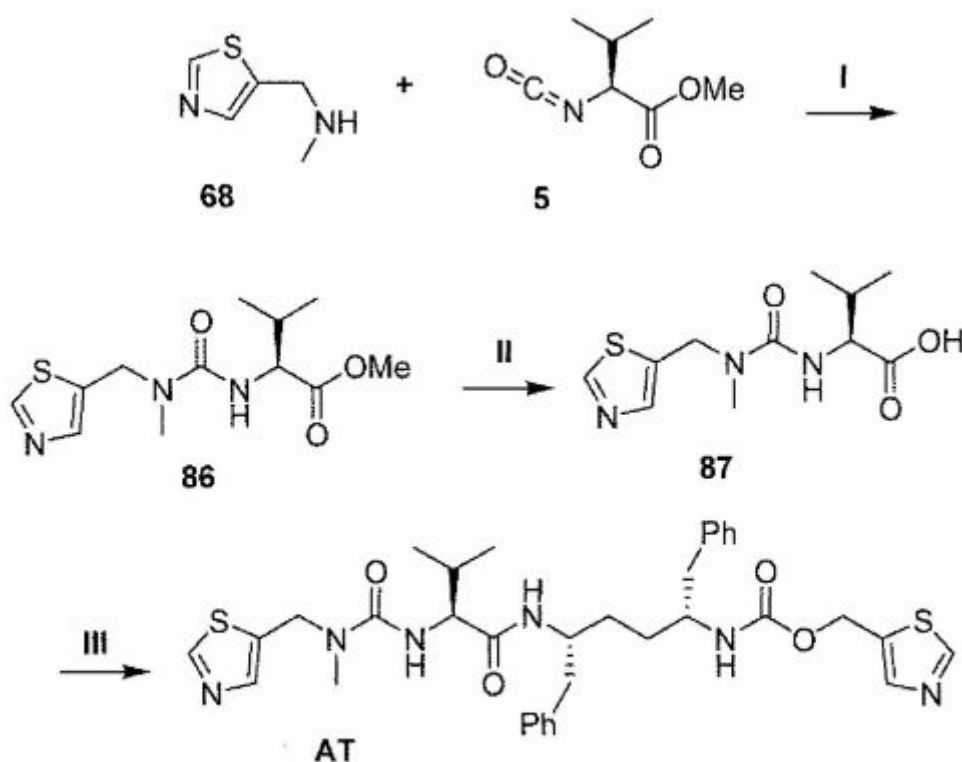
- 20 Al compuesto **85a** (0,40 g, 3,12 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml) se añadió W,W-diisopropiletilamina (1,04 ml, 5,85 mmol), seguido por el Compuesto **5** (280 μl , 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a 25°C . El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 90-100 % de un gradiente de EtOAc/Hexano) proporcionó el Compuesto **83** (0,51 g). m/z : 286,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25 Compuesto 84

- Se disolvió el Compuesto **83** (0,51 g, 1,77 mmol) en THF (10 ml) y se añadió una disolución acuosa de LiOH 1M (3,54 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se inactivó rápidamente con HCl 1M HCl (2 ml) y la mezcla se ajustó a pH 4,8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporaron para dar como resultado el Compuesto **84** (0,430 g). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z : 272,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo AS

Se disolvió el Compuesto **84** (150 mg, 0,55 mmol) en THF (7,15 ml). Se disolvió el Compuesto **8** (225 mg, 0,55 mmol), seguido por HOBt (112 mg, 0,83 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (393 μl , 2,20 mmol), y EDC (198 μl , 1,11 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 , agua, y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. La purificación mediante cromatografía instantánea (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 7 % de $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó el Ejemplo **AS** (219 mg, 60 %). m/z : 663,1 (M+H)⁺. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,87 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,22 (s a, 1H); 5,73 (s a, 1H); 5,22 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 4,16 (s a, 1H); 4,05 (s a, 1H); 3,75 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,90 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 4H); 1,00-0,80 (m, 6H).

Preparación del Ejemplo AT**Esquema 37**

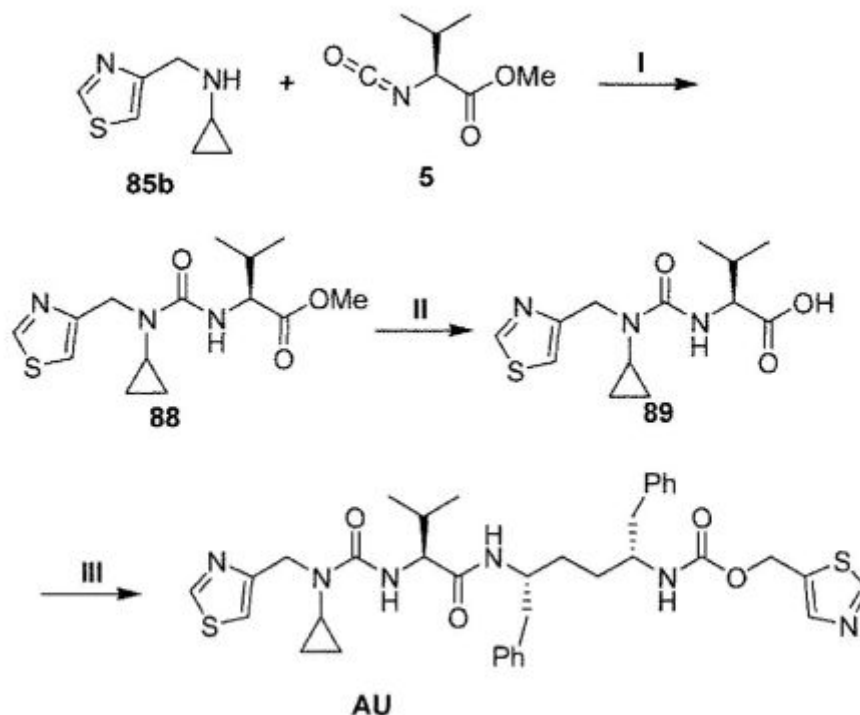
I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$;
III. Comp. **8**, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Compuesto 87

Se preparó el Compuesto **87** (386 mg) a partir del Compuesto **86** siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **7** a partir del Compuesto **6**, excepto que se usó el Compuesto **68** en vez del Compuesto **4**. m/z : 286,0 (M+H)⁺.

Preparación del Ejemplo AU

Esquema 38



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

5

Compuesto 85b

Se preparó el Compuesto **85a** siguiendo el mismo procedimiento que el Compuesto **4**, excepto que se usó 4-clorometiltiazol (adquirido de TCI America) en vez del Compuesto **3**,

10

Compuesto 88

Se preparó el Compuesto **88** (341 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **83**, con la excepción que se usó el Compuesto **85b** (300 mg, 1.95 mmol) en vez del Compuesto **85a**. m/z: 312,0 (M+H)+.

15

Compuesto 89

Se preparó el Compuesto **89** (341 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para **84**, con la excepción que se usó el Compuesto **88** (293 mg, 0,99 mmol) en vez del Compuesto **83**. m/z: 298,0 (M+H)+.

20

Ejemplo AU

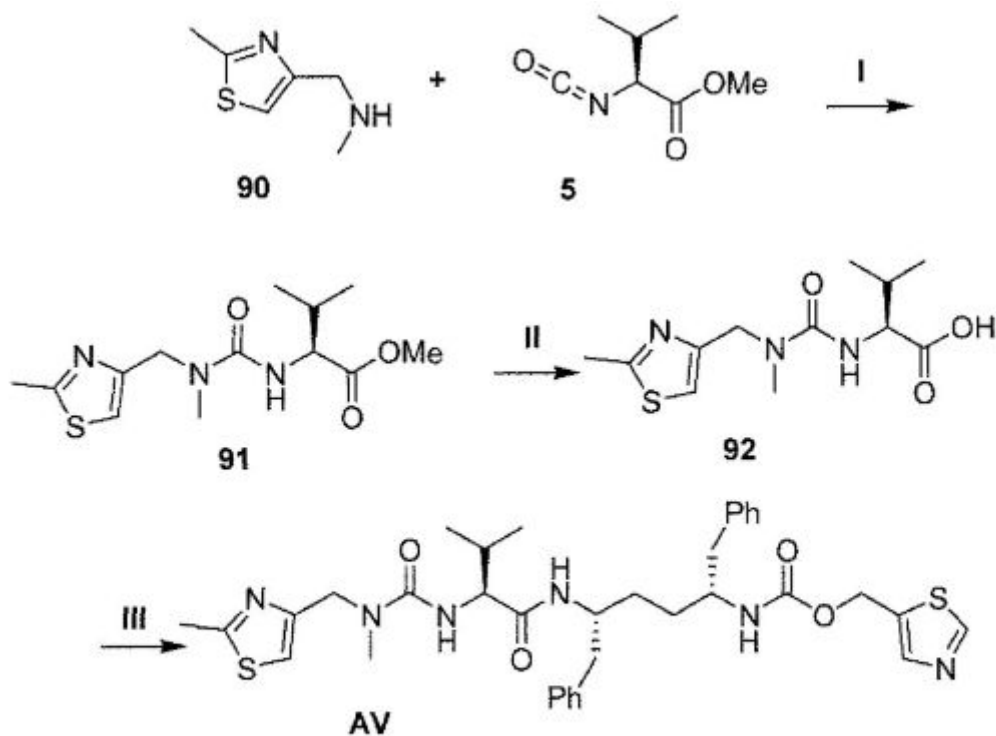
Se preparó el Ejemplo **AU** (226 mg, 64 %) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **AS**, con la excepción que se usó el Compuesto **89** (150 mg, 0,51 mmol) en vez del Compuesto **84**. m/z: 689,1 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,87 (s 1H); 8,74 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,40-7,00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

25

Preparación del Ejemplo AV

Esquema 39

5



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

Compuesto 90

- 10 Se preparó el Compuesto **90** (190 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **4**, excepto que se usó el 4-(clorometil)-2-metiltiazol en vez del Compuesto **3**. m/z 141,1 (M-H)

Compuesto 91

- 15 Se preparó el Compuesto **91** (400 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **6** excepto que se usó el Compuesto **90** en vez del Compuesto **4**. m/z 300.0 (M+H)⁺

Compuesto 92

- 20 Se preparó el Compuesto **92** (188 mg) siguiendo el mismo procedimiento que el Compuesto **7** excepto que se usó el Compuesto **91** en vez del Compuesto **6**. m/z 284,0 (M+H)⁺

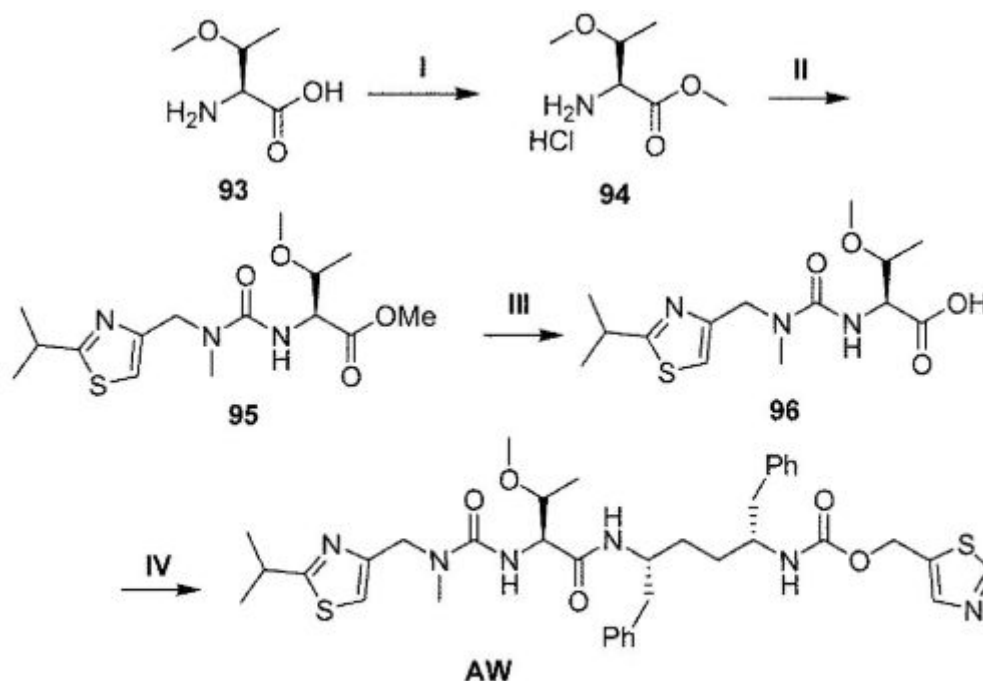
Ejemplo AV

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

30

Preparación del Ejemplo AW

Esquema 40



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. DIPEA, CH_2Cl_2 ; III. LiOH, THF/ H_2O ;
IV. Comp. 8, HOBT, EDC, IPEA, THF

Compuesto 93

El compuesto **93** está comercialmente disponible de TCI. y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 94

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

Compuesto 95

A una disolución agitada del Compuesto **94** (3,7 mmol) y diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió CDI (609 mg, 3,7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió el Compuesto **9**, y la mezcla se agitó durante 12 horas. La concentración y la purificación mediante cromatografía en columna (0-100% EtOAc/hexano) proporcionó el Compuesto **95** (100 mg). m/z 344,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Compuesto 96

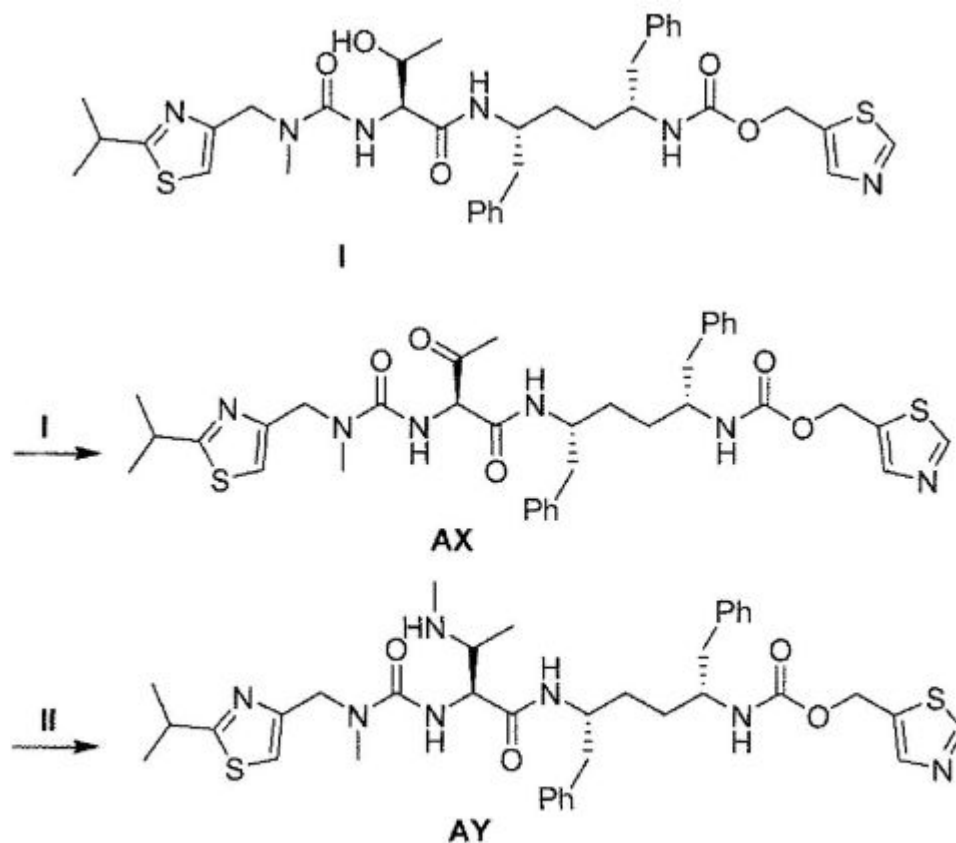
Se preparó el Compuesto **96** (39 mg) siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **7** excepto que se usó el Compuesto **95** en vez del Compuesto **6**. m/z 328,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo AW

Se preparó el Ejemplo **AW** (107 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto **96** en vez del Compuesto **7**. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,35-4,0 (m, 3H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,0-1,4 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,05 (m, 4H): m/z 721,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Preparación de los Ejemplos AX y AY

Esquema 41

I. DMSO, Et₃N SO₃ piridina:II. NaBH(OAc)₃, AcOH, Metilamina/MeOH

5

Ejemplo AX

A una disolución del Ejemplo I (650 mg, 1.00 mmol) en DMSO (3,5 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió piridina SO₃ a la mezcla a 5 °C y se agitó a continuación durante 60 minutos. La mezcla se vertió en agua con hielo, a continuación se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. disolución saturada de NaHCO₃, y salmuera La concentración proporcionó el Ejemplo **AX**. m/z 705.2 (M+H)⁺

15

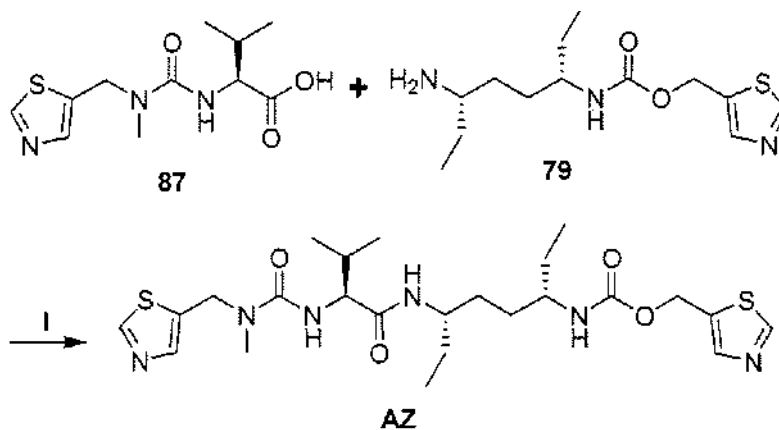
Ejemplo AY

A una disolución agitada del **Ejemplo AX** (70 mg, 0,099 mmol) y metilamina (1,5 ml, 2M) en MeOH (1.5 ml) se añadió AcOH (119 mg, 1,99 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. se añadió NaBH(OAc)₃ (94 mg, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La concentración y la purificación mediante HPLC prep proporcionó el Ejemplo **AY** (30 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 2 H), 4,45 (m, 1 H), 4,35-4,0 (m, 4 H), 3,8 (m, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,93 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 4 H), 2,0-1,4 (m, 4 H), 1,25 (m, 4 H), 1,05 (m, 4H): m/z 720,3 (M+H)⁺

20

Preparación del Ejemplo AZ

Esquema 42



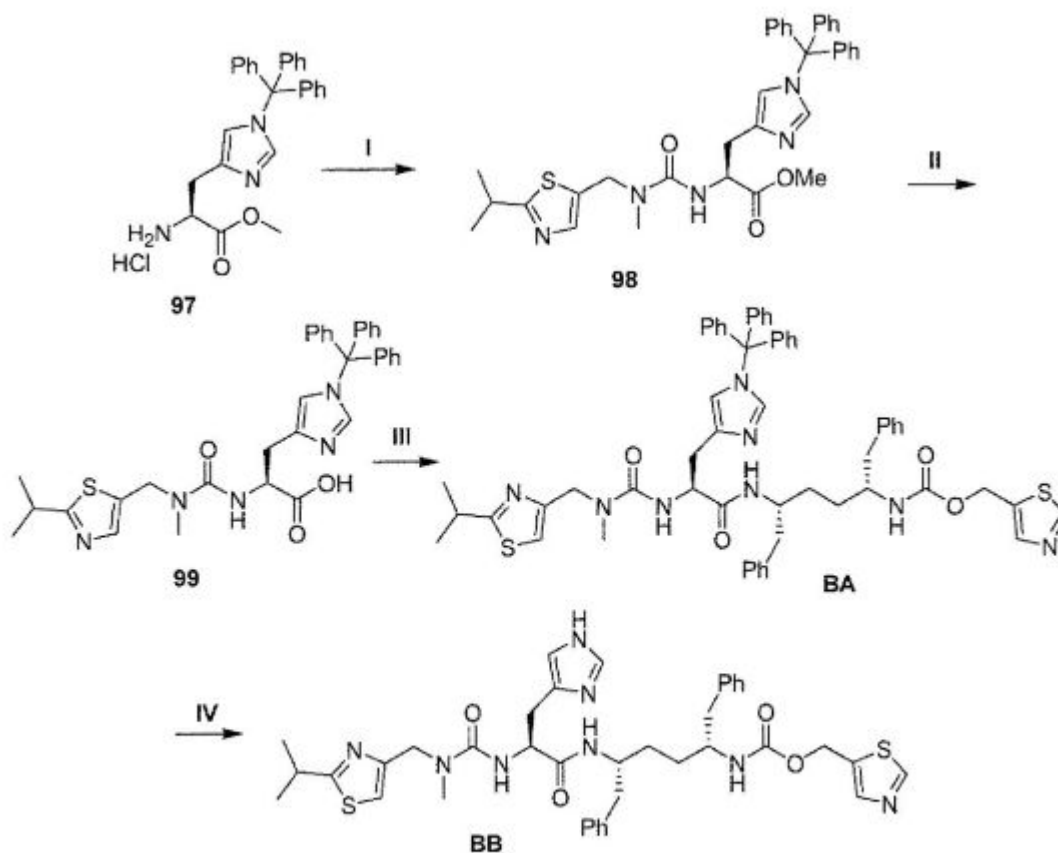
I. HOBt, EDC, DIPEA, THF

5 Compuesto AZ

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

Preparación de los Ejemplos BA y BB

Esquema 43



I. a. CDI/IPr₂NEt; b. Compuesto 9 ; II.a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
 III. Comp 8/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et₃SiH, TFA

5 Compuesto 97

El compuesto **97** está comercialmente disponible de TCI. y se usó como se recibió.

10 Compuesto 98

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

15 Compuesto 99

Se preparó el Compuesto **99** (1,2 g) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **67**, con la excepción que se usó el Compuesto **98** en vez del Compuesto **66**. m/z 592,2 (M-H)⁻

20 Ejemplo BA

Se preparó el Ejemplo **BA** (111 mg) siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **99** en vez del Compuesto **7**. m/z 986,1 (M+H)⁺

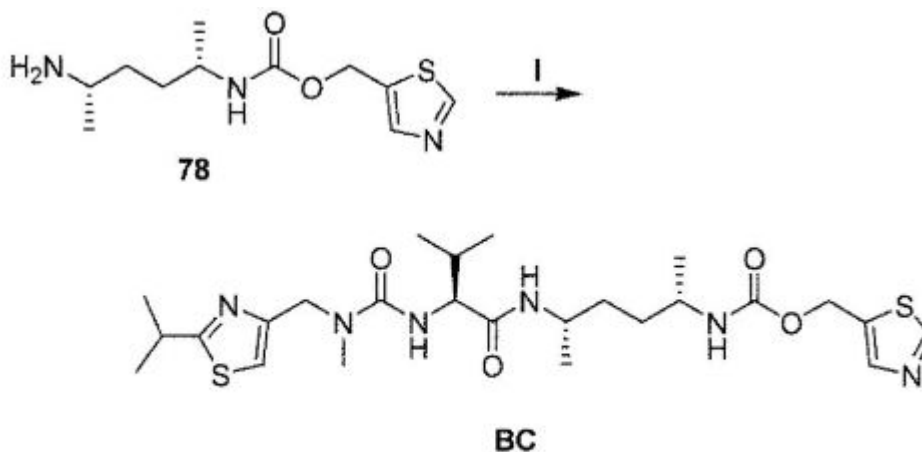
25 Ejemplo BB:

A una disolución agitada del Ejemplo **BA** (111 mg, 0,113 mmol) y TFA (1,4 ml) se añadió Et₃SiH (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos, a continuación se concentró y se repartió con EtOAc y disolución saturada de NaHCO₃, seguido por extracción con EtOAc (2X) y secado sobre Na₂SO₄. La concentración y la purificación mediante cromatografía en columna (0-15 % MeOH/DCM) proporcionó el Ejemplo **BB** (50 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 9H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,51 (s a, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,74 (br s 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,09-2,76 (m, 6H), 3,65-2,58 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 8H); m/z 743,2 (M+H),

5 Preparación del Ejemplo BC

Esquema 44



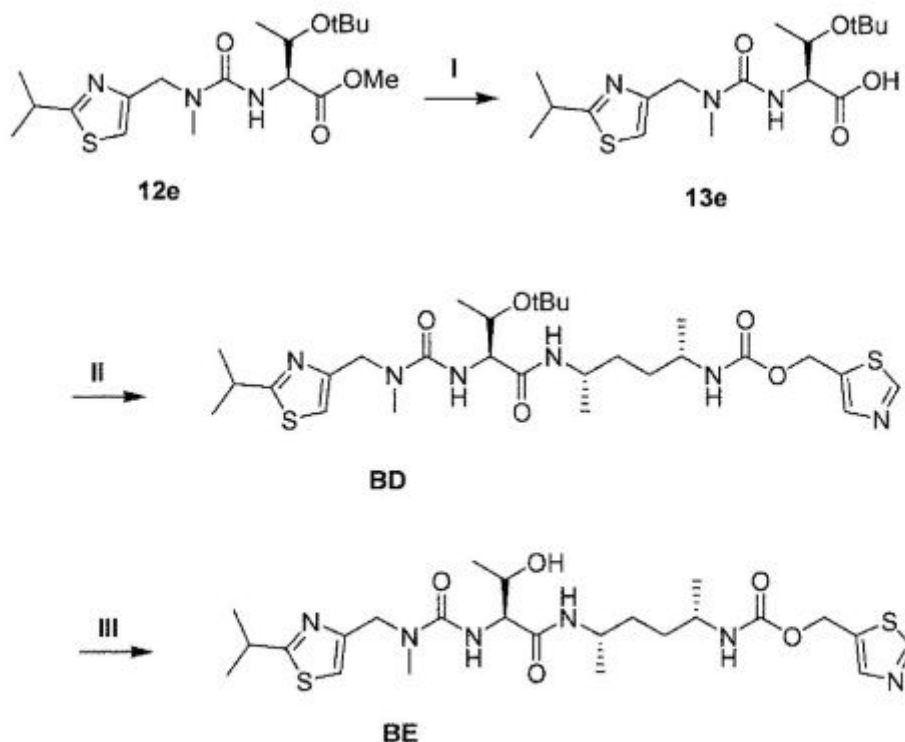
I. HOBt, EDC, DIPEA, THF, Comp 29

10 Ejemplo BC

Se preparó el Ejemplo BC (95 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto **29** en vez del Compuesto **7**. y se usó el Compuesto **78** en vez del Compuesto **8**. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,75 (s 1H), 7,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 3H), 4,47-4,30 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,91 (s a, 1H), 3,59 (s a, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,39-1,24 (m, 10H), 1,09-1,01 (m, 6H), 0,94-0,86 (m, 6H): m/z 553,1 (M+H)+

Preparación de los Ejemplos BD y BE

Esquema 45



I. LiOH, THF/H₂O; II. **Comp. 78**, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 III. a. TFA neto; b. NaOH, THF, H₂O

Ejemplo BD

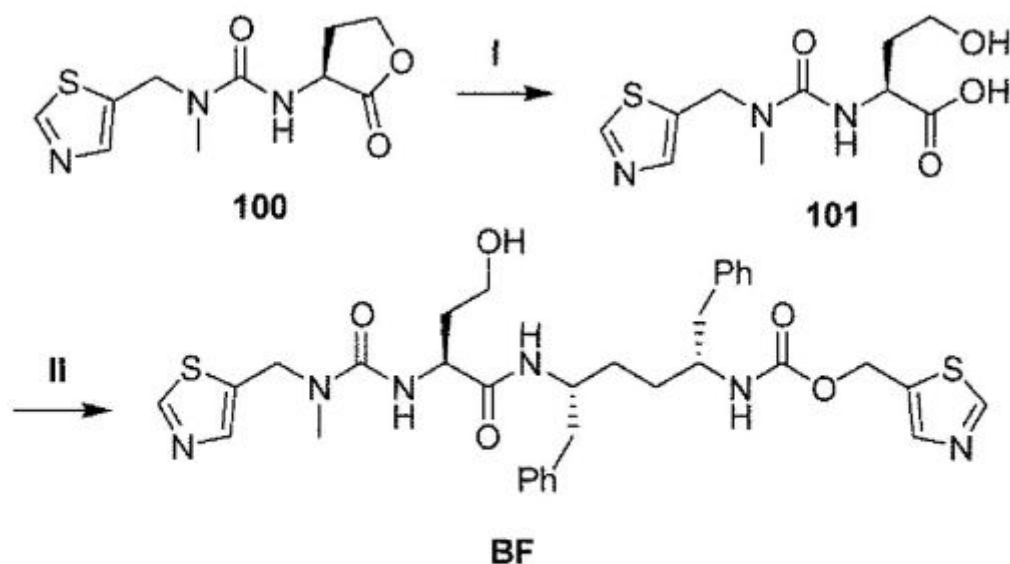
Se preparó el Ejemplo **BD** (148 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto **13e** en vez del Compuesto **7**. y se usó el Compuesto **78** en vez de la amina **8**. m/z 611,1 (M+H)⁺.

Ejemplo BE

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

Preparación del Ejemplo BF

Esquema 46



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

5

Compuesto 100

10 Se preparó el Compuesto **100** (341 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **122**, excepto que se sustituyó el Compuesto **9** con el Compuesto **68** (véase el **Esquema 70**).

Compuesto 101

15 Se disolvió el Compuesto **100** (108 mg, 0,423 mmol) se disolvieron en THF (2 ml), a continuación se añadieron 847 μ l de LiOH/H₂O 1 M. Después de agitar durante la noche, se añadieron 843 μ l de HCl 1 N. La concentración proporcionó el Compuesto **101**

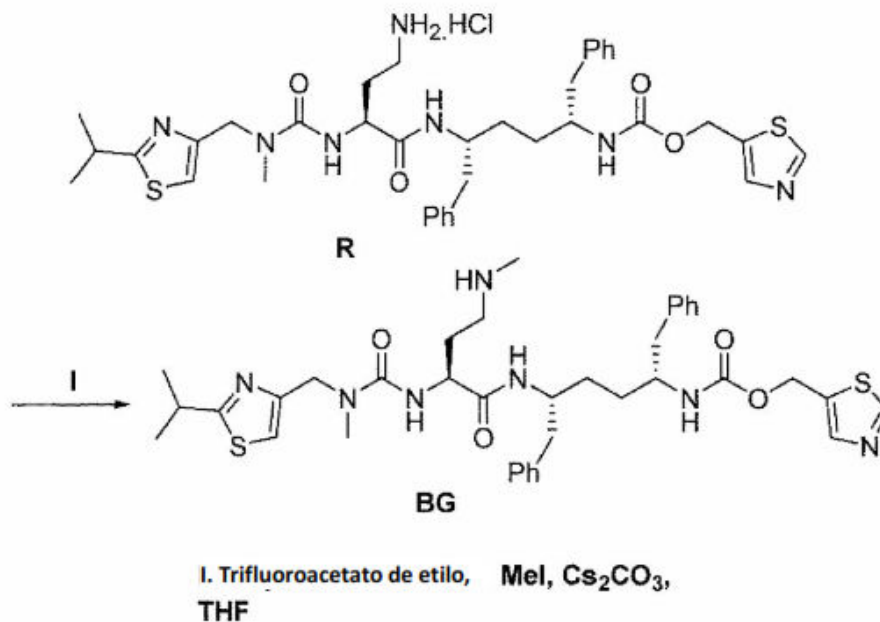
Ejemplo BF

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

25

Preparación del Ejemplo BG

Esquema 47



5

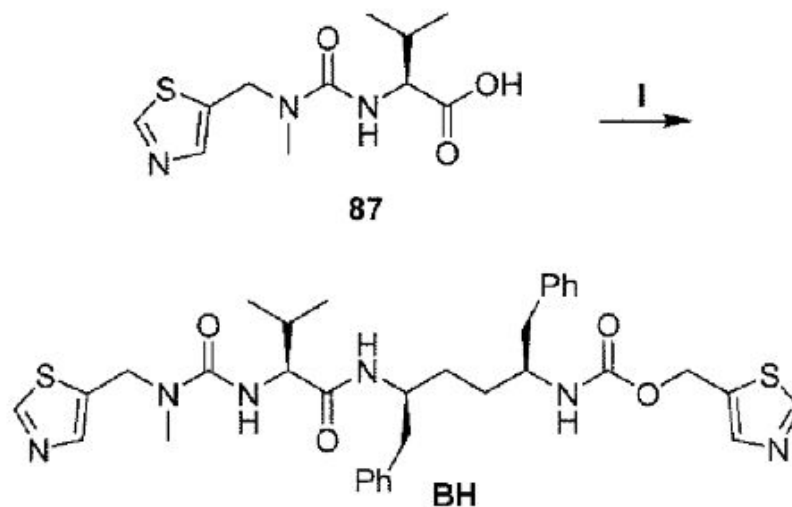
Ejemplo BG

Se disolvió el Ejemplo R (102 mg, 0,137 mmol) se disolvieron en THF (2 ml), a continuación se añadieron 2 ml de trifluoroacetato de etilo. A continuación se añadieron 1,3 eq of Mel Cs₂CO₃ en exceso. Tras agitar durante 1 día, la mezcla se repartió con EtOAc y una disolución saturada de Na₂CO₃, se extrajo con EtOAc (2X), y se secó con Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía instantánea (0-20 % MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el Ejemplo **BG** (6,5 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ 9,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 10H), 5,29, 5,17 (d, 2H), 4,72 (s, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,15 (s a, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 4H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 10H). m/z: 720,2 (M+H)+.

15

Preparación del Ejemplo BH

Esquema 48



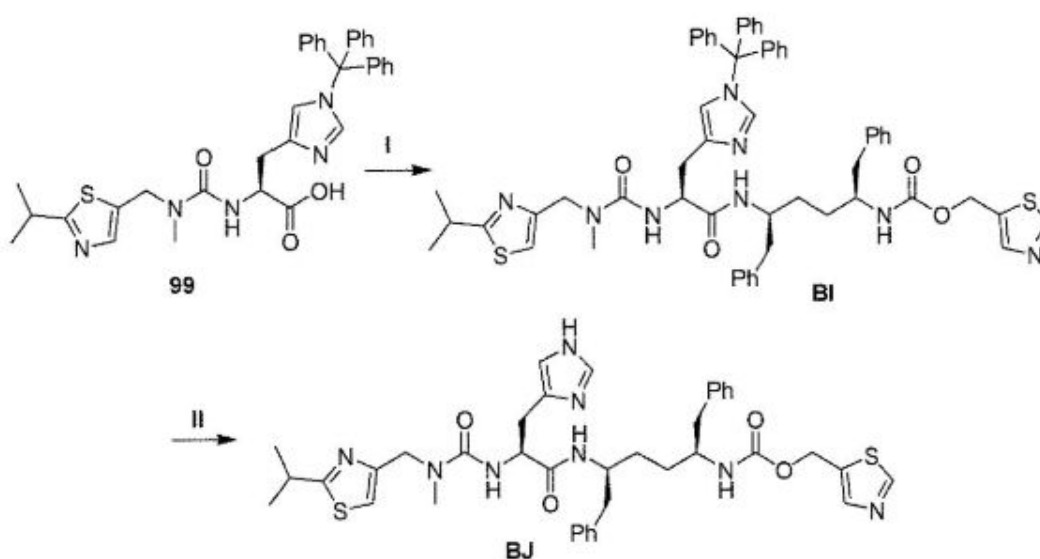
I. amina 59, HOBt, EDC, DIPEA, THF

5 Ejemplo BH

Se preparó el Ejemplo **BH** (78 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto **87** en vez del Compuesto **7**, y se usó el Compuesto **46** en vez del Compuesto **8**. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 10H), 6,26 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,22-5,18 (m, 4H), 4,71-4,65 (d, 1H), 4,46-4,40 (d, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,81 (s a, 1H), 3,14 (s a, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,76-2,52 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 6 H): m/z 663,2 (M+H)⁺

Preparación de los Ejemplos BI y BJ

15 Esquema 46

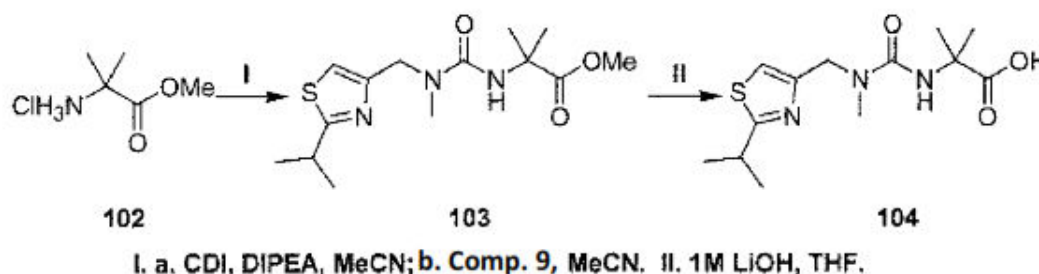
I. Comp. 46/EDC/HOBt IPEA, THF; II. Et_3SiH , TFA

Ejemplo BI

Se preparó el Ejemplo **BI** (1,78 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto **99** en vez del Compuesto **7**. y se usó el Compuesto **46** en vez del Compuesto **8**. m/z 986,1 (M+H)+.

Ejemplo BJ

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

Preparación de los Compuestos 104-115**Esquema 50**Compuesto 102

El Compuesto **102** está comercialmente disponible de Aldrich Chemical Co., y se usó sin purificación adicional.

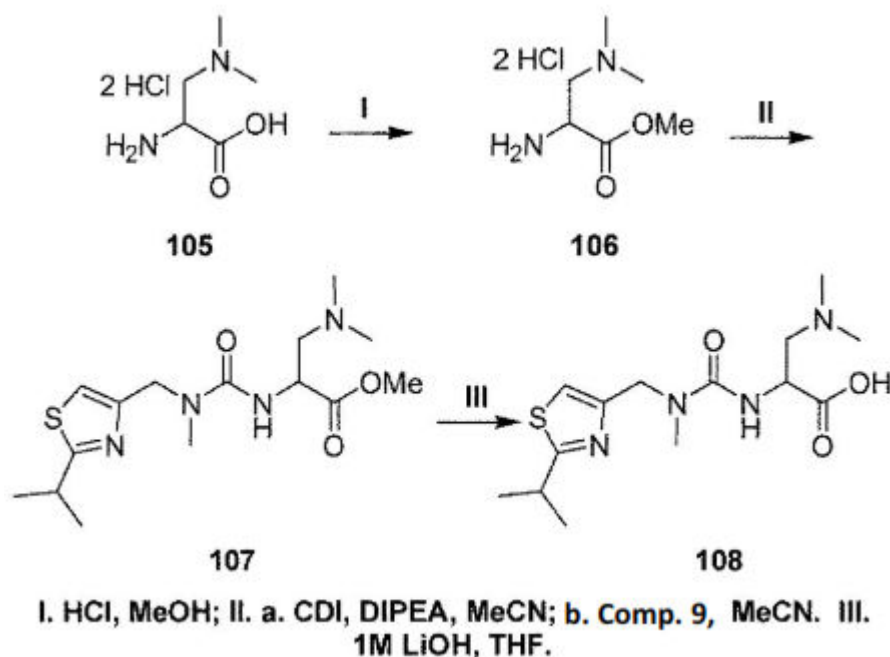
Compuesto 103

Se suspendió el Compuesto **102** (5,5 mmol) en MeCN (55 ml) y se añadió DIPEA (8,25 mmol). Se diluyó Carbonil diimidazol (5,5 mmol) en MeCN (20 ml) y la disolución se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante 45 min. La mezcla resultante se dejó envejecer durante la noche. El Compuesto **9** (5,5 mmol) se diluyó en MeCN (10 ml) y se trató con DIPEA (8,25 mmol) antes de añadirse a la mezcla de reacción, que a continuación, se dejó envejecer durante la noche. los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se capturó en EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl 1M (50 ml). Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 50). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de Na₂CO₃ hasta que el pH de los lavados fue de ~ pH 8. Un lavado de salmuera (30 ml) fue seguido por secado con MgSO₄ anhidro. Tras la concentración a vacío, el residuo se purificó en SiO₂ (0-65 % de EtOAc/hex) para proporcionar 0,340 g (20 %) del Compuesto **103** como un sólido de color blanco amorfo (m/z 314, 0 (M+H)+).

Compuesto 104

El Compuesto **103** (1,1 mmol) se diluyó en THF (5 ml) y se trató con LiOH 1M preparado de forma reciente (2,2 mmol). La reacción bifásica se agitó vigorosamente durante 2 h antes de inactivarse rápidamente con HCl 1M (3 mmol). la reacción se extrajo en EtOAc (5 x 15 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera. se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar 0,282 g (86 %) del Compuesto **104** como un polvo de color blanco amorfo que se usó sin purificación adicional RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7,06 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 3,28 (p, J = 6,9 Hz, 1H); 3,00 (s, 3H); 1,62 (s, 6H); 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Esquema 51

5 Compuesto 105

El Compuesto **105** está comercialmente disponible de Aldrich Chemical Co., y se usó sin purificación adicional.

10 Compuesto 106

El compuesto racémico **105** (12,2 mmol) se diluyó en MeOH (100 ml). Se añadió disolución de HCl/dioxano (4M, 25 mmol) y la disolución se mantuvo a reflujo durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron *a vacío* para producir 2,60 g (97 %) del Compuesto **106** como una mezcla racémica. el sólido de color blanco espumoso se usó sin purificación adicional (*m/z* 147.0 (M+H)⁺).

15 Compuesto 107

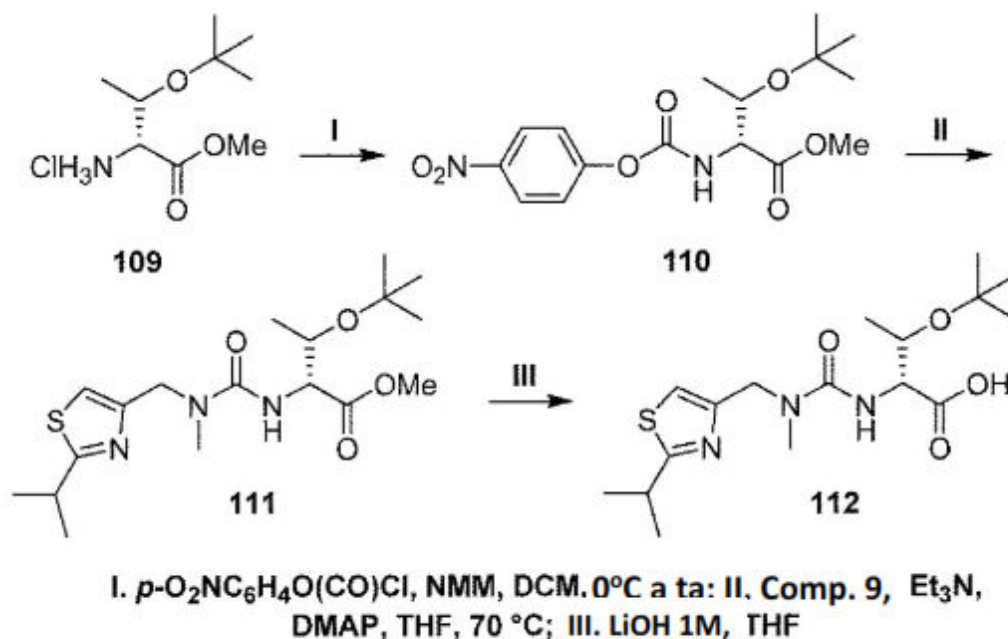
El Compuesto **106** (5 mmol) se diluyó en MeCN (65 ml) y se trató con DIPEA (25 mmol). Se añadió lentamente la disolución resultante mediante un embudo de adición a una disolución de CDI (5 mmol) en MeCN (30 ml) y se dejó envejecer durante la noche. Se añadieron el Compuesto **9** (5 mmol) y DIPEA (3 mmol) a la disolución de reacción, que se dejó envejecer durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron *a vacío* y el residuo se capturó en EtOAc (50 ml) y disolución saturada de Na₂CO₃ (30 ml cada uno). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 X 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron con MgSO₄ anhidro. Tras la concentración *a vacío*, la purificación mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (0-10 % de MeOH/DCM) proporcionó 0,36 g (21 %) de Compuesto racémico **107** como un aceite de color amarillo (*m/z* 343,1 (M+H)⁺).

25 Compuesto 108

El Compuesto **107** (1,05 mmol) se capturó en THF (5 ml) y se trató con una disolución de LiOH 1M preparada de forma reciente (2,1 mmol). La disolución se agitó vigorosamente durante 2 h y se inactivó rápidamente con HCl 1M (2,1 mmol). Los compuestos volátiles se eliminaron *a vacío*, y el aceite resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno hasta que se produjo el rendimiento cuantitativo del Compuesto racémico **108** como un sólido de color blanco amorfo que se usó sin purificación adicional (*m/z* 329.1 (M+H)⁺).

35

Esquema 52

5 Compuesto 109

El compuesto **109** está comercialmente disponible de Bachem. y se usó como se recibió.

10 Compuesto 110

El Compuesto **109** (4,1 mmol) se diluyó en DCM (5 ml) y se trató con N-metilmorfolina (8,2 mmol). Esta disolución se añadió lentamente a una disolución de DCM (5 ml) de cloroformato de 4-nitrofenilo (4,1 mmol) a 0°C . A continuación, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se capturó en EtOAc (50 ml) y disolución saturada de Na_2CO_3 . Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 X 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron con MgSO_2 anhidro. Tras la concentración a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO_2 (0-25 % EtOAc/Hex) to produce 0.75 g (51 %) of Compuesto **110** como un sólido amorfo de color blanco (m/z 354.8 (M+H)+).

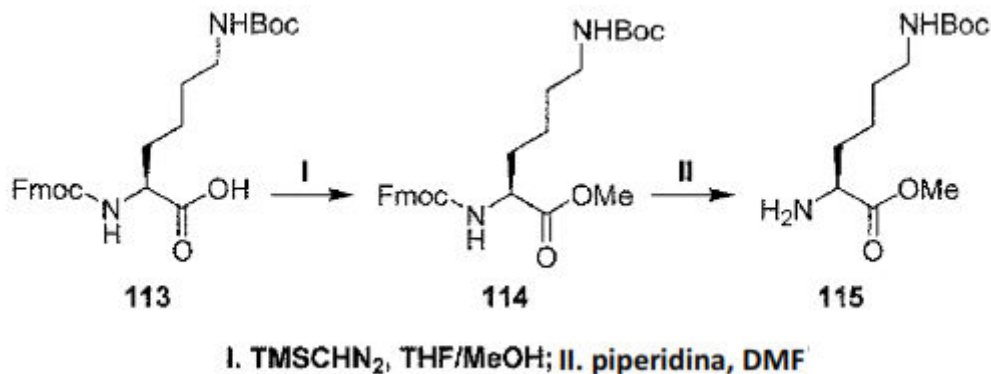
20 Compuesto 111

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

30 Compuesto 112

Se capturó el Compuesto **111** (0,88 mmol) en THF (4 ml) y se trató con LiOH 1M preparado de forma reciente (1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 h y se inactivó rápidamente con HCl 1M (2,5 mmol). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO_4 anhidro. La concentración a vacío produjo 0,300 g (92 %) del Compuesto **112** como una película incolora que se usó sin purificación adicional (m/z 372,0 (M+H)+).

Esquema 53

5 Compuesto 113

El compuesto **113** está comercialmente disponible de Chem-Impex, y se usó sin purificación adicional.

10 Compuesto 114

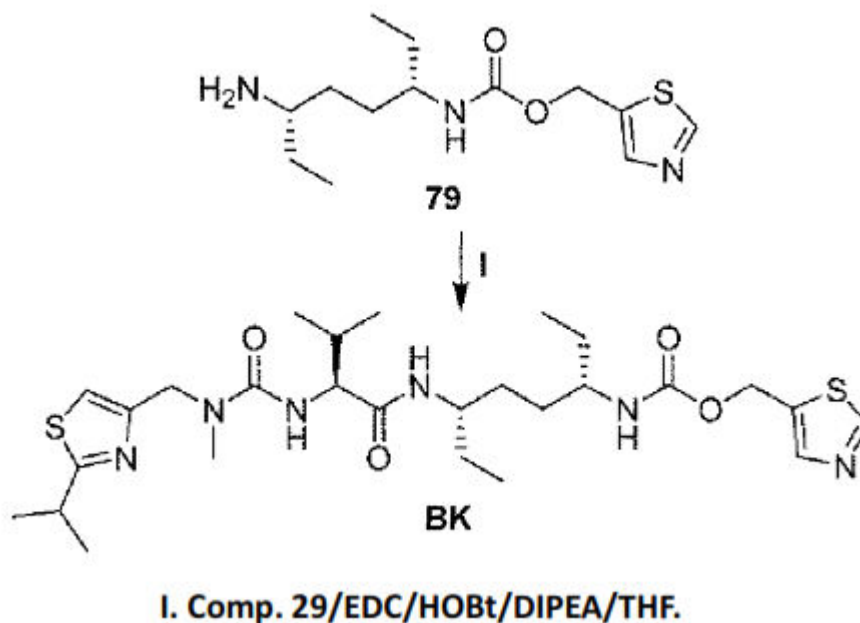
El compuesto **113** (3,2 mmol) se diluyó en THF (3 ml), se añadió lentamente TMSCHN₂ (3,2 mmol), seguido por MeOH (5 ml), la disolución se volvió rápidamente incolora, y se observó una evolución pesada del gas. Tras el envejecimiento durante la noche, se eliminaron los compuestos volátiles *a vacío* y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (0-50 % de EA/hex) para producir 0,805 g (52 %) del compuesto **114** (m/z 505,2 (M+H)⁺).

15 Compuesto 115

Se diluyó el Compuesto **114** (1,7 mmol) en DMF (4 ml) y se añadió piperidina (1 ml). Después de 30 min, se eliminaron los compuestos volátiles *a vacío* y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (0-5 % de MeOH/DCM) para proporcionar 0,414 g (94 %) del compuesto **115** (m/z 261,0 (M+H)⁺).

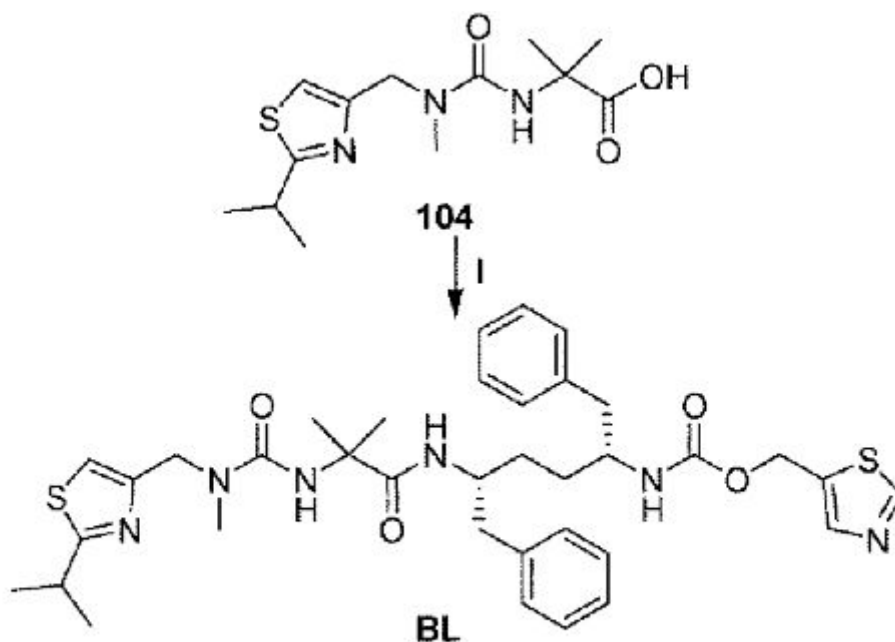
20 Preparación del Ejemplo BK

Esquema 54



Compuesto BK

Se combinaron el Compuesto **79** (0,70 mmol) y el Compuesto **29** (0,91 mmol) en THF (7 ml). HOBt (0,91 mmol), se añadieron DIPEA (1,05 mmol) y EDC (0,91 mmol) consecutivamente a temperatura ambiente y se dejó envejecer la reacción a temperatura ambiente. se eliminaron los compuestos volátiles *a vacío* y el residuo se capturó en 3/1 de CHCl₃/IPA y disolución saturada de Na₂CO₃ (15 ml cada uno). se extrajo la capa acuosa con 3/1 de CHCl₃/IPA (3 X 10 ml) y los extractos combinados se lavaron con disolución saturada de Na₂CO₃, agua, y salmuera (15 ml cada uno). tras secar con MgSO₄ anhidro, se eliminaron los compuestos volátiles *a vacío* y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (0-10 % de MeOH/DCM) para producir 8,5 mg (2 %) del compuesto BK *m/z* 581,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,91 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,52-6,0 (m a, 2H); 5,26 (s, 2H); 5,18 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,06 (s a, 1H); 3,79 (s a, 1H); 3,48 (m, 2H); 3,09 (s, 3H, rotámero minoritario); 3,01 (s, 3H, rotámero mayoritario); 2,34 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 8H); 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); 0,86 (m, 6H).

Preparación del Ejemplo BL**Esquema 55**

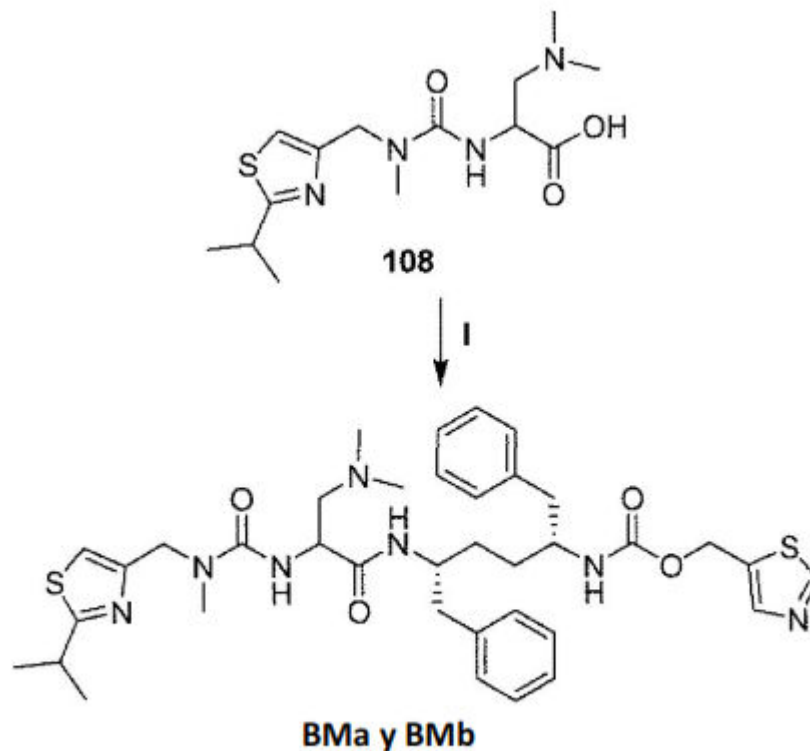
I. Comp. 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

Ejemplo BL

Se preparó el Ejemplo **BL** de una manera similar al Ejemplo **BK** usando el Compuesto **104** (0,26 mmol) y el Compuesto **8** (0,29 mmol) para producir 0,087 g (64 %) del Ejemplo **BL** como un sólido de color blanco amorfo *m/z* 691.3 (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,30-7,10 (m, 11H); 7,06 (s, 1H); 6,54 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 5,07 (m, 1H); 4,45 (AB d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 4,37 (AB d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 4,07 (m, 1 H); 3,68 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,06 (s, 3H, rotámero minoritario); 2,89 (s, 3H, rotámero mayoritario); 2,90-2,54 (m, 4H); 1,60-1,25 (m, 16H).

Preparación del Ejemplo BMa y BMb

Esquema 56



I. Comp. 8/EDC/HOBT/DIPEA/THF.

5

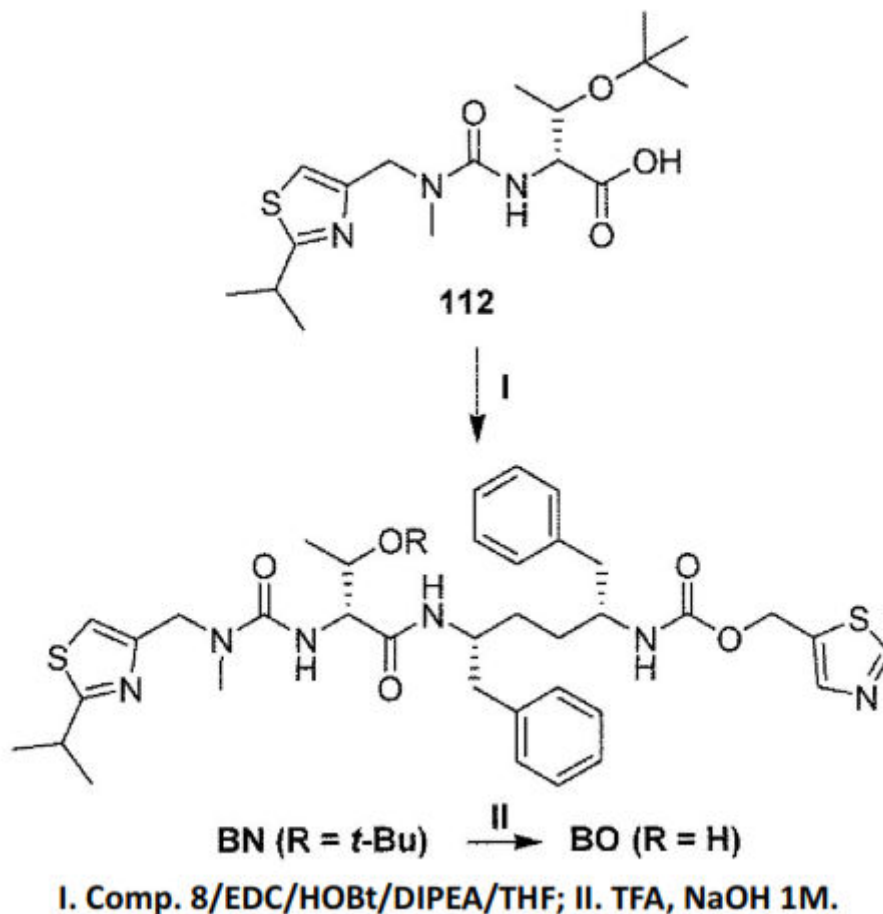
Ejemplos BMa y BMb

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

20

Preparación de los Ejemplos BN y BO

Esquema 57



5

Ejemplo BN

Se preparó el Ejemplo **BL** de una manera similar al Ejemplo **BK** usando el Compuesto **112** (0,78 mmol) y el Compuesto **8** (0,60 mmol) para producir 0,227 g (50 %) del Compuesto BN como una película incolora. (m/z 763,3 (M+H)⁺).

10

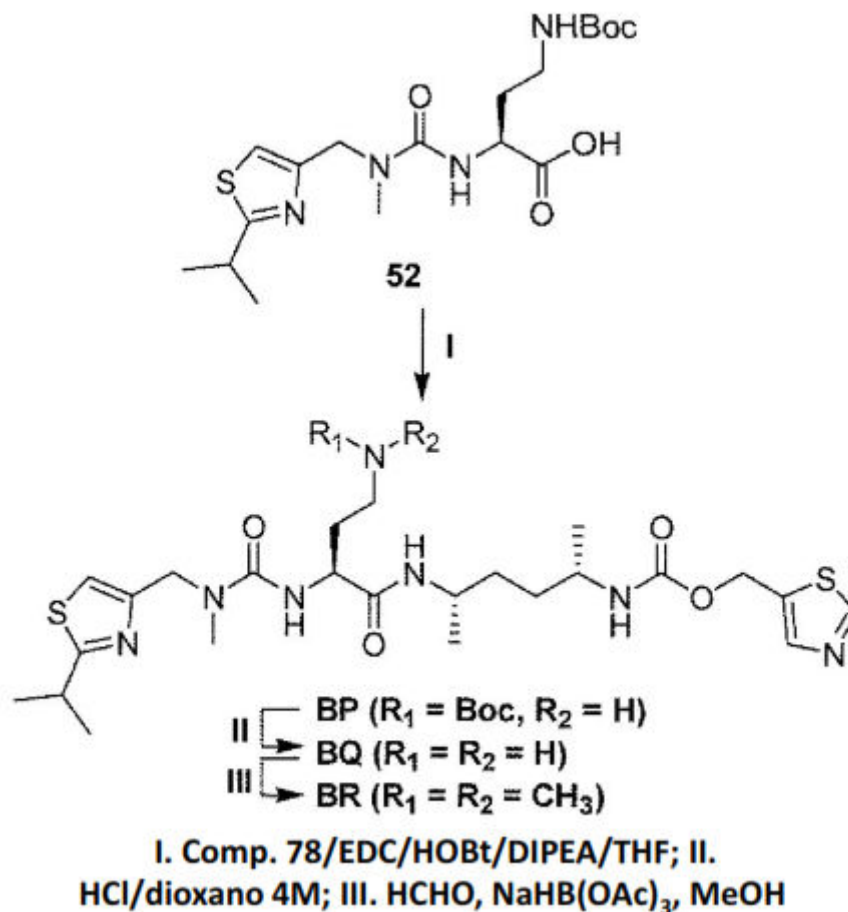
Ejemplo BO

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

20

Preparación de los Ejemplos BP-BR

Esquema 58



5

Ejemplo BP

Se preparó el Ejemplo **BP** de una manera similar al Ejemplo **BK** usando el Compuesto **52** (0,22 mmol) y el Compuesto **78** (0,20 mmol) para producir 0,091 g (71 %) del Ejemplo **BP** como una película incolora (m/z 654,2 ($M+H$)⁺).

Ejemplo BQ

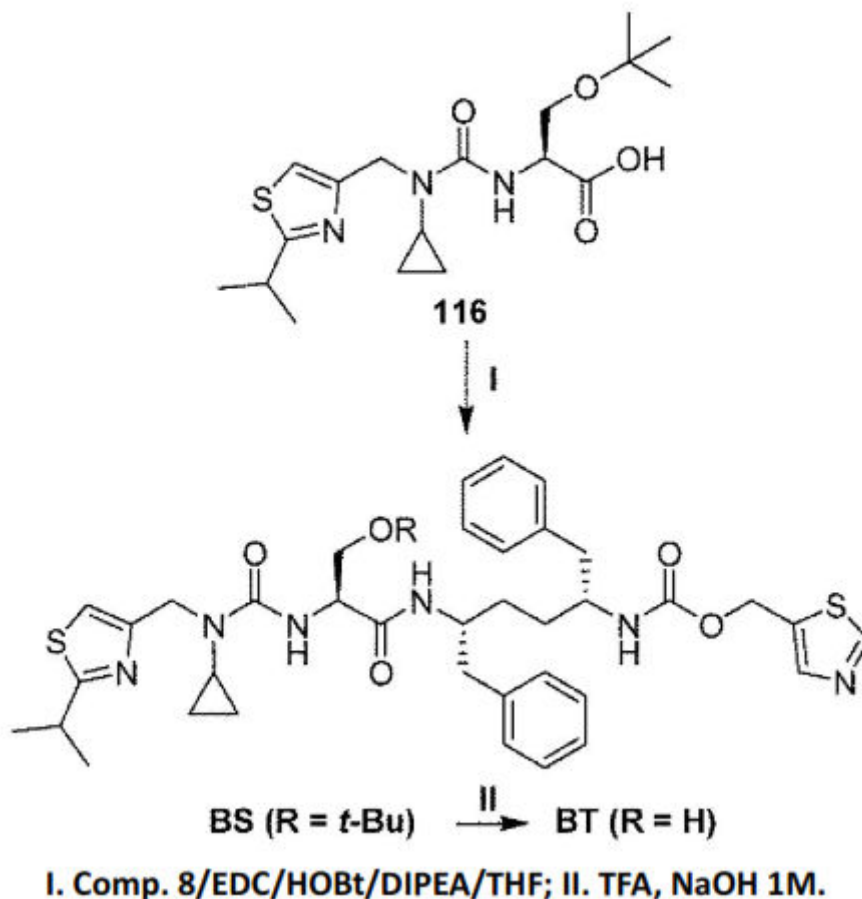
Se trató el Ejemplo **BP** (0,14 mmol) con HCl 4M en dioxano (2 ml) para producir un precipitado de color blanco en 5 min. Se eliminaron los disolventes, y se capturó el sólido en MeOH. la concentración a vacío dio como resultado 0,083 g (99 %) de la sal de HCl del Ejemplo **BQ** como una película incolora (m/z 554,1 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): 10,03 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 5,48 (s, 2H, rotámero minoritario); 5,35 (s, 2H, rotámero mayoritario); 4,74 (s, 2H); 4,34 (s a, 1H); 3,90 (s a, 1H); 3,78-3,54 (m, 2H); 3,20-2,98 (m, 5H); 2,20 (s a, 1H); 2,07 (s a, 1H); 1,60-1,4 (m, 10H); 1,12 (m, 6H).

Ejemplo BR

Se capturó el Ejemplo **BQ** (0,11 mmol) en MeOH (1,5 ml). Se añadió formaldehído (37 % en H₂O, 13,4 mmol) y se envejeció 10 min. Se añadió NaHB(OAc)₃ (0,324 mmol), y se dejó envejecer la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron más formaldehído (13,4 mmol) y NaHB(OAc)₃ (0,324 mmol) y se dejaron envejecer 6 h más a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron *a vacío* y se aisló el producto mediante HPLC preparatoria para producir 0,058 g (77 %) de la sal de TFA del Ejemplo **BR** como un sólido amorfo. m/z 582,3 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): 9,07 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 5,47 (s, 2H, rotámero minoritario); 5,28 (s, 2H, rotámero mayoritario); 4,59 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,53 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 9,2, 5$ Hz, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,89 (s a, 6H); 2,23 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,44 (m, 4H); 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1,10 (m, 6H).

Preparación de los Ejemplos BS y BT

Esquema 59



5

Compuesto 116

Se preparó el Compuesto **116** de una manera similar al Compuesto **75** utilizando el Compuesto **4** (0,76 mmol) y el Compuesto **47** (0,64 mmol) para producir 0,218 g (90 %) del Compuesto **116** como un sólido de color blanco espumoso (m/z 384.1 ($M+H$)⁺).

10

Ejemplo BS

Se preparó el Ejemplo **BS** de una manera similar al Ejemplo **BK** usando el Compuesto **116** (0,28 mmol) y el Compuesto **8** (0,25 mmol) para producir 0,139 g (72 %) del Ejemplo **BS** como una película incolora (m/z 775,3 ($M+H$)⁺).

15

Ejemplo BT

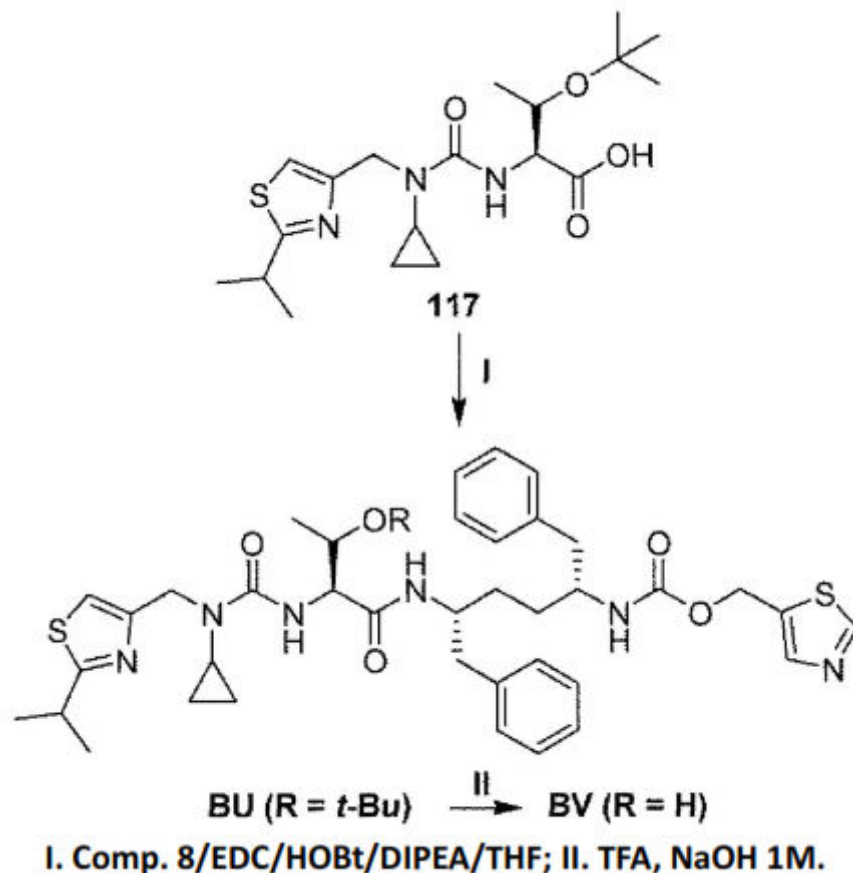
Se preparó el Ejemplo **BT** de una manera similar al Ejemplo **AM** utilizando el Ejemplo **BS** (0,18 mmol) para producir 0,080 g (62 %) del ejemplo **BT** como un sólido de color blanco amorfo. m/z 719.3 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,27-7,0 (m, 10H); 6,98-6,82 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,44 (s a, 1H); 5,30 (s, 2H, rotámero minoritario); 5,22 (s, 2H, rotámero mayoritario); 5,04 (s a, 1H); 4,62 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,54 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,27 (s a, 1H); 4,11 (s a, 1H); 3,97 (br d, J = 10 Hz, 1H); 3,82, br s, 1H); 3,57 (s a, 1H); 3,40-3,10 (m, 2H); 2,80-2,60 (m, 4H); 2,55 (m, 1H); 1,54 (m, 2H); 1,46-1,30 (m, 2H); 1,35 (d, J = 7 Hz, 6H); 0,94-0,72 (m, 4H).

20

25

Preparación de los Ejemplos BU y BV**Esquema 60**

5

Compuesto 117

- 10 Se preparó el Compuesto **117** de una manera similar al Compuesto **13d** excepto que se usó el Compuesto **4** (1,5 mmol) y el enantiómero L del Compuesto **10d** (1,15 mmol) para producir en última instancia 0,328 g (88 %) del Compuesto **190** como un sólido de color blanco espumoso (m/z 398,1 (M+H)+).

Ejemplo BU

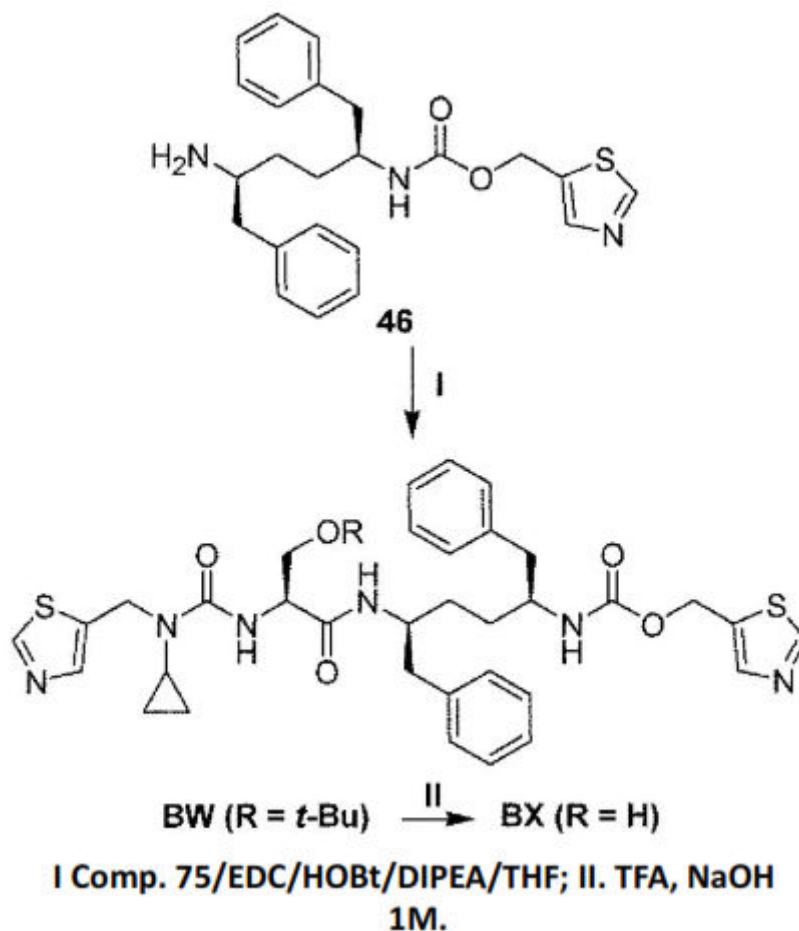
- 15 Se preparó el Ejemplo **BU** de una manera similar al Ejemplo **AL** usando el Compuesto **117** (0,33 mmol) y el Compuesto **8** (0,30 mmol) para producir 0,196 g (84 %) del Ejemplo **BU** como un sólido de color blanco amorfo (m/z 789,3 (M+H)+).

Ejemplo BV

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

Preparación de los Ejemplos BW y BX

Esquema 61



5

Ejemplo BW

Se preparó el Ejemplo **BW** de una manera similar al Ejemplo **BK** utilizando el Compuesto **75** (0,27 mmol) y el Compuesto **46** (0,24 mmol) para proporcionar 0,154 g (86 %) del Ejemplo **BW** como un sólido de color blanco amorfo (m/z 733,3 ($M+H$)⁺).

10

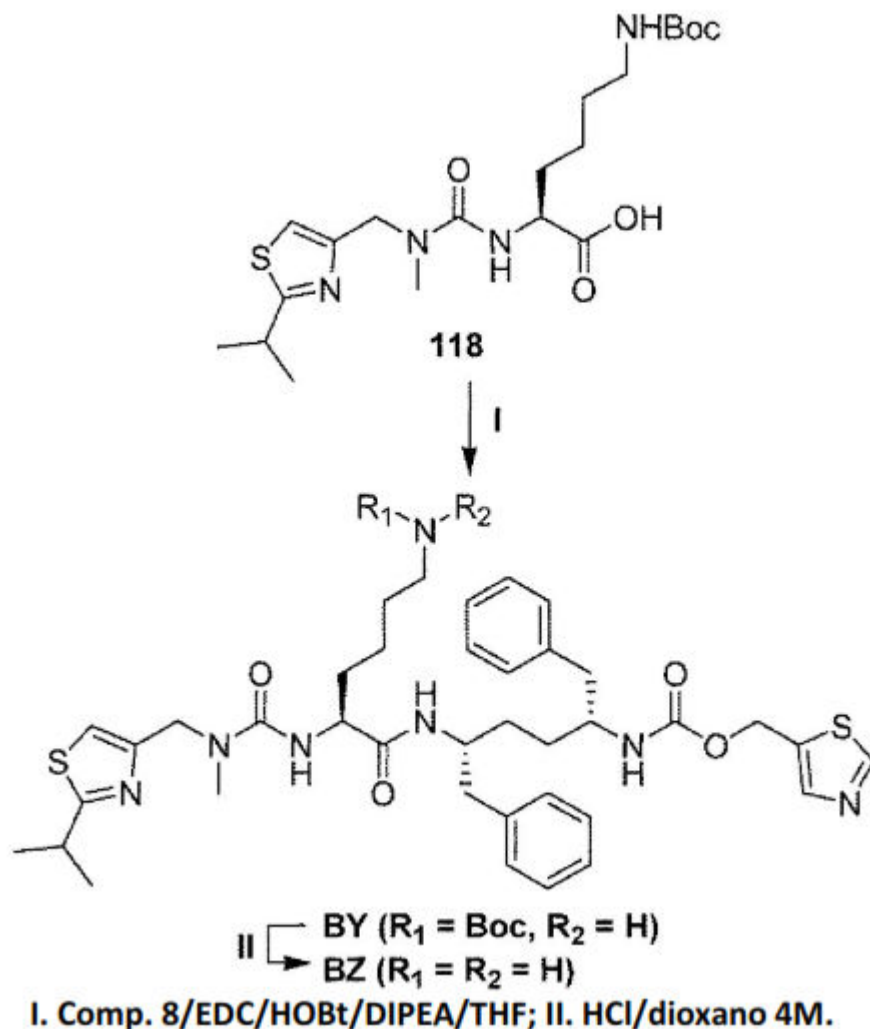
Ejemplo BX

Se preparó el Ejemplo **BX** de una manera similar al Ejemplo **AM** utilizando el Ejemplo **BW** (0,21 mmol) para proporcionar 0,091 g (98 %) de la sal de TFA del ejemplo **BX** como un sólido de color blanco. m/z 677,5 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,83 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,27-7,00 (m, 10H); 6,62 (d, J = 9 Hz, 1H); 6,44 (d, J = 6 Hz, 1H); 5,35 (d, J = 10 Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,69 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,62 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,14 (br m, 2H); 3,96-3,78 (m, 2H); 3,51 (dd, J = 11,4.5 Hz, 1H); 3,38 (s a, 1H); 2,82-2,58 (m, 4H); 2,41 (m, 1H); 1,70-1,24 (m, 4H); 1,20-0,88 (m, 2H); 0,88-0,54 (m, 2H).

20

Preparación de los Ejemplos BY y BZ

Esquema 62



5

Compuesto 118

10 Se preparó el Compuesto **118** de una manera similar al Compuesto **104** excepto que se usó el Compuesto **115** (0,40 mmol) en vez del Compuesto **102**, que se hizo reaccionar con el Compuesto **9** (0,48 mmol) para proporcionar en última instancia 0,075 g (89 %) del Compuesto **118** como un sólido de color blanco espumoso (m/z 443,4 (M+H)⁺).

Ejemplo BY

15 Se preparó el ejemplo **BY** de una manera similar al Ejemplo **BM** utilizando el compuesto **118** (0,17 mmol) y el Compuesto **8** (0,15 mmol) para producir 0,079 g (62 %) del Ejemplo **BY** como un sólido de color blanco amorfo (m/z 834.3 (M+H)⁺).

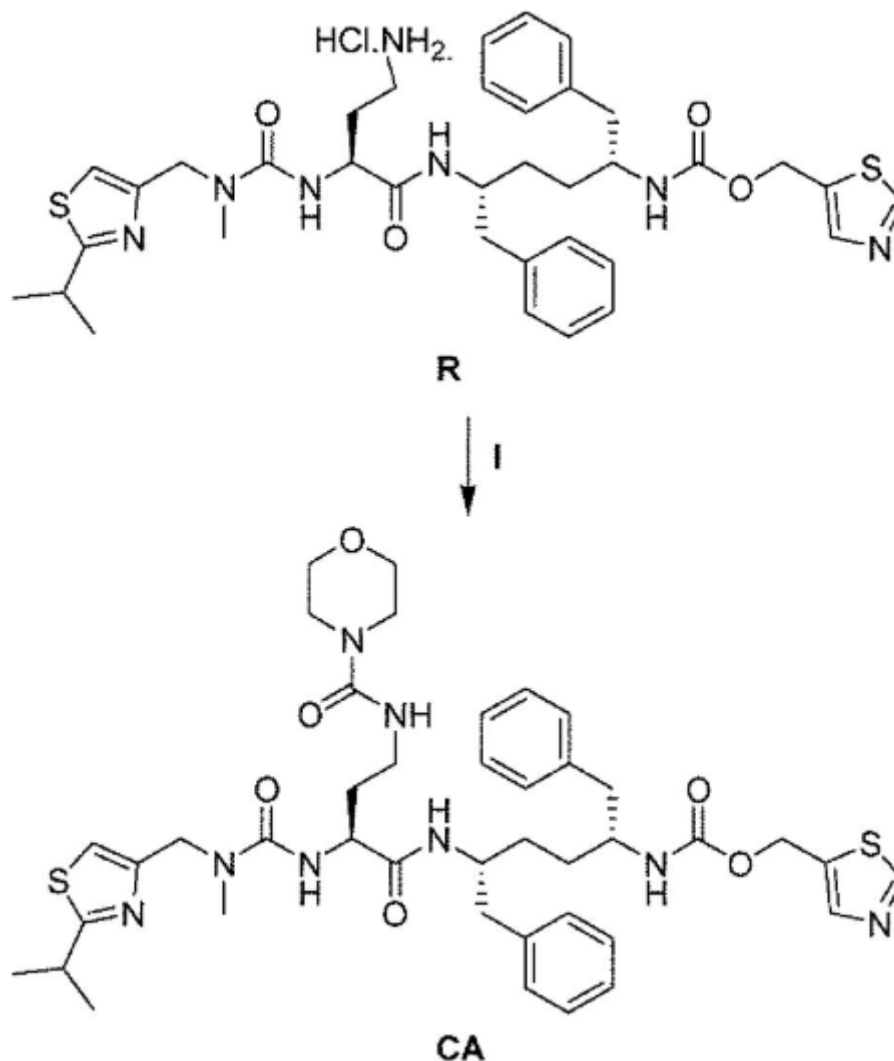
Ejemplo BZ

20 Se preparó el Ejemplo **BZ** de una manera similar al Ejemplo **BQ** utilizando el Ejemplo **BY** (0,095 mmol) para proporcionar 0,082 g (99 %) de la sal de HCl del ejemplo **BZ** como un sólido de color blanco amorfo m/z 734.2 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): 8,08 (s, 1H); 7,86 (br m, 3H); 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,25-7,00 (m, 11H); 6,32 (s a, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,99 (br m, 4H); 4,48 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,43 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,22 (hep, J = 7 Hz, 1H); 2,87 (s, 3H); 2,76-2,56 (m, 4H); 1,58-1,15 (m, 10H); 1,29 (d, J = 7 Hz, 6H).

25

Preparación del Ejemplo CA

Esquema 63



5

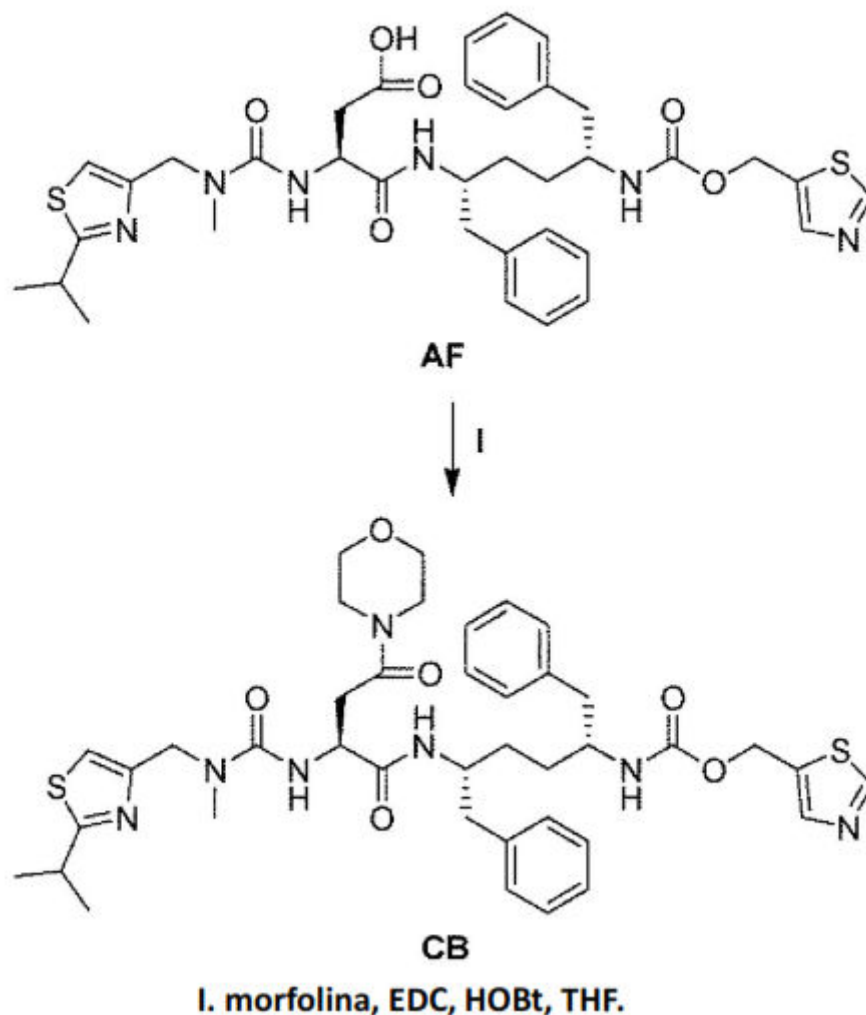
I. Cloruro de 4-morfolincarbonilo, DIPEA, DCM

Ejemplo CA

- 10 Se diluyó el Ejemplo R (0,11 mmol) en DCM (1 ml) y se trató con cloruro de 4-morfolinocarbonilo (0,13 mmol) y DIPEA (0,16 mmol). Después de 2 h, se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (0-20 % de MeOH/DCM) para dar como resultado 0,068 g (76 %) del Ejemplo **CA** como un sólido de color blanco amorfo m/z 819.1 (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,27-7,07 (m, 12H); 6,94 (s, 1H); 6,26 (s a, 1H); 5,73 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,28 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,22 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,50 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,44 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,17 (m, 1H); 3,98 (s a, 1H); 3,76 (br. s, 1H); 3,68 (s a, 1H); 3,60 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 3,32 (m, 4H); 2,97 (s, 3H); 2,87 (dd, J = 13, 5 Hz, 2H); 2,73, (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,60-1,20 (m, 6H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H).
- 15

Preparación del Compuesto CB

Esquema 64



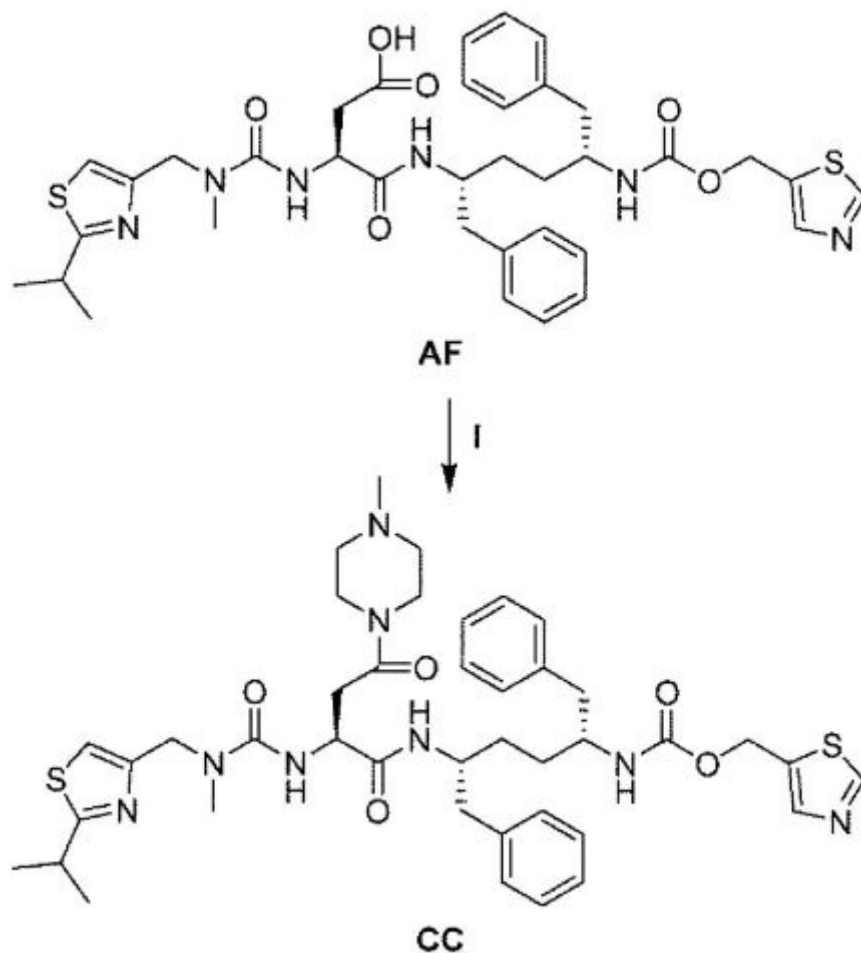
5

Ejemplo CB

El Ejemplo **AF** (0,15 mmol) se diluyó en THF (5 ml) y se trató con morfolina (0,61 mmol), HOBT (0,18 mmol) y finalmente EDC (0,18 mmol). Se dejó envejecer la mezcla de reacción durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y disolución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar 0,024 g (20 %) del Ejemplo **CB** como un sólido de color blanco amorfo. *m/z* 790.4 (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,81 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 10H); 6,96 (s, 1H); 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 5,36 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 5,27 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5,20 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,80-3,30 (m, 10H); 2,98 (s, 3H); 2,90-2,45 (m, 6H); 1,52 (m, 2H); 1,39 (d, *J* = 7 Hz, 6H); 1,32 (m, 2H).

Preparación del Compuesto CC

Esquema 65



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

5

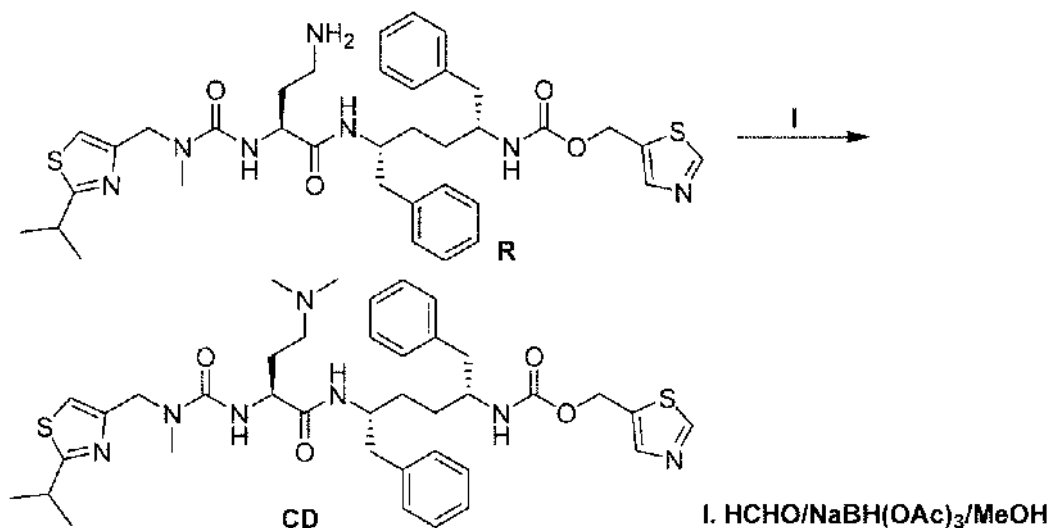
Ejemplo CC

Se preparó el Ejemplo **CC** de una manera similar al Ejemplo **CB** excepto que se hizo reaccionar N-metilpiperazina (0,16 mmol) con el Compuesto **AF** (0,10 mmol) en vez de morfolina y se añadió DIPEA (0,19 mmol) para producir 0,009 g (11 %) del Ejemplo **CC** como un sólido de color blanco amorfo m/z 803.4 (M+H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 11H); 6,91 (s, 1H); 6,78 (m, 2H); 5,27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,21 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,49 (AB d, J = 16 Hz, 4,44 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,90-3,40 (m, 4H); 3,27 (hep, J = 7 Hz, 1H); 3,10-2,90 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,30 (m, 11H); 1,60-1,25 (m, 6H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H).

15

Preparación del Ejemplo CD

Esquema 66

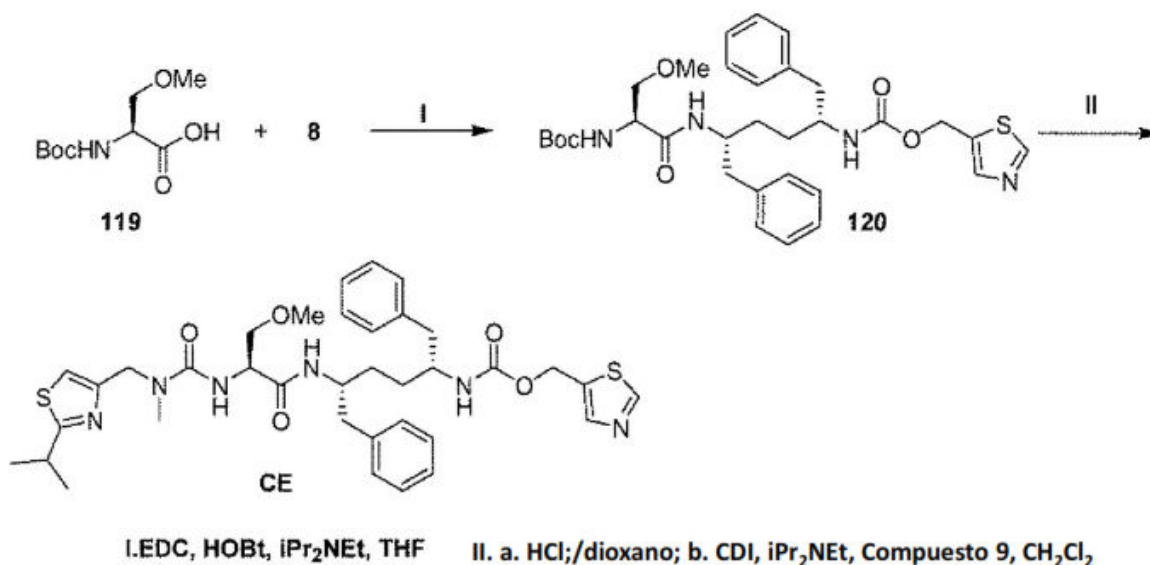


Ejemplo CD

A una disolución del Ejemplo R (30,5 mg, 0,043 mmol) en metanol (20 ml) se añadió formaldehído (1 ml, Se añadió formaldehído (37 % en H₂O). Tras agitar durante 10 minutos, se añadió NaBH(OAc)₃ (49 mg, 0,23 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 h. La reacción se vigiló con LC/MS. Cuando LC/MS indicó la ausencia del material de partida del Ejemplo R, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y se filtró a través de un tapón de algodón. A continuación se purificó el producto bruto a través de un CombiFlash (10 % de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 29,7 mg del ejemplo **CD** RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,12-7,22 (m, 10H); 6,85 (s, 1H); 5,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,23 (d_{AB}, 2H, J = 13,1 Hz); 4,49 (d_{AB}, 2H, J = 16,5 Hz); 4,29 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 13,5 Hz, 2,72 (m, 2H); 2,66 (dd, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 13,3 Hz, 2,47 (s a, 1H), 2,36 (s a, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,91 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,40 (d, 6H, J = 6,8 Hz). m/z 734 (M+H)⁺; 756 (M+Na)⁺;

Preparación del Ejemplo CE

Esquema 67



Compuesto 119

El compuesto **119** está comercialmente disponible de Aldrich, y se usó como se recibió.

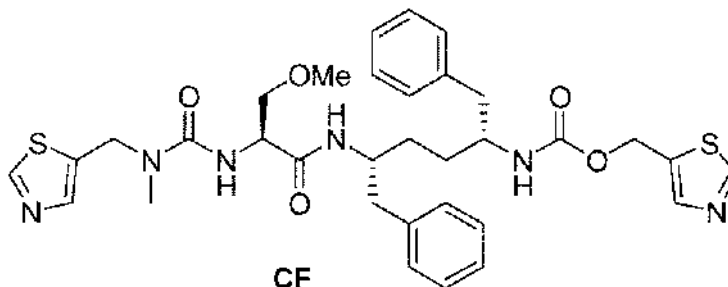
5 Compuesto 120

Una mezcla del Compuesto **119** (200 mg, 0,91 mmol), Se disolvió el Compuesto **8** (373,7 mg, 0,91 mmol), EDC (212 mg, 1,37 mmol), HOBT (160,3 mg, 1,19 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (794,7 μl , 4,56 mmol) en THF se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. A continuación se evaporó la mezcla hasta un volumen pequeño y se purificó mediante
10 CombiFlash (eluyó con 1 a 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones que contenían los compuestos diana se recogieron y se volvieron a purificar mediante CombiFlash (40-100 % de EtOAc/hexanos) para dar 449 mg del Compuesto **120** como un aceite. (m/z 611,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

Ejemplo CE

15 Se disolvió el Compuesto **120** (449 mg, 0,74 mmol) se combinó con HCl-dioxano (3 ml). La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad y se liofilizó para proporcionar 373,6 mg de un sólido de color blanco.

A una disolución del compuesto de color blanco anterior (52,5 mg, 0,096 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió el
20 Compuesto **9** (19,8 mg, 0,096 mmol), CDI (15,6 mg, 0,096 mmol) seguido por $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (33,4 μl , 0,192 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h antes de que se evaporara hasta sequedad. A la mezcla se añadió CH_2Cl_2 , a continuación se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó con CombiFlash. Las fracciones con el Ejemplo **CE** se recogieron y se volvieron a purificar en la TLC para dar 15,1 mg del Ejemplo **CE**. RMN
25 ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,09-7,27 (m, 10H), 6,94 (s, 1H); 6,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 5,23 (s, 2H); 5,17 (s, 1H); 4,43 (d_{AB} , 2H, $J = 16,5$ Hz); 4,29 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,76 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,25 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,65-2,82 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (d, 5H, $J = 6,9$ Hz). m/z 707 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 729 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

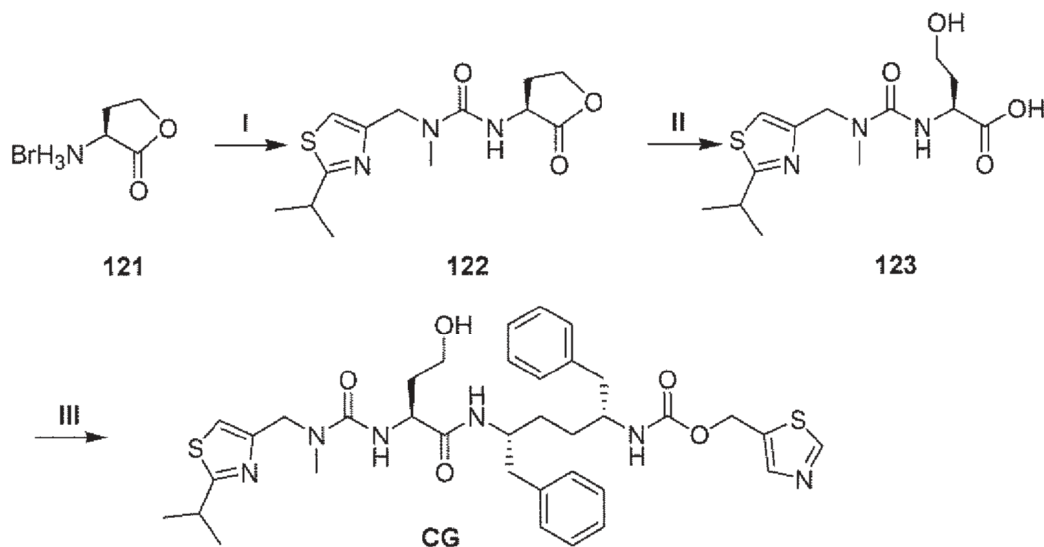
Preparación del Ejemplo CF30 **Esquema 68**Ejemplo CF

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

40

Preparación del Compuesto CG

Esquema 69



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

Compuesto 121

El compuesto **121** está comercialmente disponible de Aldrich, y se usó como se recibió.

Compuesto 122

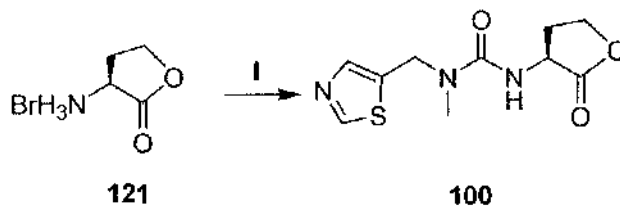
A una suspensión del Compuesto **121** (2,05 g, 11,3 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió iPr₂NEt (5,87 ml, 33,9 mmol) seguido de TFA (1,86 g, 11,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, a continuación se añadió el Compuesto **9** (2,33g, 11,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otras 10 h antes de que se evaporara hasta sequedad. La mezcla se volvió a disolver en CH₂Cl₂ y se eliminó el sólido mediante filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante CombiFlash (eluido con 20-80 % de EtOAc/hexanos) para dar 3,2 g del Compuesto **207** como un aceite de color amarillo pálido. *m/z* 298,0 (M+H)⁺.

Compuesto 123

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

Ejemplo CG

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

Preparación del Compuesto 100**Esquema 70**

5

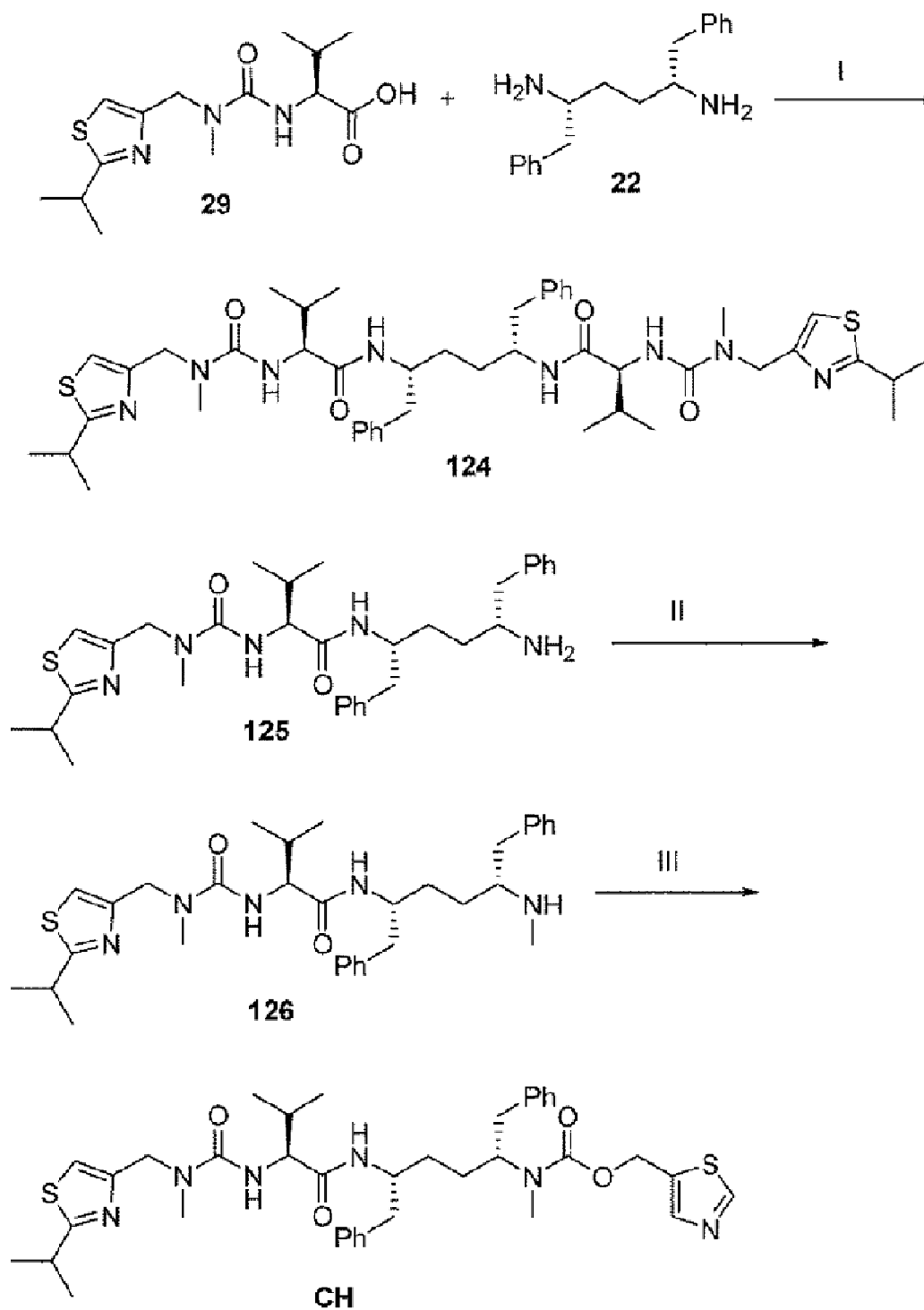
I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

Se preparó el Compuesto **100** (341 mg) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **122**, excepto que se usó el Compuesto **9** en vez del Compuesto **68**.

10

Preparación del Ejemplo CH

Esquema 71



I. EDCI/HOBt/*i*Pr₂NEt/THF; II. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN;
 III. Comp. 16/*i*Pr₂NEt/CH₃CN

A una disolución del Compuesto **29** (135 mg, 0,43 mmol) y del Compuesto **22** (116 mg, 0,43 mmol) en THF (1 ml) se añadieron HOBt (70 mg, 0,52 mmol), EDC (94 μ l, 0,52 mmol), y diisopropiletilamina (150 μ L, 0,83 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. La purificación mediante HPLC inversa proporcionó el Compuesto **124** (70 mg) y el Compuesto **125** (120 mg). Compuesto **124**: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,2-7,1 (10 H, m), 7,0 (2 H, s), 6,45 (2 H, m), 6,15 (2 H, m), 4,45 (4 H, s), 4,1 (2 H, m), 3,96 (2 H, m), 3,3 (2 H, m), 2,98 (6 H, s), 2,7 (4 H, m), 2,1 (2 H, m), 1,6-1,3 (16 H, m), 0,90 (12 H, m). m/z 859,3 (M+H)⁺; Compuesto **125**: m/z 564,3 (M+H)⁺

Compuesto 126

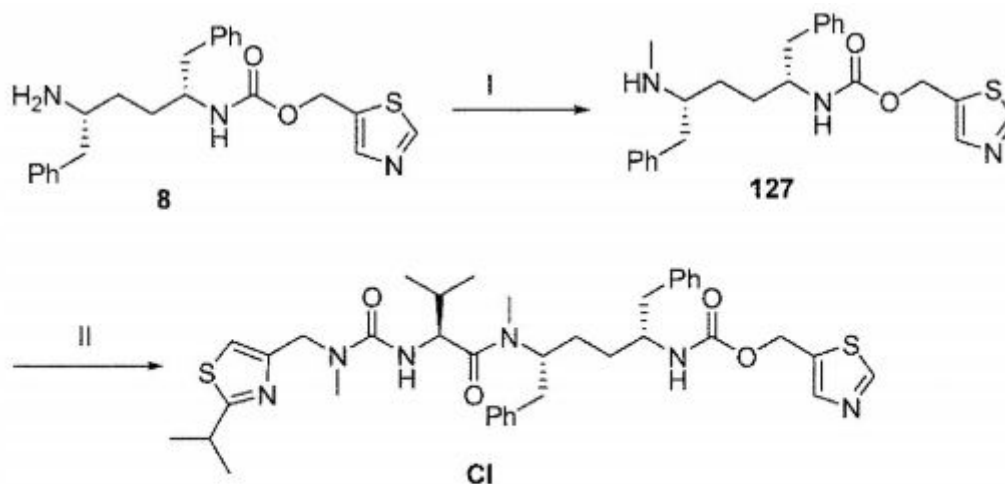
A una disolución del Compuesto **125** (120 mg, 0,21 mmol) en CH_3CN (1 m) se añadió una disolución de formaldehído al 37 % (17 μ l, 0,23 mmol), seguido por HOAc (24 μ l, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas más y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de Na_2CO_3 , agua, y salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . La concentración proporcionó el Compuesto **126**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z 578,3 (M+H)⁺

Ejemplo CH

Se preparó el Ejemplo **CH** (26 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo L, excepto que se usó el Compuesto **126** en vez del Compuesto **22**. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,91 (1 H, m), 7,82 (1 H, m), 7,2-7,0 (11 H, m), 6,4 (1 H, m), 6,2 (1 H, m), 5,23-5,05 (2 H, m), 4,44 (2 H, s), 4,44 (1 H, m), 4,2 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,32 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,8-2,5 (7 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,7-1,2 (10 H, m), 0,88 (6 H, m). m/z 719,3 (M+H)⁺

Preparación del Ejemplo CI

Esquema 72



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

Compuesto 127

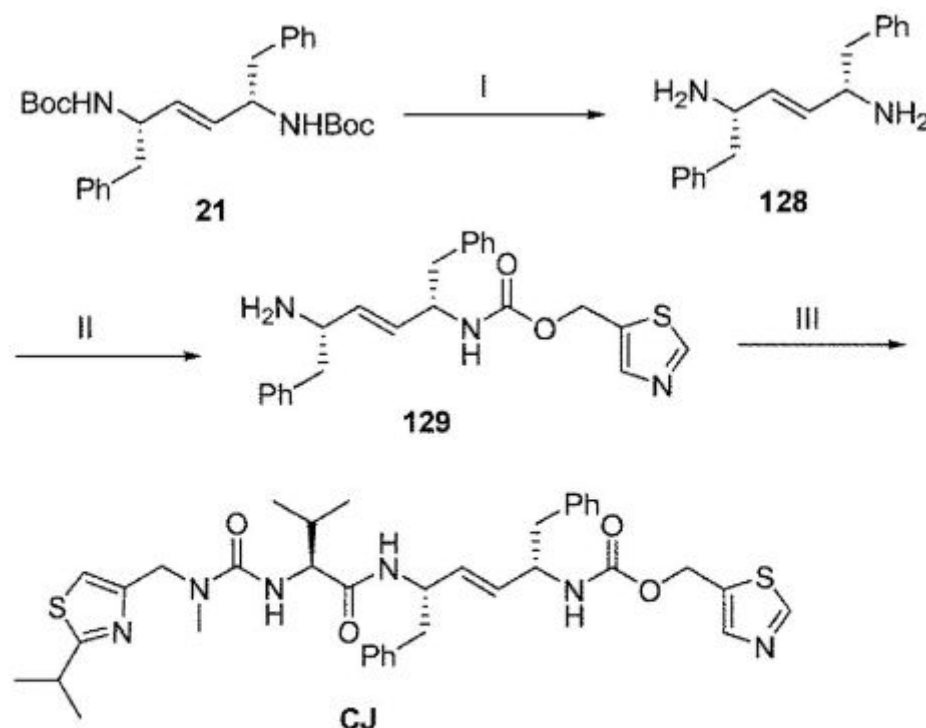
Se preparó el Compuesto **127** (110 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **126**, excepto que se usó el Compuesto **8** en vez del Compuesto **125**. m/z 424,4 (M+H)⁺

Ejemplo CI

Se preparó el Ejemplo **CI** (7 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usaron el Compuesto **127** y **29** en vez de los Compuestos **8** y **7**, RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,0 (1 H, s), 8,92 (1 H, s), 7,4-7,0 (11 H, m), 5,25 (2 H, m), 4,6-4,0 (5 H, m), 3,4 (1 H, m), 3,1-2,6 (10 H, m), 1,9 (1 H, m), 1,8 (10 H, m), 0,9 (6 H, m); m/z 719,2 (M+H)⁺

Preparación del Compuesto CJ

Esquema 73



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

5

Compuesto 128

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

Compuesto 129

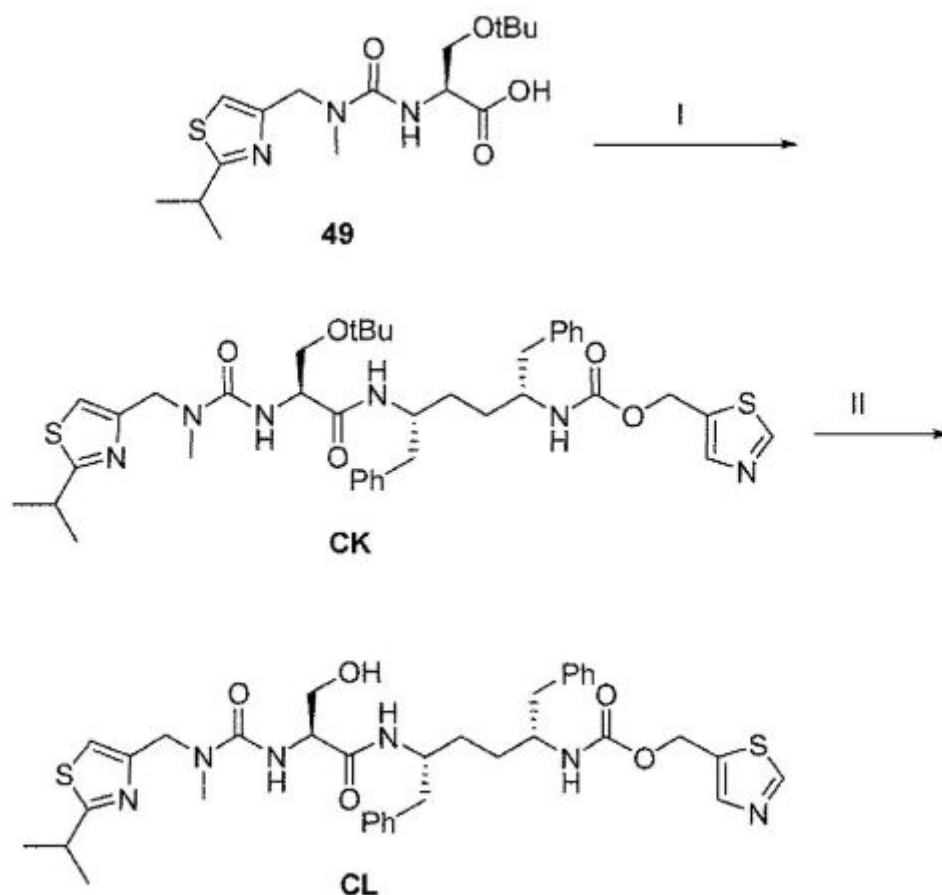
El Compuesto **129d** se preparó siguiendo el procedimiento del Compuesto **8**, excepto que se usó el Compuesto **128** en vez del Compuesto **22**. m/z 408,10 (M+H)⁺

Ejemplo CJ

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

Preparación de los Compuestos CK y CL

Esquema 74



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

5

Ejemplo CK

Se preparó el Ejemplo **CK** (88 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto **49** en vez del Compuesto **7**. m/z 749,2 (M+H)⁺

10

Ejemplo CL

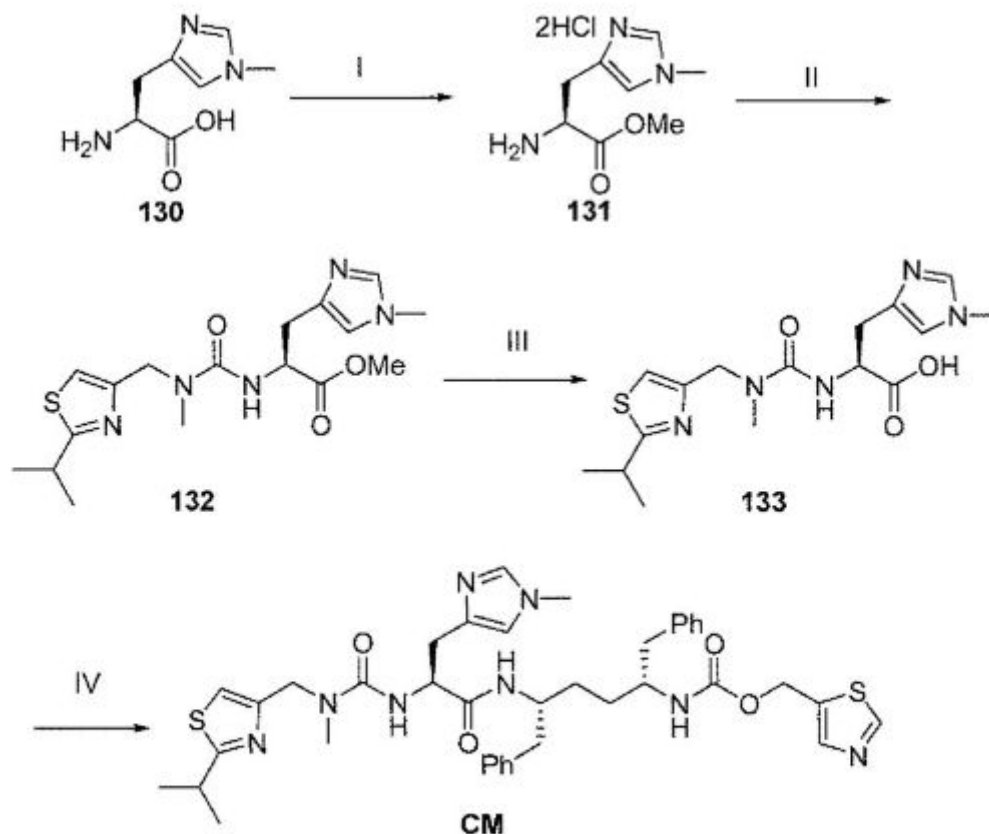
Una mezcla del Compuesto **CK** (85 mg) y TFA (5 ml) se agitó durante 3 horas. Se evaporó el TFA en exceso y la mezcla se secó a vacío elevado. La mezcla se disolvió en THF (5 ml), y se añadió una disolución de hidróxido de sodio 1,0 N hasta que el pH fue 11. La disolución se agitó durante 10 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc) proporcionó el Ejemplo **CL** (66 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,81 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,30-6,96 (11 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,90 (1 H, m), 4,45 (1 H, m), 4,35-4,0 (4 H, m), 3,8 (1 H, m), 3,6 (1 H, m), 3,21 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,0-1,4 (4 H, m), 1,25 (6H, m). m/z 693,2 (M+H)⁺

15

20

Preparación del Ejemplo CM

Esquema 75



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

5

Compuesto 130

El compuesto **130** está comercialmente disponible de (TCI), y se usó como se recibió.

10

Compuesto 131

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

15

Compuesto 132

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

20

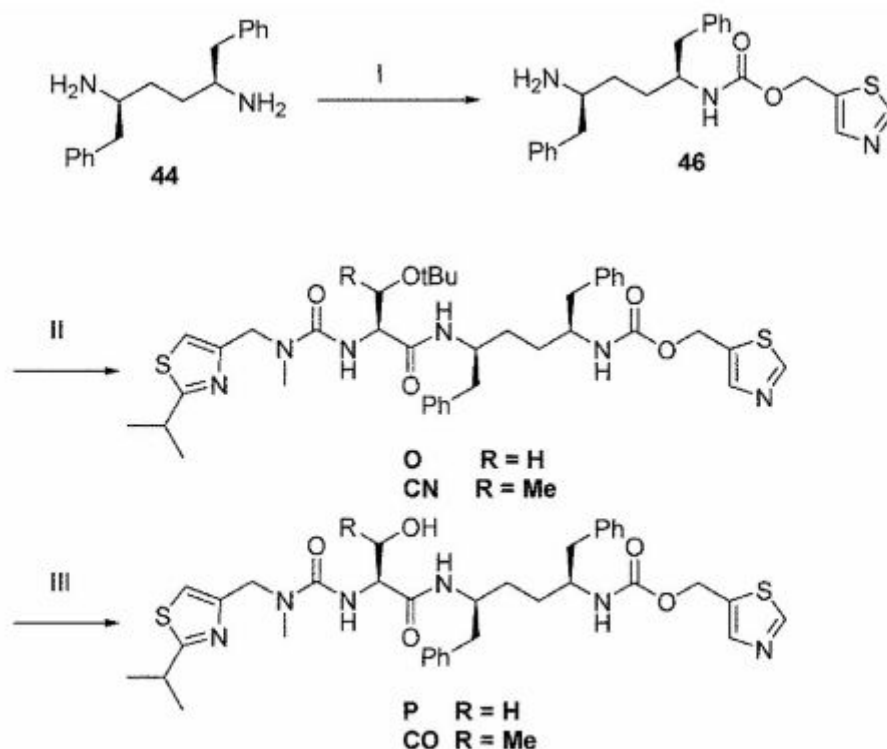
Compuesto 133

El Compuesto **133** se preparó siguiendo el procedimiento del Compuesto **67**, excepto que se usó el Compuesto **132** en vez del Compuesto **66**. m/z 364,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

25

Ejemplo CM

Se preparó el Ejemplo **CM** (600 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto **133** en vez del Compuesto **7**. RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,18 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,6 (1 H, m), 7,3-7,0 (11 H, m), 5,22 (2 H, m), 4,70 (1 H, m), 4,50 (2 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,86 (3 H, s), 3,80 (2 H, m), 3,55 (1 H, m), 3,10 (1 H, m), 2,90 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,45 (10 H, m); m/z 757,3 (M+H),
Preparación de los Ejemplos O, P, CN, y CO

Esquema 76

I. Comp. 16/iPr₂NEt; II. Comp. 13d o Comp. 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Ejemplo O:

Se preparó el Ejemplo **O** (17 mg) siguiendo el procedimiento para el Ejemplo C, excepto que se usaron los Compuestos **46** y **49** en vez de los Compuestos **8** y **7**, m/z 749,3 (M+H)+

Ejemplo CN

Se preparó el Ejemplo **CN** (22 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usaron los Compuestos **46** y **49** en vez de los Compuestos **8** y **7**, m/z 763,2 (M+H)+

Ejemplo P

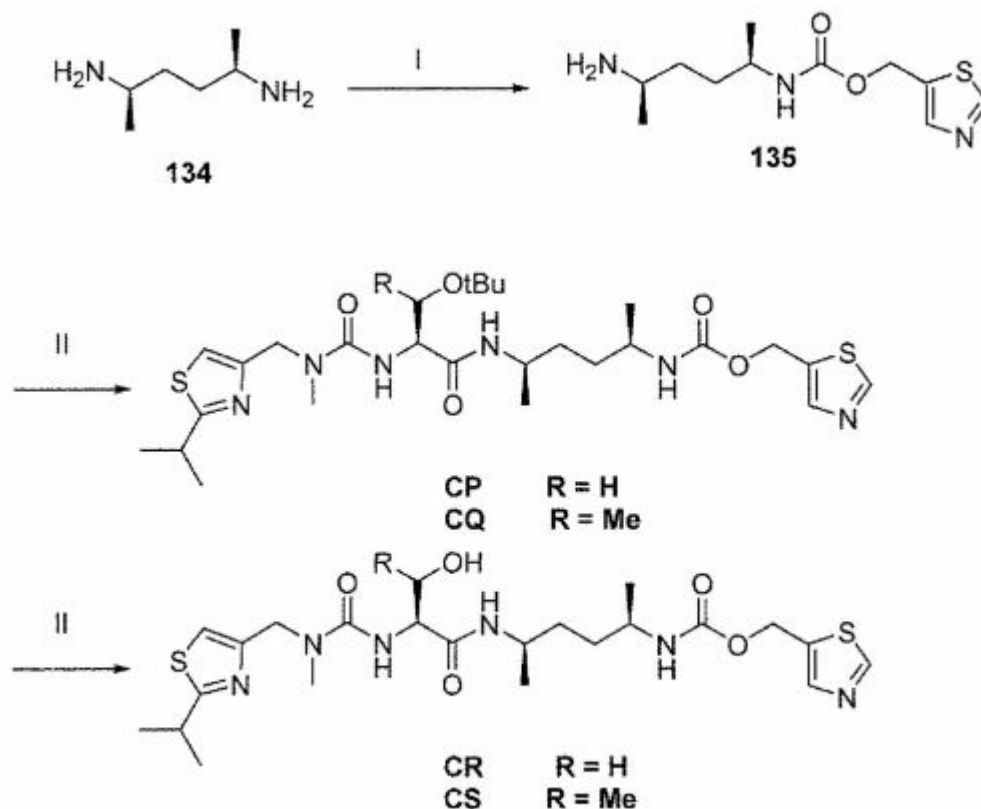
Se preparó el Ejemplo **P** (12 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **CL**, excepto que se usó el Ejemplo **O** en vez del Ejemplo **CK**. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,76 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,25-6,9 (11 H, m), 6,51 (1 H, m), 5,42 (1 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,42 (2 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,9-2,5 (4 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m); m/z: 693,2 (M+H)+.

Compuesto CO

Se preparó el Ejemplo **CO** (13 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **CL**, excepto que se usó el Ejemplo **CN** en vez del Ejemplo **CK**. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,85 (1 H, m), 7,88 (1 H, m), 7,3-7,0 (11 H, m), 6,55 (1 H, m), 6,24 (1 H, m), 5,45 (1 H, m), 5,23 (2 H, m), 4,6 (2 H, m), 4,2 (1 H, m), 4,0 (2 H, m), 3,7 (1 H, m), 3,5 (1 H, m), 3,02 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,6-1,0 (13 H, m); m/z: 707,3 (M+H)+.

Preparación de los Ejemplos CP-CS

Esquema 77



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

5

Compuesto 134

El Compuesto **134** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto **76**, excepto que se usó el CBZ-D-alaninol en vez de CBZ-L-alaninol.

10

Compuesto 135

Se preparó el Compuesto **135** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **8**, excepto que se usó el Compuesto **134** en vez del Compuesto **22**.

15

Ejemplo CP

Se preparó el Ejemplo **CP** (12 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usaron los Compuestos 135 y 49 en vez de los Compuestos 8 y 7, m/z 597,2 ($M+H$)⁺

20

Ejemplo CQ

Se preparó el Ejemplo **CQ** (11 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usaron los Compuestos 135 y 13d en vez de los Compuestos 8 y 7, m/z 611,2 ($M+H$)⁺

25

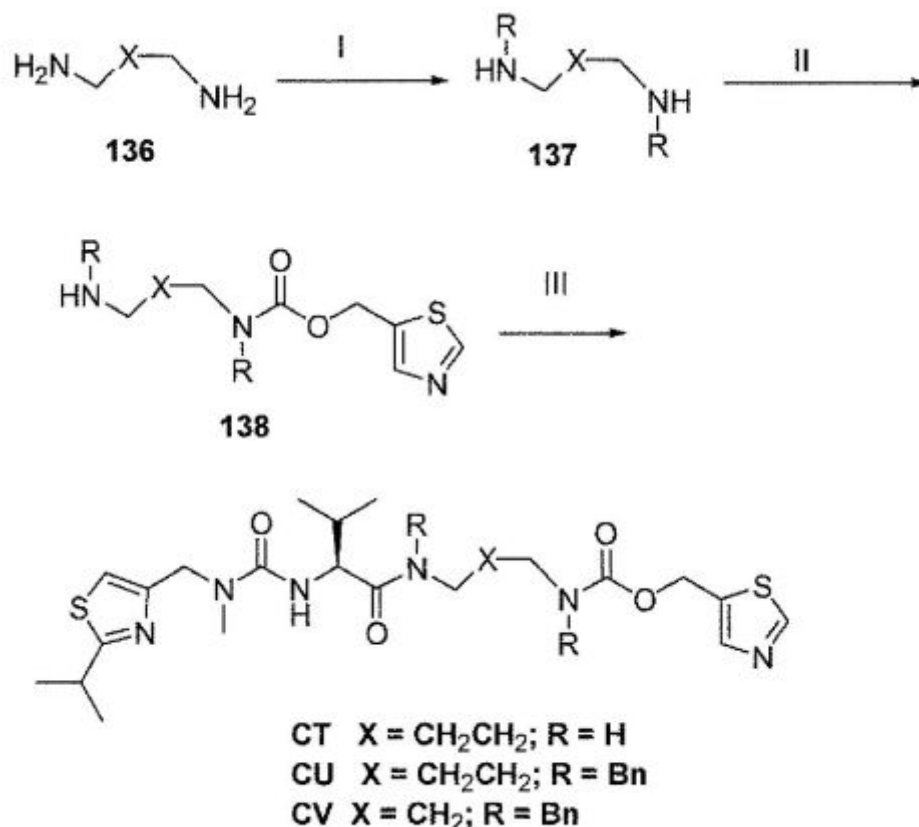
Ejemplo CR

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

30

Ejemplo CS

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

Preparación de los Ejemplos CT-CV**Esquema 78**

I. PhCHO/NaBH₄; II. Comp 16/iPr₂NEt; III. Comp 13d/EDC/HOBt;

Compuesto 136

Los compuestos 136a-c están comercialmente disponibles (Sigma-Aldrich).

Compuesto 137

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

Compuesto 138

Se preparó el Compuesto **138** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **8**, excepto que se usó el Compuesto **137** en vez del Compuesto **22**.

Ejemplo CT

Se preparó el Ejemplo **CT** (70 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se

usaron los Compuestos 29 y 138a en vez de los Compuestos 7 y 8, RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,79 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 6,49 (1 H, m), 6,15 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,20 (1 H, m), 4,44 (2 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,25 (5 H, m), 3,0 (3 H, s), 2,24 (1 H, m), 1,8-1,45 (4 H, m), 1,38 (6 H, m), 0,97 (6 H, m); m/z: 525,2 (M+H)+.

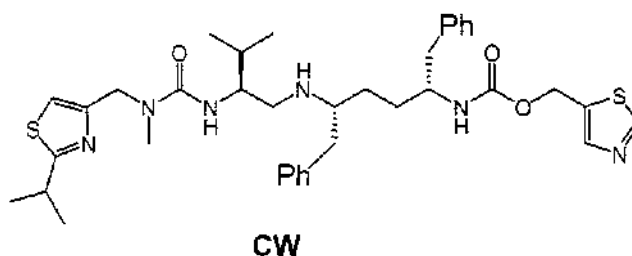
5 Ejemplo CU

Se preparó el Ejemplo **CU** (140 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usaron los Compuestos 29 y 138b en vez de los Compuestos 7 y 8. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,78 (1 H, s), 7,85 (1 H, m), 7,4-7,05 (10 H, m), 6,93 (1 H, s), 5,90 (1 H, m), 5,35 (2 H, s), 4,9-4,6 (2 H, m), 4,6-4,4 (4 H, m), 4,2 (1 H, m), 3,4-3,05 (5 H, m), 3,0 (3 H, s), 2,0 (1 H, m), 1,8-1,3 (10 H, m), 0,90 (6 H, m); m/z: 705,2 (M+H)+.

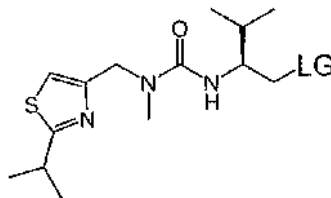
Ejemplo CV

Se preparó el Ejemplo **CV** (145 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usaron los Compuestos 29 y 138c en vez de los Compuestos 7 y 8. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,76 (1 H, m), 7,86 (1 H, m), 7,4-7,02 (10 H, m), 6,97 (1 H, m), 5,75 (1 H, m), 5,38 (2 H, m), 4,95-4,3 (6 H, m), 4,15 (1 H, m), 3,4-3,0 (5 H, m), 3,0 (3 H, s), 2,2-1,6 (3 H, m), 1,4 (6 H, m), 0,88 (6 H, m); m/z: 691,2 (M+H)+.

Preparación del Ejemplo CW



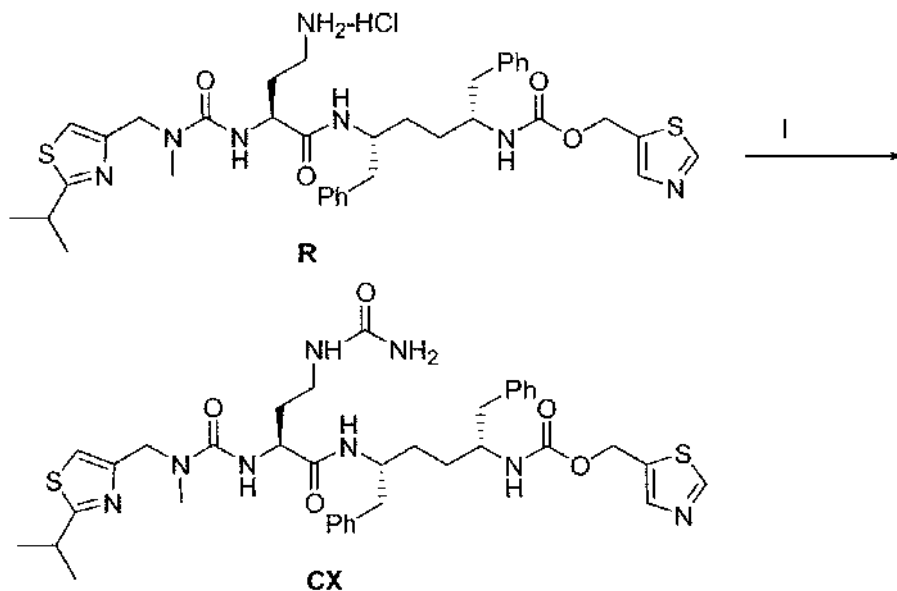
Podría prepararse el Ejemplo **CW**, haciendo reaccionar, por ejemplo, el Compuesto **8** con un compuesto que tiene la siguiente estructura:



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

Preparación del Ejemplo CX

Esquema 79

I. a. TMSNCO/ i Pr₂NEt/THF; b. MeOH

Ejemplo R

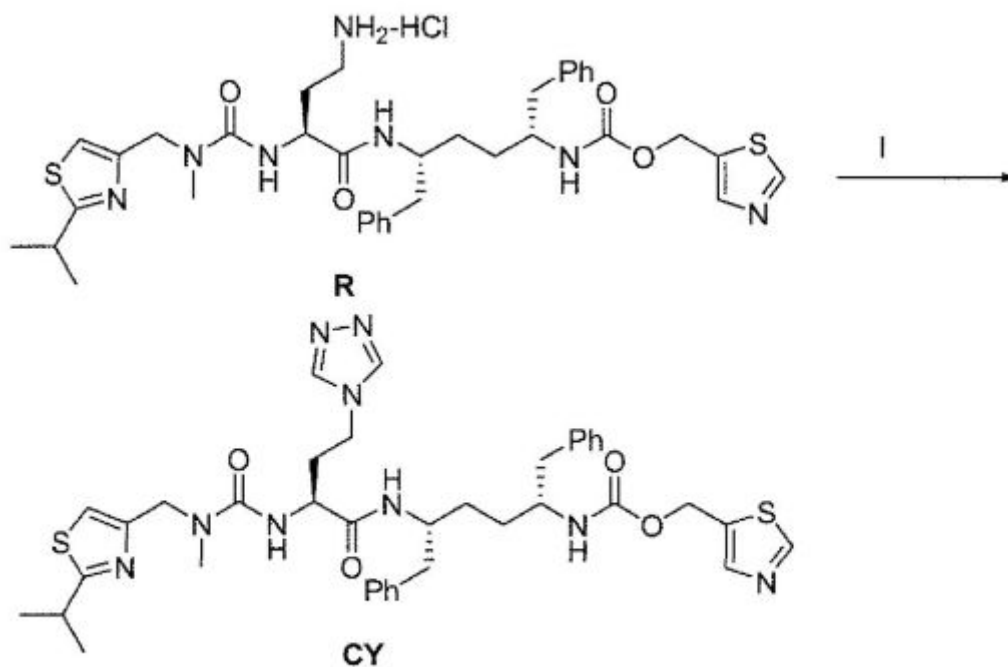
Se sintetizó el Ejemplo R (sal de clorhidrato) siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2008/010921 A2 (incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines) o como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo CX

A una suspensión del Ejemplo R (sal de clorhidrato) (150 mg, 0.2 mmol) en THF (2 ml) se añadió diisopropil- etilamina (70 • 1, 0.4 mmol). la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una disolución transparente. A esta disolución se añadió isocianato de trimetilsililo (30 • 1, 0.22 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 12 horas. se eliminó el disolvente y la mezcla se evaporó simultáneamente dos veces con 5 ml de MeOH. La purificación con cromatografía en capa fina preparativa (TLC preparativa) proporcionó el Ejemplo **CX** (86 mg). m/z: 749,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,19 (s, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,30-2,90 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 1,79 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,38 (d, 6H, J=7 Hz,

Preparación del Ejemplo CY

Esquema 80

I. diformilhidrazina/ piridina/ Et_3N /TMSCl/100 C

5

Ejemplo CY

A una disolución del Ejemplo R (sal de clorhidrato) (269 mg, 0,36 mmol) en piridina (35 ml) se añadió CDI diformilhidrazina (95 mg, 1,1 mmol), seguido por clorotrimetilsilano (2,7 ml) y trietilamina (0,34 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 14 horas, y se eliminaron los disolventes. La mezcla se inactivó rápidamente con agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar un sólido de color blanco. La purificación mediante HPLC y TLC preparativa (5 % de MeOH en diclorometano) proporcionó el Ejemplo **CY** (5 mg).

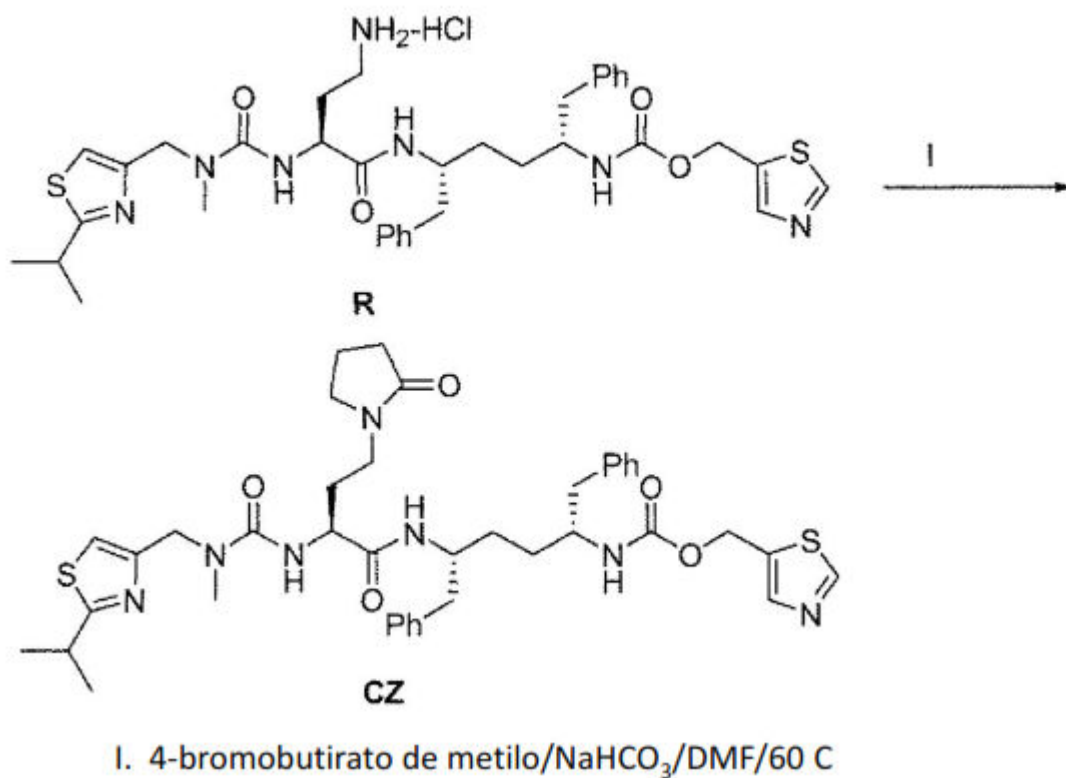
10

m/z: 758,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 8,50 (s, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,21 (s, 2H); 4,54 (m, 2H); 4,11 (m, 4H); 3,76 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,69 (m, 4H); 2,04 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

15

Preparación del Ejemplo CZ

Esquema 81



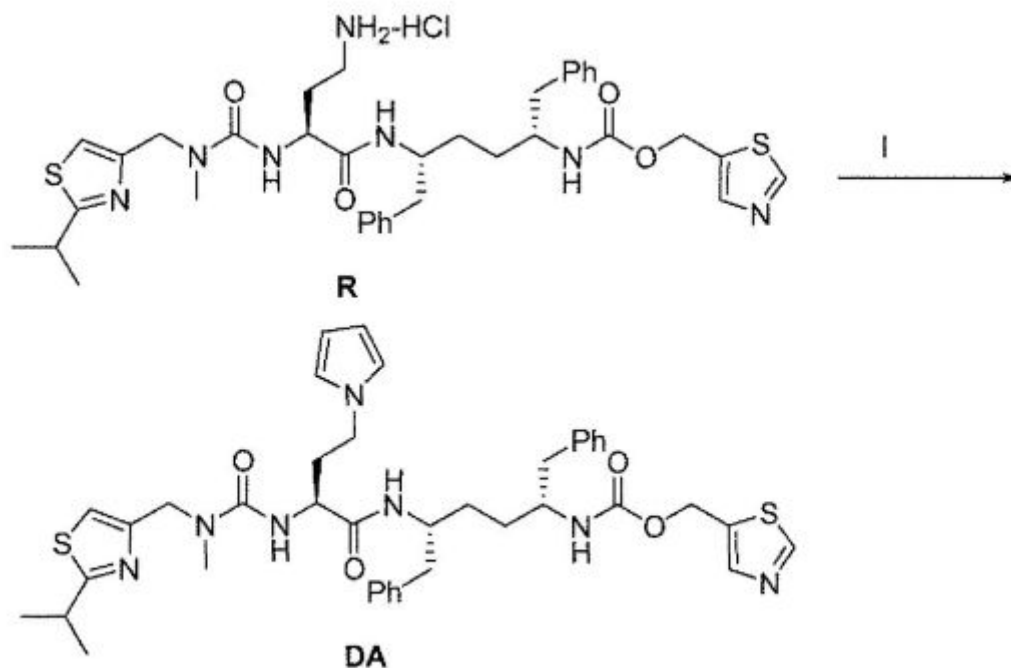
5

Ejemplo CZ

- 10 A una suspensión del Ejemplo R (sal de clorhidrato) (200 mg, 0,27 mmol) y bicarbonato de sodio (92 mg, 1,1 mmol) en DMF (2 ml) se añadió una disolución de 4-bromobutirato de metilo (74 μ l, 0,54 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 65 °C durante 20 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se inactivó rápidamente con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, dos veces con una disolución de carbonato de sodio, y una vez con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . La concentración seguida por purificación usando HPLC proporcionó el Ejemplo **CZ** como un sólido de color blanco (23 mg). m/z : 774,3 ($M+H$)⁺. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,55 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 3,90-3,60 (m, 1H); 3,55-3,10 (m, 5H); 2,98 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 2,37 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).
- 15

Preparación del Ejemplo DA

Esquema 82



I. 2,5-dimetoxi THF/NaOAc/HOAc/125 C

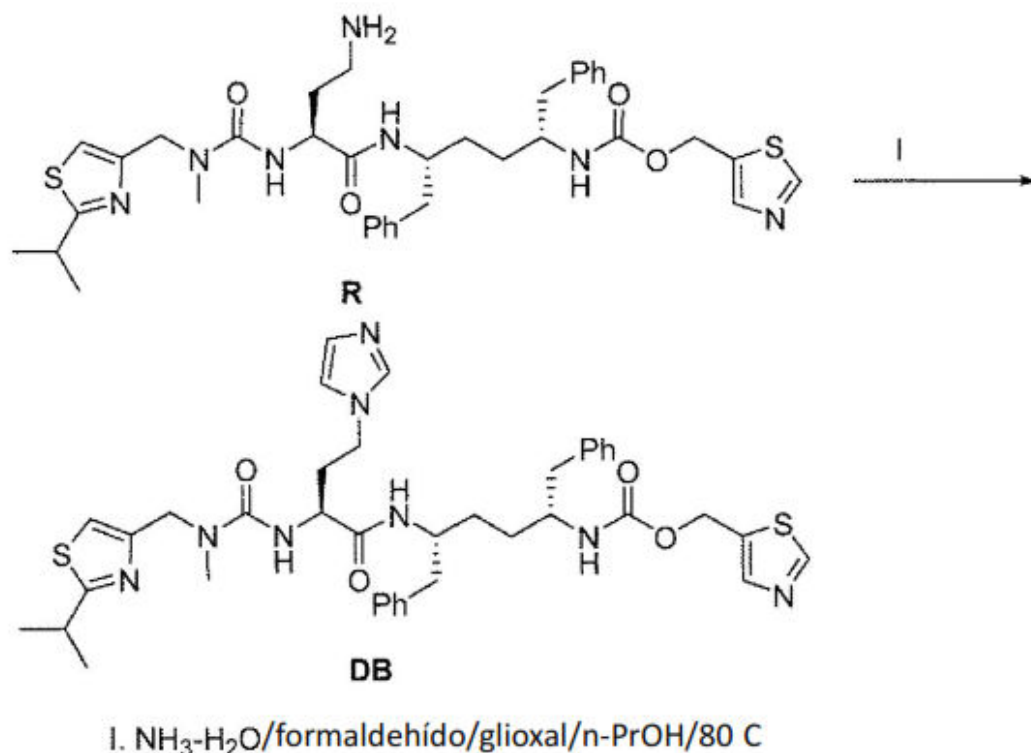
5

Ejemplo DA

A una suspensión del Ejemplo R (sal de clorhidrato) (250 mg, 0,34 mmol) en ácido acético (0,73 ml) se añadió acetato de sodio (153 mg 1,9 mmol), seguido por 2,5-dimetoxi THF (44 μ l, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C durante 90 minutos, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se inactivó rápidamente con una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO₃, agua, y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La concentración y la purificación mediante HPLC proporcionaron un sólido de color blanco, que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa para dar el Ejemplo DA (25 mg). m/z: 756,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,62 (s, 2H); 6,02 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20-3,95 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,01 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación del Ejemplo DB

Esquema 83



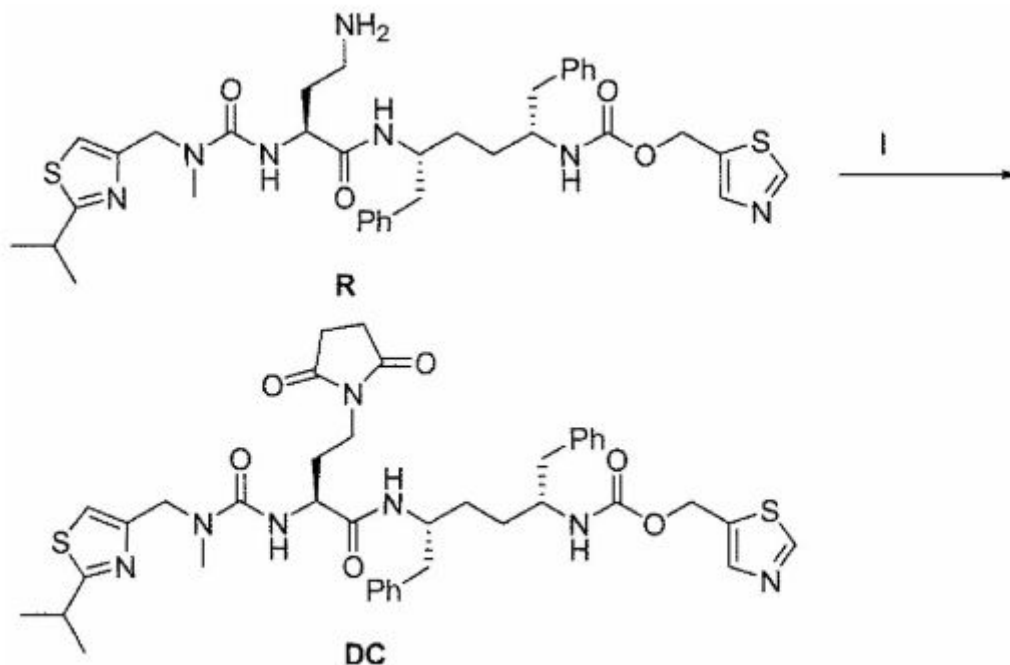
5

Ejemplo DB

Se añadió el Ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en propanol (1,9 ml) se añadió una disolución acuosa de amoníaco (39 mg, 0,34 mmol, 28-30 %). La mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla anterior se añadió una disolución de glioxal (53 mg, 0,37 mmol, 40% en peso) y formaldehído (30 mg, 0,37 mmol, 37 % en peso) en propanol (3,7 ml) gota a gota. La mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . La concentración de la capa orgánica y la purificación mediante HPLC proporcionó el Ejemplo **DB** como un polvo de color blanco (101 mg). m/z : 757,3 (M+H)⁺. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 12H); 6,96 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,53 (m, 2H); 4,20-3,90 (m, 4H); 3,76 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,02 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación del Ejemplo DC**Esquema 84**

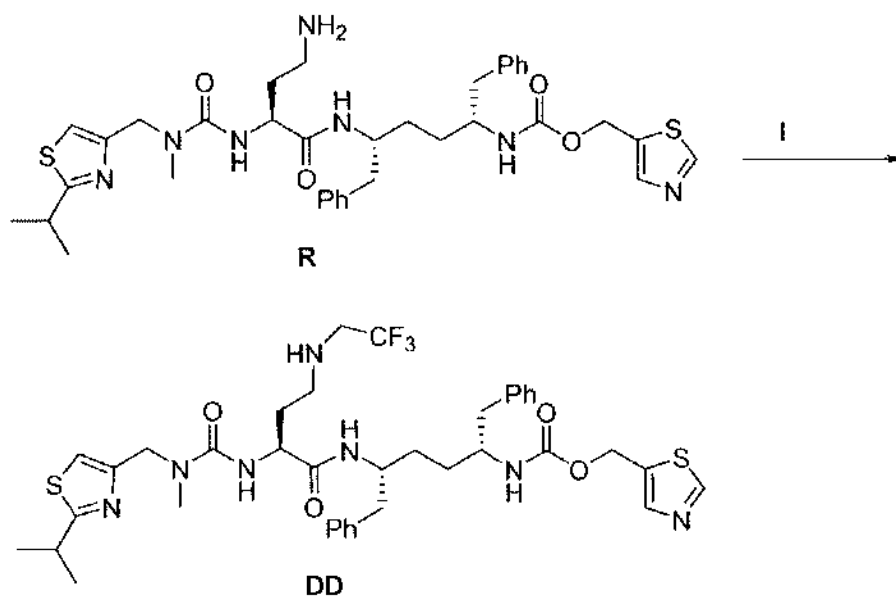
5

I. a. anhídrido succínico/ CH_2Cl_2 ; b. $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NaOAc}$ Ejemplo DC

- 10 A una disolución del Ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió anhídrido succínico (41 mg, 0,41 mmol). La mezcla se calentó a 45°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó y un sólido de color blanco se secó a vacío elevado. a esta disolución se añadió acetato de sodio (10 mg, 0,12 mmol), seguido por anhídrido acético (1,5 ml). La mezcla se calentó a 85°C durante 1 hora, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con agua, disolución saturada de NaHCO_3 , agua, y salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . La concentración proporcionó el Compuesto **DC** (190 mg). m/z : 788,2 (M+H)⁺. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,70-4,40 (m, 2H); 4,20-3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,67 (m, 8H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación del Ejemplo DD

Esquema 85

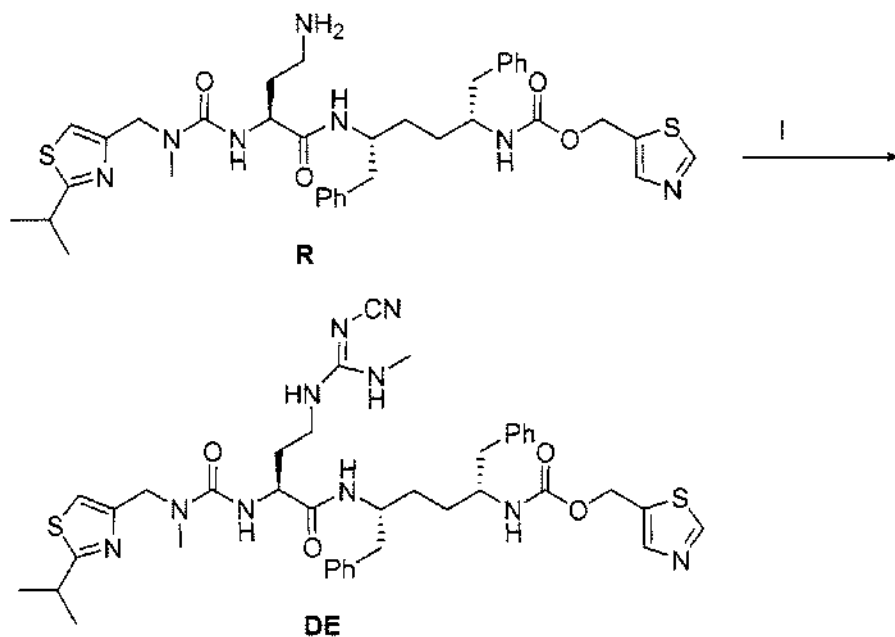
I. $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CCl}_3/\text{NaHCO}_3/\text{DMF}$

Ejemplo DD

A una disolución del Ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) se añadió de carbonato sódico (100 mg), seguido por triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (112 μl , 0,68 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con una disolución saturada de carbonato, una vez con agua, y una vez con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (9% de MeOH en diclorometano) proporcionó el Ejemplo DD. m/z : 788,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, $J=9$ Hz); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,85 (d, 1H, $J=9$ Hz); 5,20 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,31 (m, 2H); 3,12 (c, 2H, $J=10$ Hz); 2,95 (m, 3H); 3,80-2,50 (m, 6H); 1,77 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H). RMN ^{19}F (CD_3OD) -73,28 (t, 1H, $J = 10$ Hz).

Preparación del Ejemplo DE

Esquema 86



5

I. a. $(\text{MeS})_2\text{C}=\text{NCN}/\text{EtOH}$; b. $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$

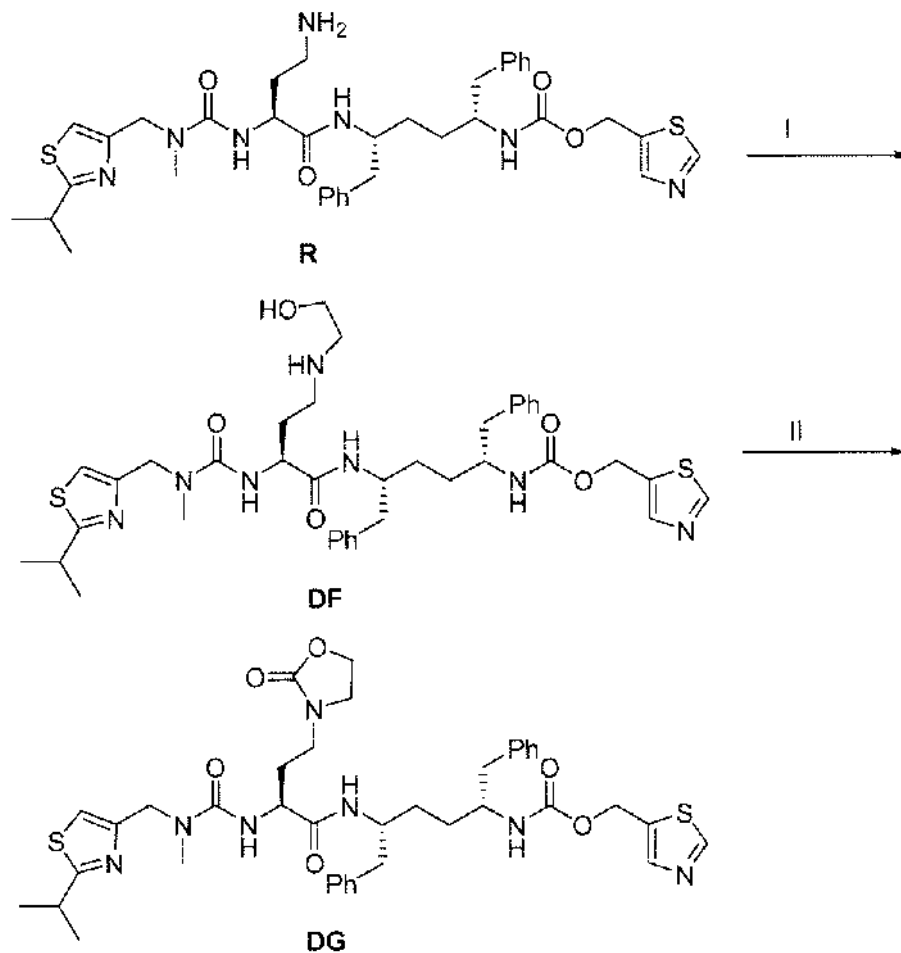
Ejemplo DE

A una disolución transparente de N-cianoditiioiminocarbonato de dimetilo (50 mg, 0,34 mmol) en etanol (0,5 ml) se añadió lentamente una disolución del Ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en etanol (2, 5 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas. A la mezcla anterior se añadió una disolución de metilamina en EtOH (1,6 ml, 33% en peso). La mezcla se agitó durante 6 horas, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante HPLC proporcionó el Ejemplo **DE** (92 mg). m/z : 787,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN^1H (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,21 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,16 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 2,715 (m, 4H); 1,84 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,65-1,20 (m, 10H).

15

Preparación de los Ejemplos DF-DG

Esquema 87



5

I. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/70^\circ\text{C}$; II. $\text{CDI}/\text{DMAP}/\text{THF}/70^\circ\text{C}$ Ejemplo DF

10 A una disolución del Ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en DMF (1 ml) se añadió de carbonato sódico (72 mg, 0,68 mmol), seguido por una disolución de 2-bromoetanol (24 μl , 0,34 mmol) en DMF (0,4 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. La concentración a vacío elevado proporcionó el Ejemplos **DF**. m/z : 750,2

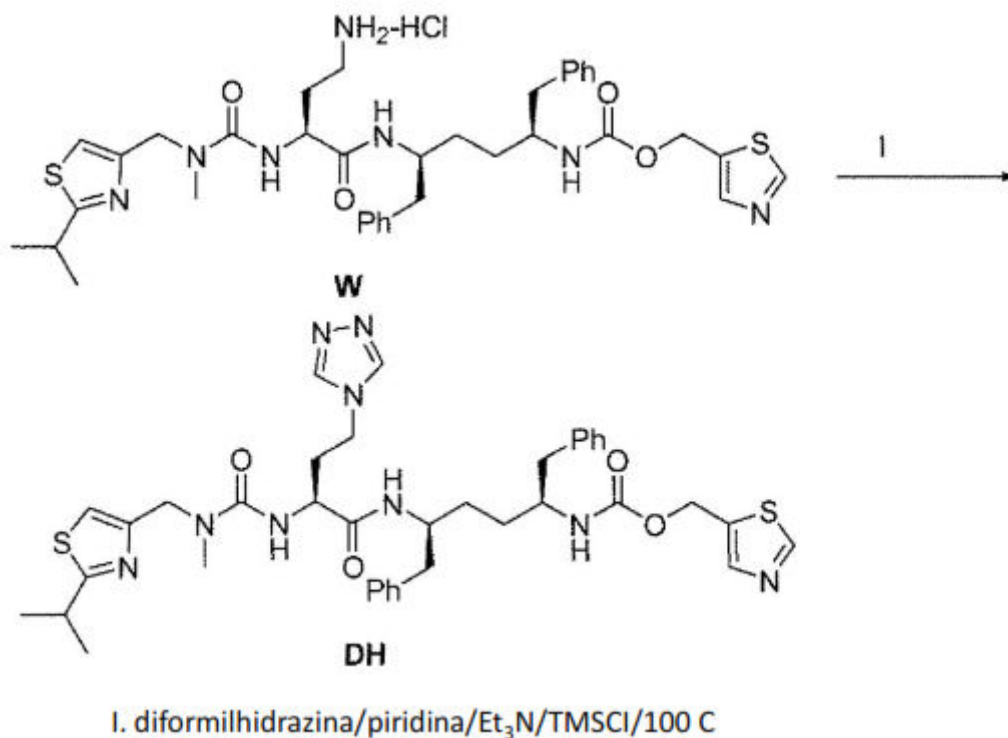
Ejemplo DG

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

20

Preparación del Ejemplo DH

Esquema 88



5

Ejemplo W

El Ejemplo W se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2, y como se ha descrito anteriormente en el **Esquema 25**.

10

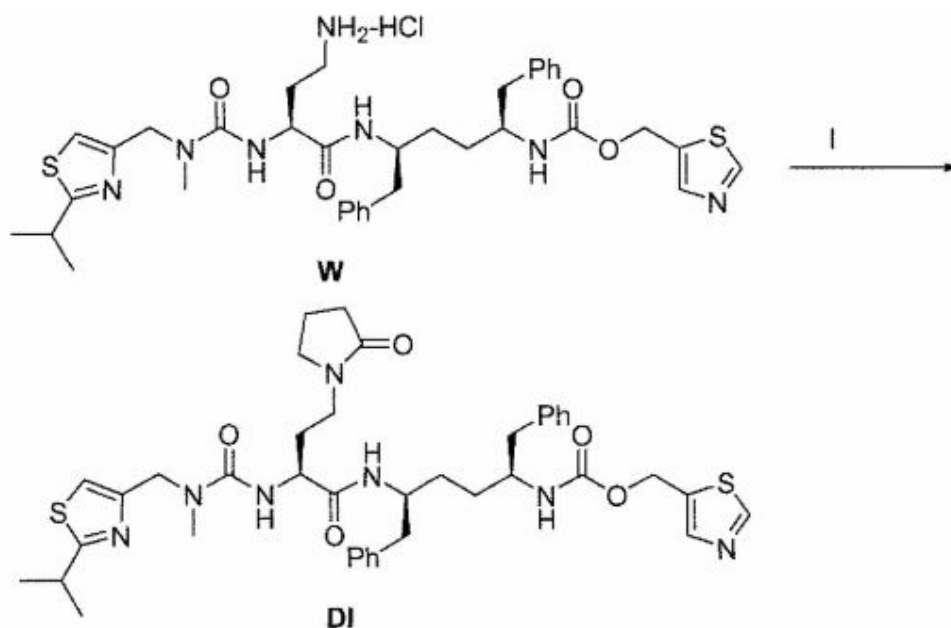
Ejemplo DH

Se preparó el Ejemplo **DH** (100 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo CY, excepto que se usó el Ejemplo W en vez del Ejemplo R. RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,15 (m, 10H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,87 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 6H). Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 758,2, (M-H)⁻ 755,9.

15

Preparación del Ejemplo DI

Esquema 89

I. 4-Bromobutirato de metilo/ NaHCO_3 /DMF/60 C

5

Ejemplo DI

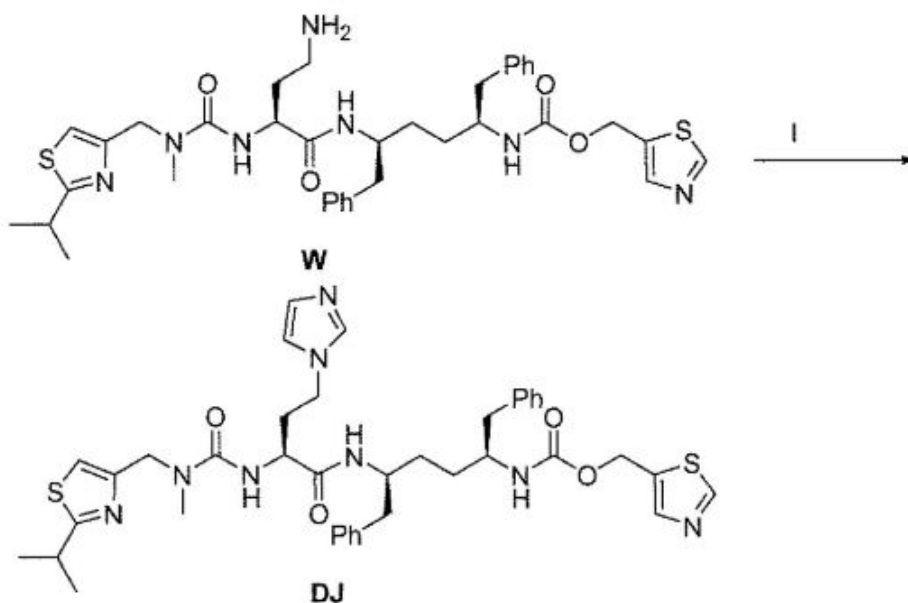
Se preparó el Ejemplo **DI** (28 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **CZ**, excepto que se usó el compuesto **W** (160 mg) en vez del Ejemplo **R**. m/z : 774,2 ($M+H$)⁺. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,24-7,02 (11 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,54 (2 H, m), 4,18 (1 H, m), 4,0 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,20 (4 H, m), 3,01 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,8-2,5 (4 H, m), 2,38 (2 H, m), 2,04 (2 H, m), 1,62-1,40 (6 H, m), 1,31 (6 H, m).

10

Preparación del Ejemplo DJ

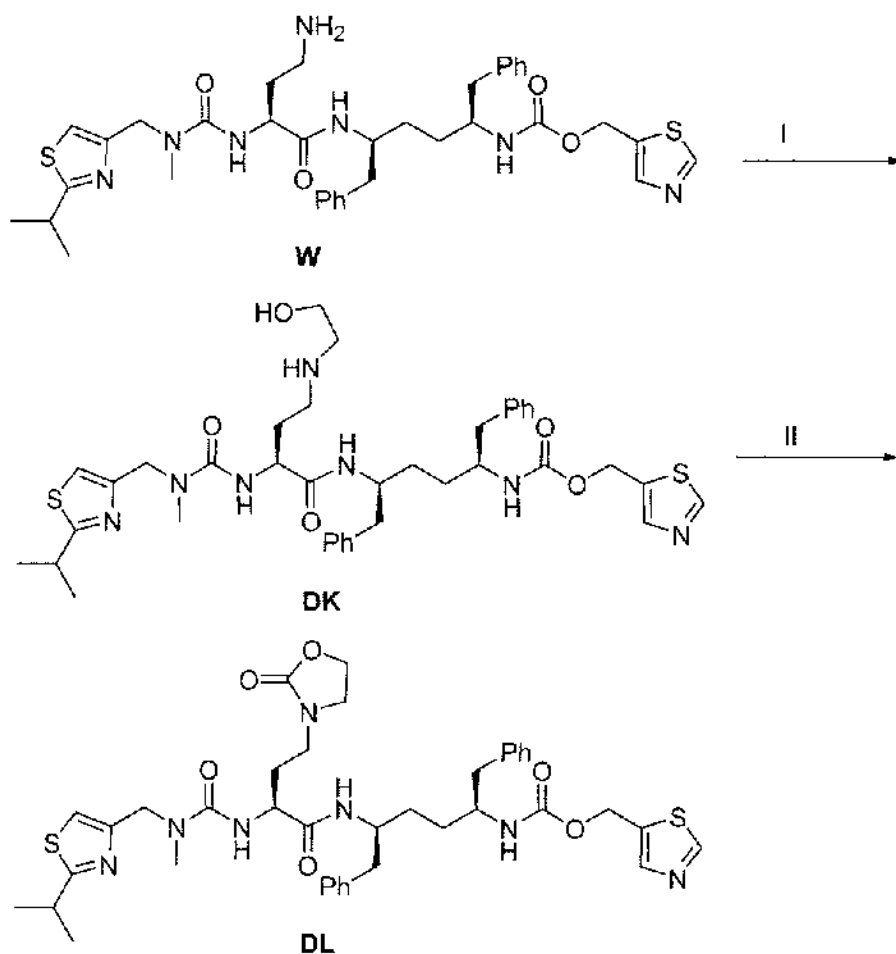
15

Esquema 90

I. $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /formaldehído/glioxal/ $n\text{-PrOH}$ /80 C

Ejemplo DJ

Se preparó el Ejemplo **DJ** (44 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DB**, excepto que se usó el Ejemplo W (160 mg) en vez del Ejemplo R. m/z: 757,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,50 (1 H, s), 7,25-7,04 (11 H, m), 6,99-6,96 (2 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,52 (2 H, m), 4,20 (1 H, m), 4,03 (1 H, m), 3,78 (3 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,9-2,4 (4 H, m), 1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (4 H, m), 1,31 (6 H, m).

Preparación de los Ejemplos DK-DL**Esquema 91**

I. BrCH₂CH₂OH/Na₂CO₃/DMF/70 °C; II. CDI/DMAPI/THF/70 °C

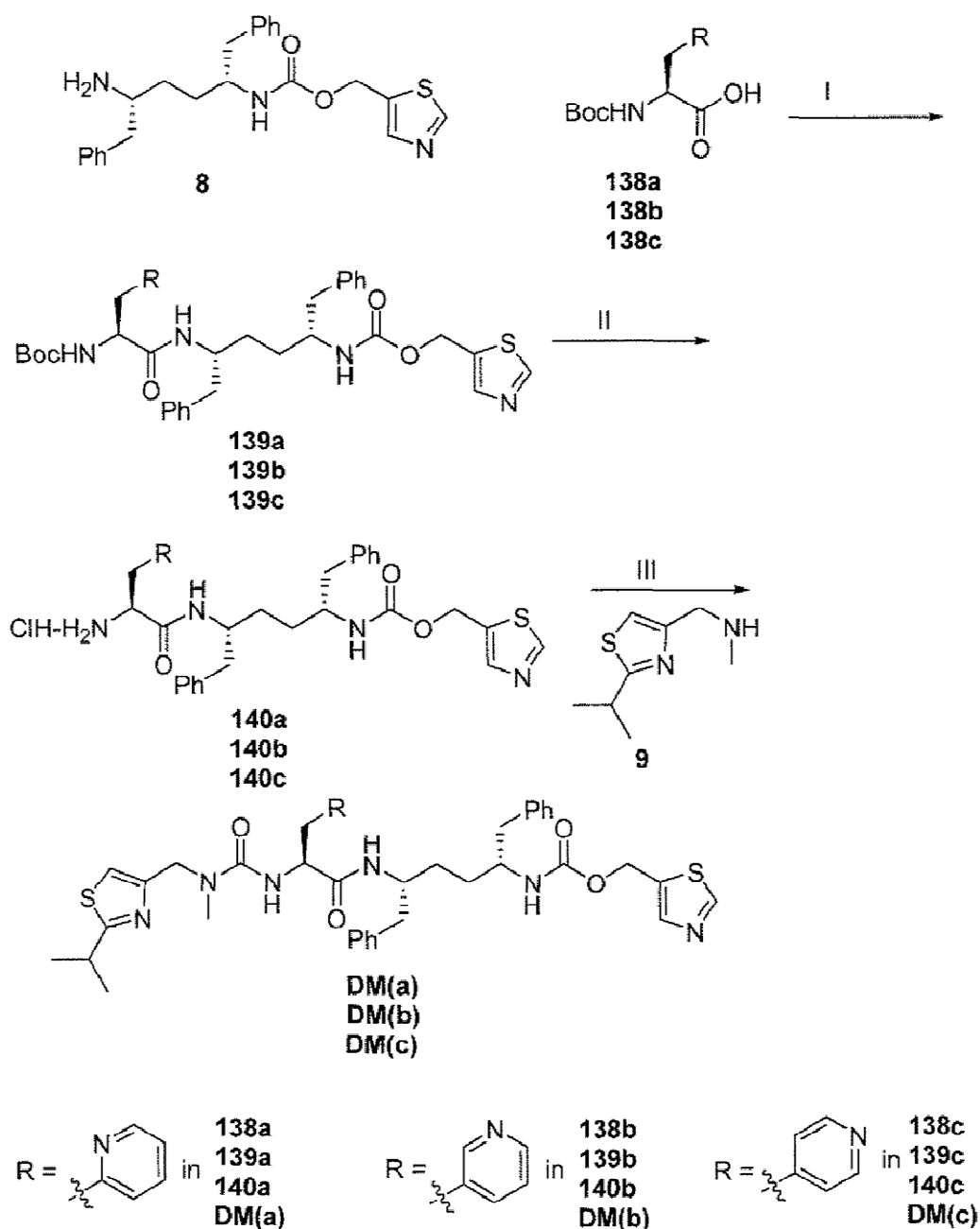
Ejemplo DK

Se preparó el Ejemplo **DK** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DF**, excepto que se usó el Ejemplo W (160 mg) en vez del Ejemplo R.

Ejemplo DL

Se preparó el Ejemplo **DL** (28 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DG**, excepto que se usó el Ejemplo **DK** en vez del Ejemplo **DF**. m/z: 776,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,55 (2 H, m), 4,31 (2 H, m), 4,2-4,0 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,44 (2 H, m), 3,3-3,0 (3 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,8-2,4 (4 H, m), 1,7-1,4 (6 H, m), 1,32 (6 H, m). Preparación de los Ejemplos DM(a-c)

Esquema 92



I. EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl/dioxano; III. a. CDI/DIPEA; b. comp 9/DIPEA

5

Compuesto 8

El Ejemplo 8 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2, y como se ha descrito anteriormente.

10

Compuestos 138a/138b/138c

Compuestos 138a 138b, y 138c se obtuvieron de Aldrich.

15

Compuesto 139 a

A una disolución de ácido 138a (266 mg, 1,0 mmol) y amina 8 (409 mg, 1,0 mmol) en THF (1 ml) se añadieron HOBt

(203 mg, 1,5 mmol), EDC (294 mg, 2,0 mmol), y diisopropiletilamina (0,835 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y se eliminaron los disolventes. El residuo se diluyó con EtOAc, La fase orgánica se lavó tres veces con una disolución saturada de Na₂CO₃, dos veces con agua, y una vez con salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (0 %-10% de MeOH en diclorometano) proporcionó el compuesto **139a** (509 mg). m/z: 658,1 (M+H)⁺.

Compuesto 139b

Se preparó el Compuesto **139b** (543 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **138b** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 658,1 (M+H)⁺.

Compuesto 139c

Se preparó el Compuesto **139c** (587 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **138c** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 658,2 (M+H)⁺.

Compuesto 140 a

Al Compuesto **139a** (500 mg) se añadió 10 ml de una disolución de HCl/dioxano (4N, 40 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, y se eliminaron los disolventes. El residuo se diluyó con dietil éter, y se agitó durante 1 hora. Se decantó la capa de dietil éter. El sólido se lavó con dietil éter (2x) y se secó a vacío. El Compuesto **140a** resultante era un polvo de color marrón (520 mg). m/z: 558,3 (M+H)⁺.

Compuesto 140b

Se preparó el Compuesto **140b** (476 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **140a**, excepto que se usó el Compuesto **139b** en vez del Compuesto **139a**. m/z: 558,2 (M+H)⁺.

Compuesto 140c

Se preparó el Compuesto **140c** (536 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **140a**, excepto que se usó el Compuesto **139c** en vez del Compuesto **139a**. m/z: 558,3 (M+H)⁺.

Compuesto 9

El Compuesto **9** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2,

Ejemplo DM(a)

A la disolución agitada del Compuesto **140a** (520 mg, 0,75 mmol) y diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,0 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió CDI (122 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió a la mezcla una disolución del Compuesto **9** (128 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (2 ml). y la mezcla se agitó durante 5 horas. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La concentración y la purificación mediante HPLC proporcionaron el Ejemplo **DM** (270 mg). m/z: 754,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H); 8,41 (m, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,99 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,56 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,15-2,90 (m, 2H); 2,93 (s, 3H); 2,68 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H).

Ejemplo DM(b)

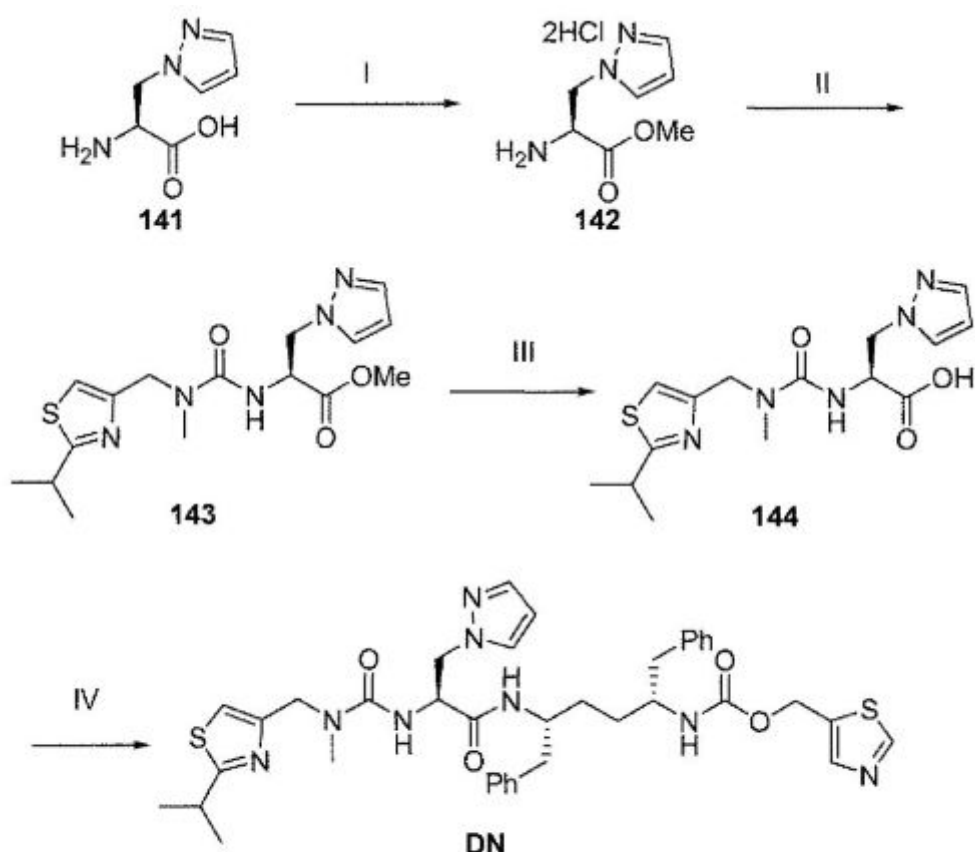
Se preparó el Ejemplo **DM(b)** (36 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **140b** en vez del Compuesto **140a**. m/z: 754,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H); 8,38 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 10H); 6,96 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,45 (m, 3H); 4,01 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,15-2,90 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,68 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H).

Ejemplo DM(c)

Se preparó el Ejemplo **DM(c)** (283 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **140c** en vez del Compuesto **140a**. m/z: 754,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H); 8,39 (d, 2H, J=6 Hz); 7,82 (s, 1H); 7,27 (d, 2H, J=6 Hz); 7,30-7,00 (m, 10H); 6,94 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,53 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,10-2,90 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,72 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, OH).

Preparación del Ejemplo DN

Esquema 93



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

Compuesto 141

- 5 Se obtuvo el compuesto **141** de TCI.

Compuesto 142

- 10 A una disolución del Compuesto **141** (1,0 g, 6,4 mmol) en metanol (20 ml) a 0°C se añadió cloruro de tionilo (1,0 ml, 14,2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se llevó a reflujo durante 3 horas. La concentración proporcionó el Compuesto **142** como un sólido de color blanco.

Compuesto 143

- 15 Se preparó el Compuesto **143** (1,68 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **142** en vez del Compuesto **140a**. m/z : 366,0 ($M+H$)⁺.

Compuesto 144

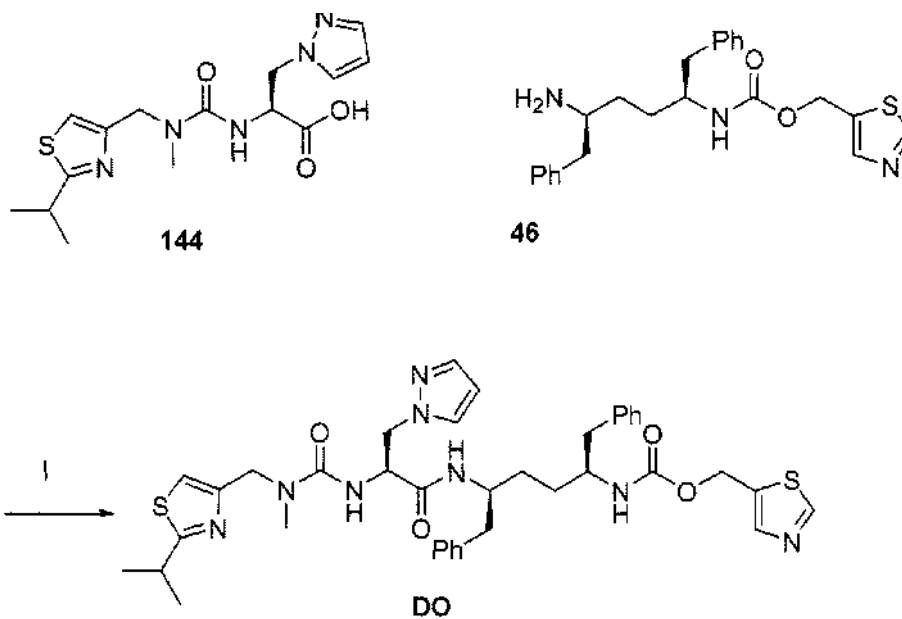
- 20 A una disolución del Compuesto **143** (1,68 g, 4,8 mmol) en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20 ml/20 ml) a 0°C se añadió hidróxido de sodio (229 mg, 5,74 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (1,5 ml, 4 N, 6 mmol), y la mezcla se evaporó y se secó a vacío elevado. Se obtuvo el Compuesto **144** se obtuvo como un sólido de color blanco (1,8 g).

Ejemplo DN

- 30 Se preparó el Ejemplo **DN** (260 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **144** en vez del Compuesto **138a**. m/z : 743,2 ($M+H$)⁺. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,44 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,95 (2 H, m), 6,7 (1 H, br), 6,2 (1 H, m), 5,3 (1 H, m), 5,2 (2 H, m), 4,5-4,2 (5 H, m), 4,1 (1 H, m), 3,70 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,96 (3 H, s), 2,8-2,5 (4 H, m), 1,5-1,2 (10 H, m).

Preparación del Ejemplo DO

Esquema 94



I. EDC/HOBt;

Compuesto 46

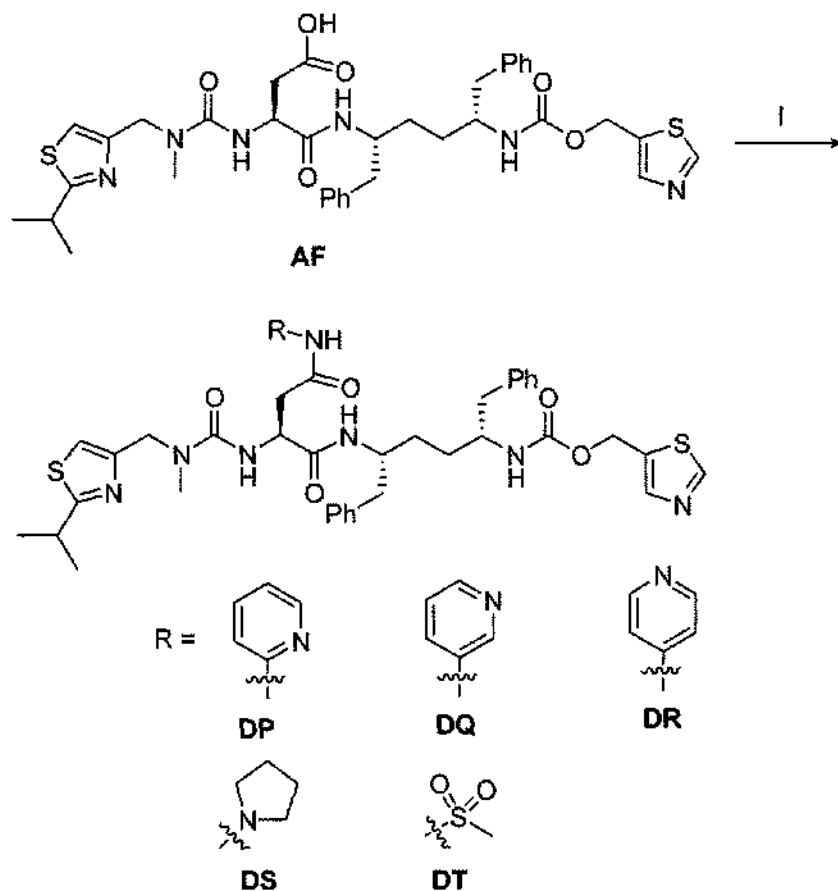
El Compuesto **46** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2,

Ejemplo DO

Se preparó el Ejemplo **DO** (215 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron los Compuestos **144** y **46** en vez de los Compuestos **8** y **138a**. m/z : 743,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 13H); 6,19 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,60-4,40 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 4,09 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,90-2,50 (m, 5H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación de los Ejemplos DP-DT

Esquema 95

I. RNH₂/EDC/HOBT;Ejemplo AF

Se sintetizó el Ejemplo **AF** siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2, y como se ha descrito anteriormente en el **Esquema 27**.

Ejemplo DP

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

Ejemplo DQ

Se preparó el Ejemplo **DQ** (32 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron los el Ejemplo AF y la 3-aminopiridina en vez de los Compuestos 8 y 138a. m/z: 797,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO- d₆) δ 10,39 (1H, s), 9,06 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 8,36 (1 H, m), 8,18 (1 H, m), 7,85 (1 H, s), 7,54 (2 H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,60 (1 H, m), 5,14 (2 H, s), 4,55 (1 H, m), 4,45 (2 H, s), 4,0-3,5 (2 H, m), 3,19 (1 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,8-2,4 (6 H, m), 1,37 (4 H, m), 1,26 (6 H, m).

Ejemplo DR

Se preparó el Ejemplo **DR** (30 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron los el Ejemplo AF y la 4-aminopiridina en vez de los Compuestos 8 y 138a. m/z: 797,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO- d₆) δ 11,24 (1H, s), 9,05 (1 H, s), 8,61 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,58 (1 H, m),

7,2-7,0 (12 H, m), 6,65 (1 H, m), 5,14 (2 H, s), 4,6 (1 H, m), 4,46 (2 H, s), 3,9 (1 H, m), 3,4 (1 H, m), 3,20 (1 H, m), 2,87 (3 H, s), 2,7-2,4 (6 H, m), 1,37 (4 H, m), 1,25 (6 H, m).

Ejemplo DS

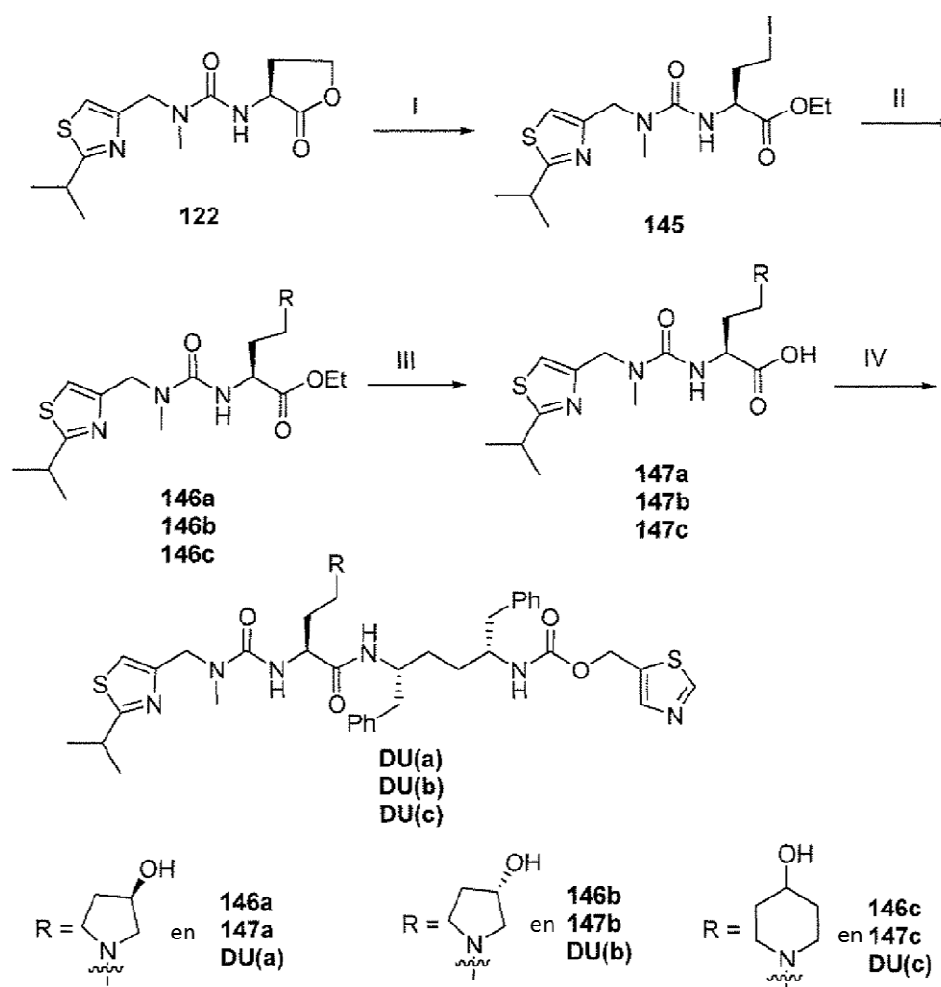
- 5 Se preparó el Ejemplo **DS** (50 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron el Ejemplo **AF** y la 1-aminopirrolidina en vez de los Compuestos **8** y **138a**. m/z: 789,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO- d₆) δ 9,06 (1H, s), 8,63 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,55 (1 H, m), 7,35 (1 H, m), 7,2-7,0 (10 H, m); 6,40 (1 H, m), 5,15 (2 H, s), 4,55-4,30 (3 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,63 (1 H, m), 3,4-3,1 (5 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,8-2,4 (6 H, m), 1,66 (4 H, m), 1,4-1,2 (10 H, m).

Ejemplo DT

- 15 Se preparó el Ejemplo **DT** (50 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron el Ejemplo **AF** y la metanosulfonamida en vez de los Compuestos **8** y **138a**. m/z: 798,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO- d₆) δ 11,65 (1H, s), 9,10 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,50 (1 H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,6 (1 H, m), 5,15 (2 H, s), 4,5-4,4 (3 H, m), 4,0-3,4 (2 H, m), 3,20 (1 H, m), 3,15 (3 H, s), 2,85 (3 H, s), 2,7-2,4 (6 H, m), 1,4-1,2 (10 H, m).

Preparación de los Ejemplos DU(a-c)

20 Esquema 96



I. TMSI/EtOH/DCM; II. amino alcohol/DCM; III. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
IV. comp **8**/EDC/HOBt/DIPEA/DMF

25 Compuesto 122

El Ejemplo **122** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2, y como se ha descrito anteriormente en el **Esquema 69**.

Compuesto 145

A una disolución del Compuesto **122** (1,0 g, 4 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió alcohol etílico (1,5 ml, 25,6 mmol), seguido por yodotrimetilsilano (2 ml, 14,3 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas y la mezcla se usó directamente para la siguiente etapa. m/z: 453,9 (M+H)+.

Compuesto 146 a

A una disolución del Compuesto **145** (1 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió una disolución de (R)-3-hidroxipirrolidina (435 mg, 5 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (0-20 % de MeOH en diclorometano) proporcionó el compuesto **146a** (230 mg). m/z: 413,1 (M+H)+.

Compuesto 146b

Se preparó el Compuesto **146b** (200 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **146a**, excepto que se usó la (S)-3-hidroxipirrolidina en vez del compuesto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z: 413,1 (M+H)+.

Compuesto 146c

Se preparó el Compuesto **146c** (380 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **146a**, excepto que se usó el compuesto 4-hidroxipiperidina en vez del compuesto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z: 427,1 (M+H)+.

Compuesto 147 a

Se preparó el Compuesto **147a** (250 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **146a** en vez del Compuesto **143**.

Compuesto 147b

Se preparó el Compuesto **147b** (210 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **146b** en vez del Compuesto **143**.

Compuesto 147c

Se preparó el Compuesto **147c** (400 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **146c** en vez del Compuesto **143**.

Ejemplo DU(a)

Se preparó el Ejemplo **DU(a)** (250 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **147a** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 776,3 (M+H)+. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,19 (2 H, m), 4,54 (2 H, m), 4,25 (1 H, m), 4,2-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,94 (3 H, s), 2,8-2,7 (6 H, m), 2,5-2,3 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (6 H, m), 1,37 (6 H, m).

Ejemplo DU(b)

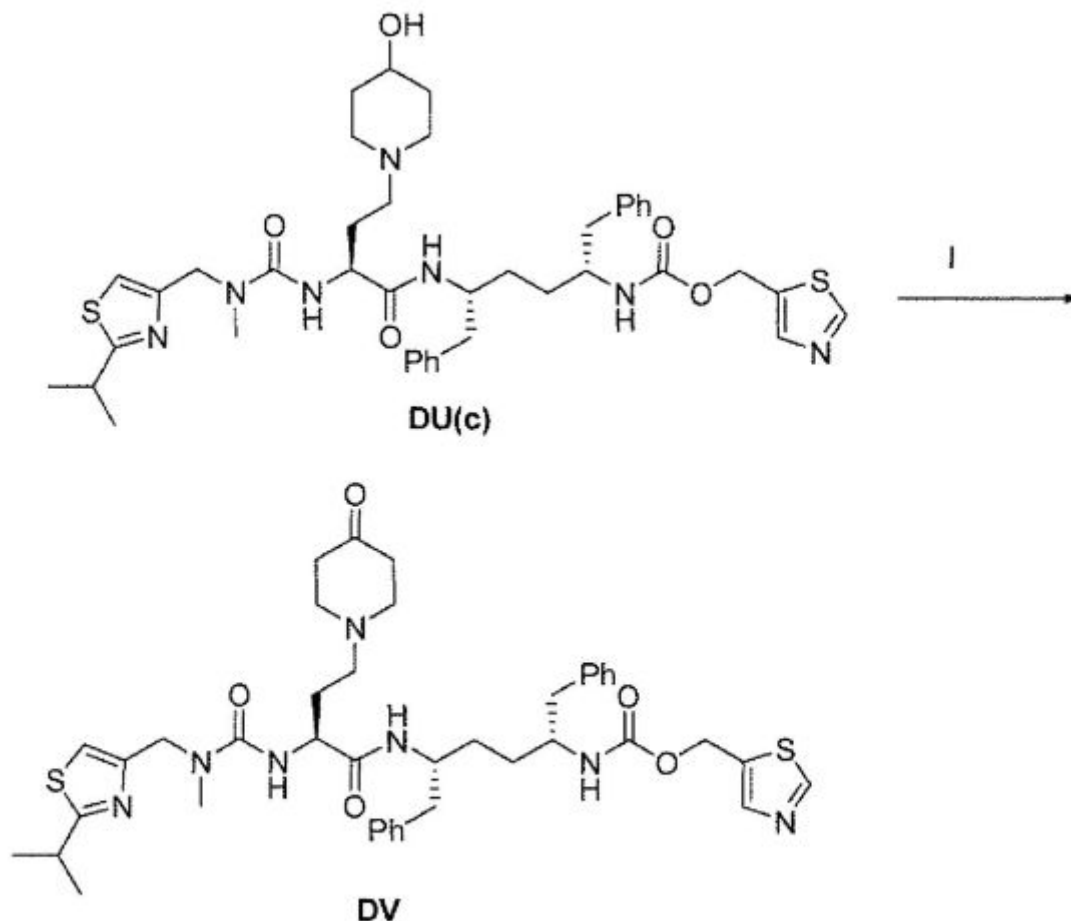
Se preparó el Ejemplo **DU(b)** (253 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **147b** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 776,3 (M+H)+. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,22-7,05 (11 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,5 (2 H, m), 4,25 (1 H, m), 4,2-4,1 (2 H, m), 3,38 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,8-2,6 (6 H, m), 2,6-2,3 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,8-1,4 (6 H, m), 1,37 (6 H, m).

Ejemplo DU(b)

Se preparó el Ejemplo **DU(c)** (450 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **147c** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 790,3 (M+H)+. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,20 (2 H, m), 4,54 (2 H, m), 4,2-4,0 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,97 (3 H, s), 2,8-2,6 (6 H, m), 2,25 (2 H, m), 2,08 (2 H, m), 1,9-1,6 (4 H, m), 1,6-1,4 (6 H, m), 1,38 (6 H, m).

Preparación del Ejemplo DV

Esquema 97

I. SO₃-piridina/Et₃N/DMSO

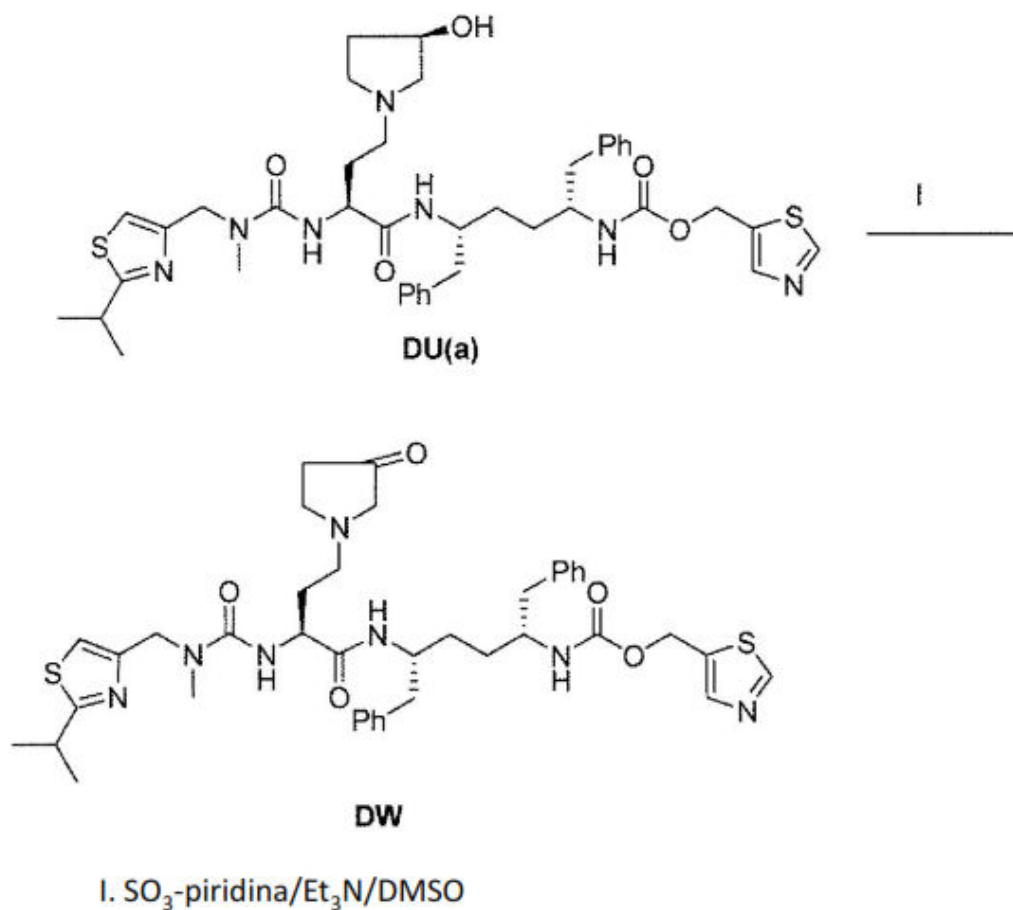
5

Ejemplo DV

- Una mezcla del Ejemplo **DU(c)** (230 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,14 ml) en DMSO (1 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos, y a continuación se enfrió a 5-10 °C. Se añadió el complejo de azufre trióxido de piridina (0,17 g) a la anterior reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora a 5-10 °C. La mezcla se vertió sobre agua con hielo, y se agitó durante 20 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, dos veces con disolución saturada de NaHCO₃, dos veces con agua, y una vez con salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (0-20 % de MeOH en diclorometano) proporcionó el Ejemplo **DV** (67 mg) m/z: 788,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,1 (10 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,5 (1 H, br), 5,35 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,4-4,0 (4 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,8-2,5 (8 H, m), 2,4-2,2 (6 H, m), 2,0-1,4 (6 H, m), 1,32 (6 H, m).

Preparación del Ejemplo DW

Esquema 98



5

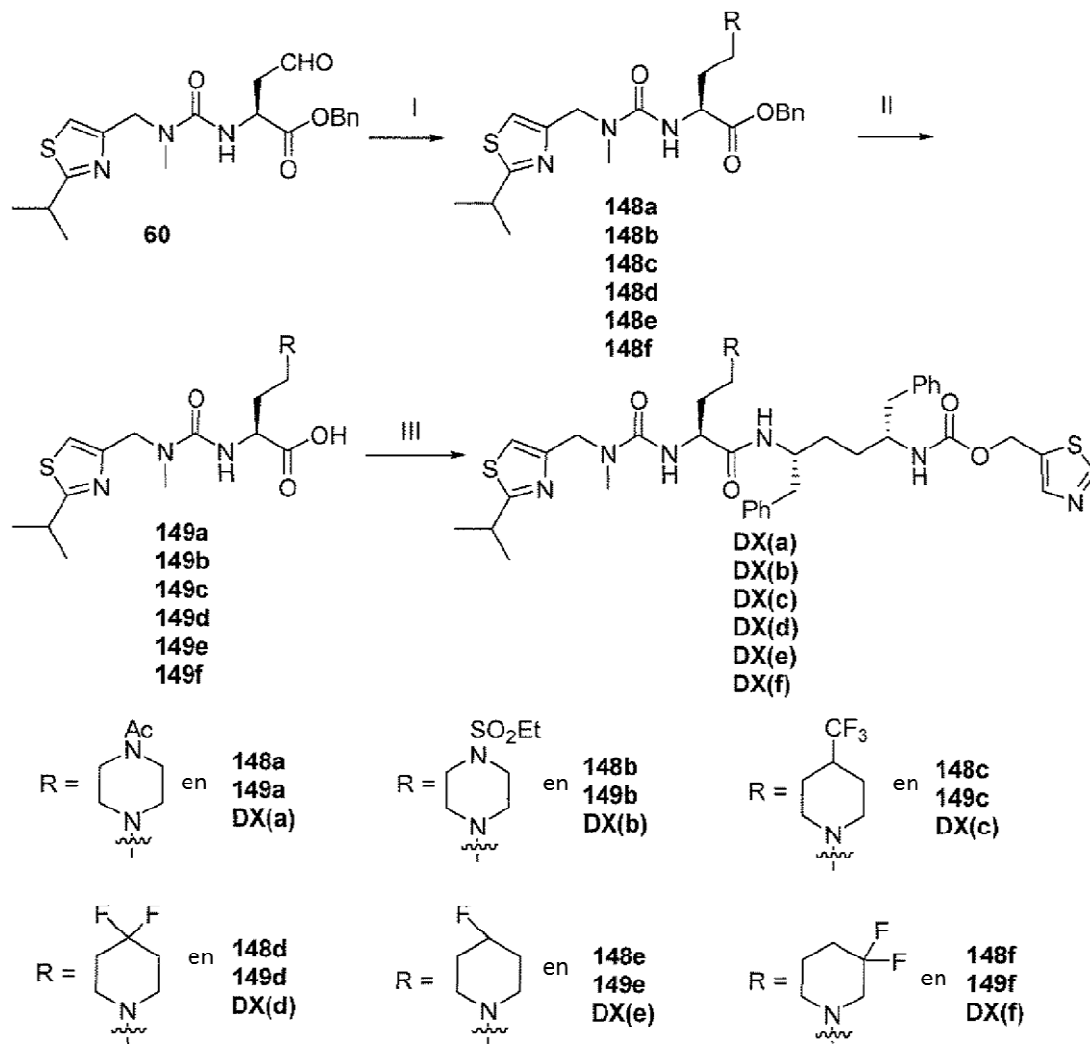
Ejemplo DW

Se preparó el Ejemplo **DW** (78 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DV**, excepto que se usó el Ejemplo **DU(a)** en vez del Ejemplo **DU(c)**. m/z : 774,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,78 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,55 (1 H, br), 5,40 (1 H, m), 5,21 (2 H, s), 4,5-4,2 (3 H, m), 4,15 (1 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 3,1-2,9 (4 H, m), 2,9 (3 H, s), 2,8-2,5 (6 H, m), 2,40 (2 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,55 (2 H, m), 1,38 (8 H, m).

10

Preparación de los Ejemplos DX(a-f)

Esquema 99



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

5

Compuesto 60

- 10 El Ejemplo 60 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2, y como se ha descrito anteriormente en el **Esquema 23**.

Compuesto 48 a

- 15 A una disolución del Compuesto 60 (800 mg, 2 mmol) en CH_3CN (8 ml) se añadió una disolución de la 1-acetilpiperazina (512 mg, 4 mmol) en CH_3CN (1 ml), seguido por HOAc (240 μl , 4 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,33 g, 6 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 horas y se diluyó con EtOAc . Se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de Na_2CO_3 , agua, y salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . la concentración y la purificación mediante cromatografía instantánea en columna (0-12 % de $i\text{PrOH}$ en diclorometano) proporcionó el Compuesto 148a (250 mg).
- 20 m/z: 516,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto 148b

- 25 Se preparó el Compuesto 148b (530 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto 148a, excepto que se usó la 1-etilsulfonilpiperazina en vez de la 1-acetilpiperazina. m/z: 566,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto 148c

5 Se preparó el Compuesto **148c** (384 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usó la 4-trifluorometilpiperidina en vez de la 1-acetilpiperazina. m/z: 541,2 (M+H)+.

Compuesto 148d

10 Se preparó el Compuesto **148d** (342 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usó la 4, 4-difluoropiperidina en vez de la 1-acetilpiperazina. m/z: 509,1 (M+H)+.

Compuesto 148e

15 Se preparó el Compuesto **148e** (320 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usó la 4-fluoropiperidina en vez de la 1-acetilpiperazina. m/z: 491,1 (M+H)+.

Compuesto 148f

20 Se preparó el Compuesto **148f** (389 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usó la 3,3-difluoropiperidina en vez de la 1-acetilpiperazina. m/z: 509,1 (M+H)+.

Ejemplo 149 a

25 A una disolución del Compuesto **148a** (250 mg, 0,48 mmol) en alcohol etílico (3 ml) se añadió una disolución de hidróxido de sodio 1,0 N (0,53 ml, 0,53 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y los disolventes se eliminaron a presión reducida. se añadió ácido clorhídrico 4,0 N en dioxano (0,13 ml, 0,52 mmol), y se evaporó la mezcla. La evaporación simultánea con DMF (2x100 ml) proporcionó el Compuesto **149a**, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 149b

30 Se preparó el Compuesto **149b** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148b** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo 149c

35 Se preparó el Compuesto **149c** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148c** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo 149d

40 Se preparó el Compuesto **149d** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148d** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo 149e

45 Se preparó el Compuesto **149e** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148e** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo 149f

50 Se preparó el Compuesto **149f** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148f** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo DX(a)

55 Se preparó el Ejemplo **DX(a)** (90 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149a** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 817,3 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,40 (1 H, m), 5,40 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,5-3,2 (5 H, m), 2,92 (3 H, s), 2,9-2,6 (4 H, m), 2,4-2,2 (6 H, m), 2,07 (3 H, s), 1,9 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

Ejemplo DX(b)

65 Se preparó el Ejemplo **DX(b)** (150 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149b** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 867,3 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,78 (1 H, s), 7,81

(1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,92 (1 H, s), 6,4 (1 H, br), 5,35 (1 H, br), 5,2 (2 H, s), 4,6-4,0 (4 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,3-3,1 (5 H, m), 2,92 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,6-1,3 (13 H, m).

Ejemplo DX(c)

- 5 Se preparó el Ejemplo **DX(c)** (427 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149c** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 842,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,77 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,88 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,50 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,7-4,3 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 3,05-2,8 (4 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,25 (2 H, m), 2,0-1,65 (6 H, m), 1,6-1,2 (14 H, m).

Ejemplo DX(d)

- 10 Se preparó el Ejemplo **DX(d)** (390 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149d** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 810,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,4-7,0 (10 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,40 (1 H, br), 5,22 (2 H, m), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,22 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 3,0-2,6 (7 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 2,0-1,7 (6 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m).

Ejemplo DX(e)

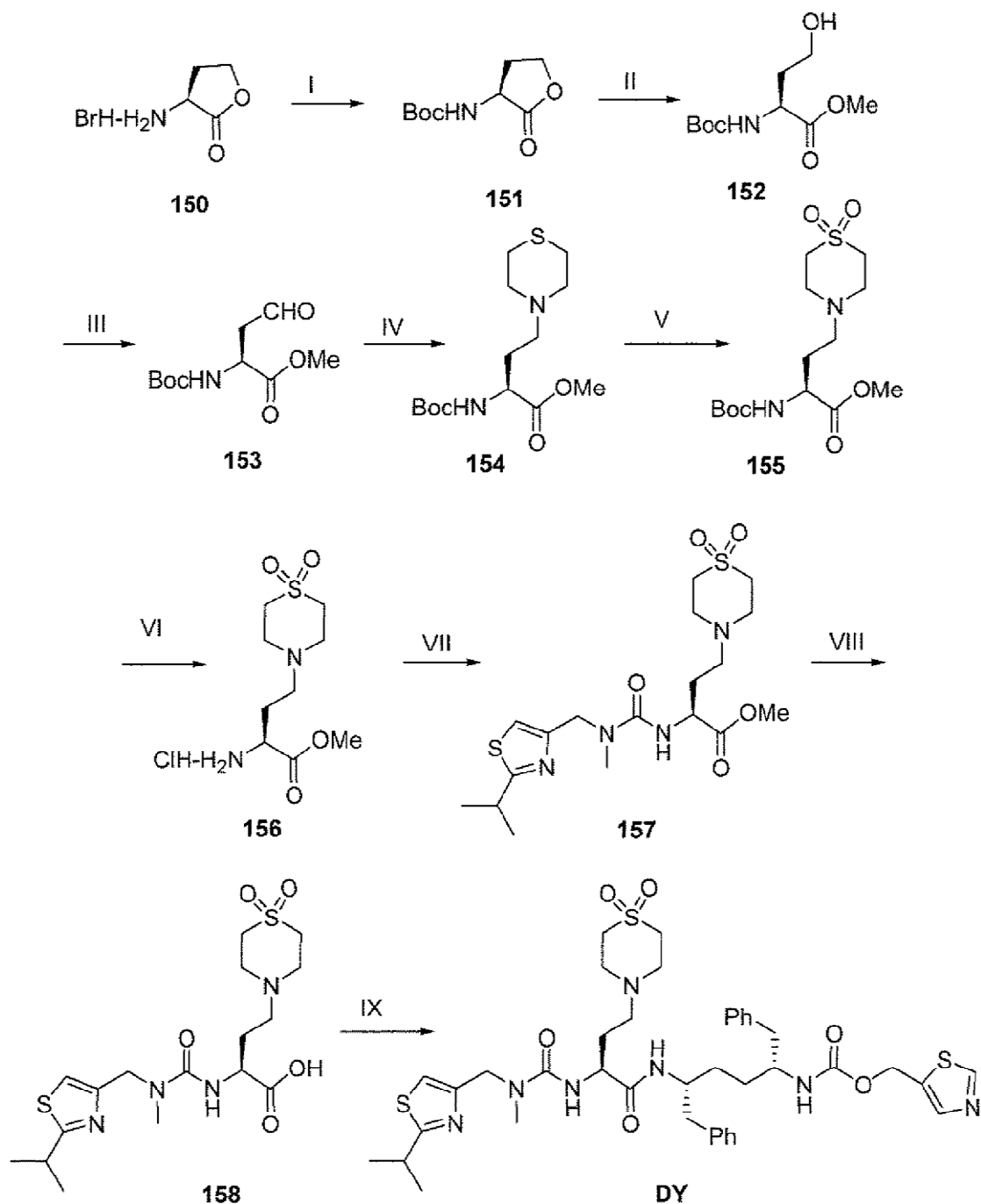
- 20 Se preparó el Ejemplo **DX(e)** (160 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149e** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 792,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,77 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,87 (1 H, s), 6,45 (1 H, br), 5,55 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,9-4,3 (3 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 3,1-2,8 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,6-2,1 (6 H, m), 2,0-1,4 (8 H, m), 1,37 (6 H, m).

Ejemplo DX(f)

- 25 Se preparó el Ejemplo **DX(f)** (480 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149f** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 810,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,77 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,93 (1 H, br), 6,84 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,50 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,5-4,3 (2 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 3,05-2,8 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 2,0-1,75 (4 H, m), 1,7-1,37 (10 H, m).

Preparación del Ejemplo DY

Esquema 100



1. $\text{Boc}_2\text{O}/\text{THF}$; II. NaOMe/MeOH ; III. SO_3 -piridina/ $\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$;
 IV. tiomorfolina/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$; V. N-óxido de 4-metilmorfolina/ OsO_4 ;
 VI. HCl ; VII. a. CDI ; b. comp 9; VIII. a. NaOH ; b. HCl ;
 IX. $\text{EDC}/\text{HOBt}/\text{comp 8}$

Compuesto 150

Se obtuvo el Compuesto **150** de Aldrich.

5 Compuesto 151

A una suspensión del Compuesto **150** (25 g, 137 mmol) en THF (400 ml) se añadió trietilamina (21 ml). 151 mmol), seguido por Boc₂O (31,5 g, 144 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas, y se eliminaron los disolventes. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó dos veces con disolución saturada de carbonato de sodio, una vez con agua, y una vez con salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La concentración proporcionó el Compuesto **151** (25 g),

Compuesto 152

15 A una disolución del Compuesto **151** (2,0 g, 10 mmol) en MeOH (20 ml) a 0 °C se añadió una disolución de metóxido de sodio 4,4 N en metanol (0,46 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos, y se inactivó rápidamente con una disolución saturada de NH₄Cl. Se evaporó el disolvente, y el residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NH₄Cl, agua, y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La concentración proporcionó el Compuesto **152** (2,6 g),

20 Compuesto 153

Se preparó el Compuesto **153** (1,9 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DV**, excepto que se usó el Compuesto **152** en vez del Compuesto **DU(c)**.

25 Compuesto 154

Se preparó el Compuesto **154f** (1,65 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usaron el Compuesto **153** y 4-tiomorfina en vez de los Compuestos 60 y 1-acetilpiperazina,

30 Compuesto 155

35 A una disolución del Compuesto **154** (1,55 g, 4.86 mmol) en acetona/agua (270 ml/70 ml) se añadió N-óxido de 4-metil-morfina (1,25 g, 10 mmol), seguido por una disolución de OsO₄/tBuOH (6,8 ml, 2,5 %). La mezcla se agitó durante 12 horas y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (60-100 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto **155** (1,44 g).

Compuesto 156

40 Se preparó el Compuesto **156** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **140a**, excepto que se usó el Compuesto **155** en vez del Compuesto **139a**.

Compuesto 157

45 Se preparó el Compuesto **157** (660 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **156** en vez del Compuesto **140a**. m/z: 447,0 (M+H)⁺.

Compuesto 158

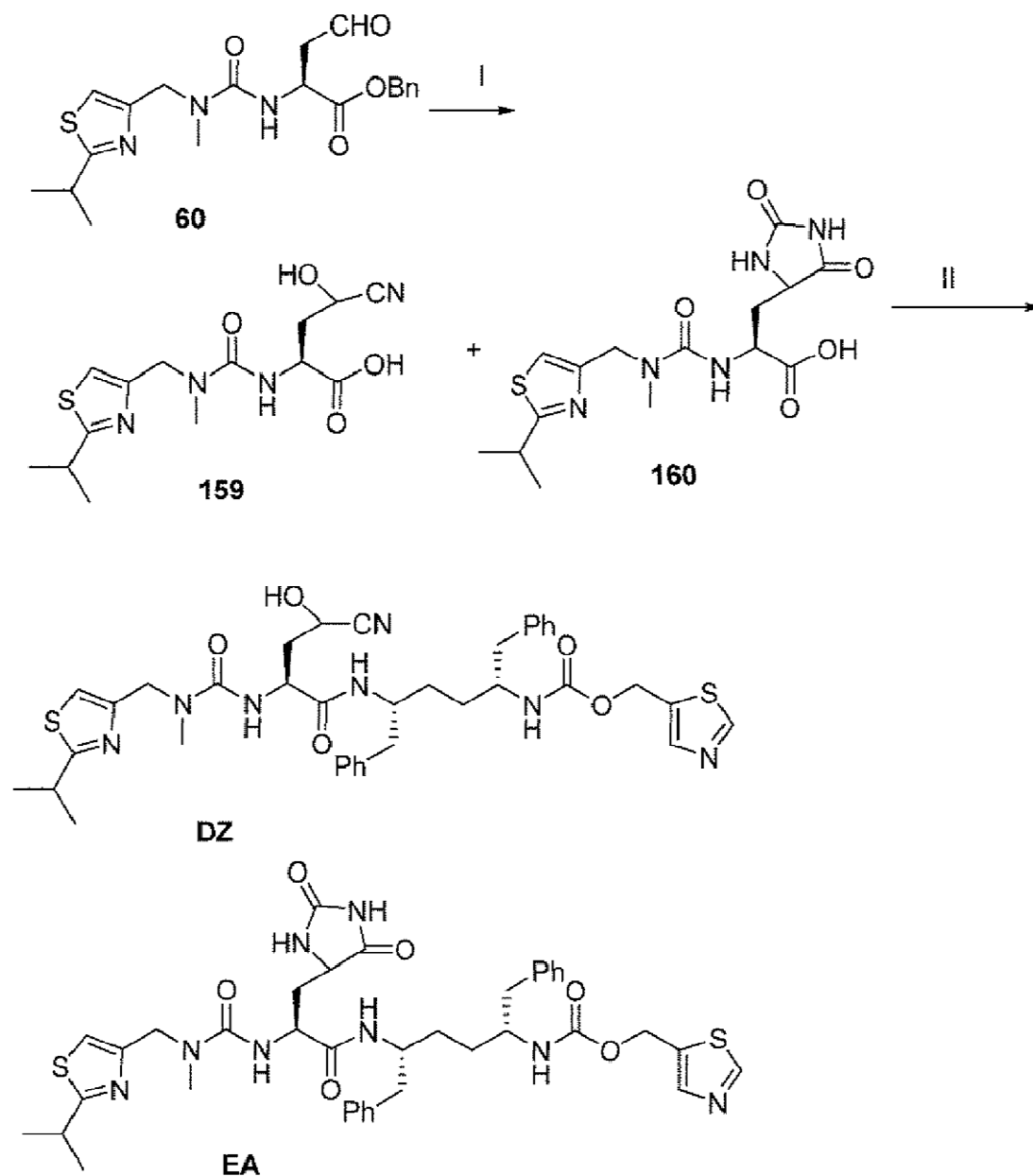
50 Se preparó el Compuesto **158** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **157** en vez del Compuesto **143**. m/z: 433,1 (M+H)⁺.

Ejemplo DY

55 Se preparó el Ejemplo **DY** (350 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **158** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 824,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,80 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,2-7,0 (10 H, m), 6,96 (1 H, s), 6,71 (1 H, br), 6,4 (1 H, br), 5,21 (2 H, m), 5,15 (1 H, br), 4,5-4,1 (4 H, m), 3,80 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 3,0-2,8 (11 H, m), 2,8-2,2 (4 H, m), 2,47 (2 H, m), 2,0-1,7 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

Preparación de los Ejemplos DZ-EA

Esquema 101



I. NaCN/(NH₄)₂CO₃/EtOH/H₂O/90 °C; II. EDC/HOBt/comp **8**

5

Compuestos 159/160

- 10 A una disolución del Compuesto **60** (1,6 mmol) en EtOH/H₂O (1,6 ml/1,6 ml) se añadió carbonato de amonio (600 mg, 6,4 mmol), seguido por cianuro de sodio (158 mg, La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas y se enfrió a 25 °C. Se añadió ácido clorhídrico 1 N hasta pH = 3-4. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La mezcla se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar los Compuestos 159 y 160, que se utilizaron sin purificación adicional en la siguiente etapa.

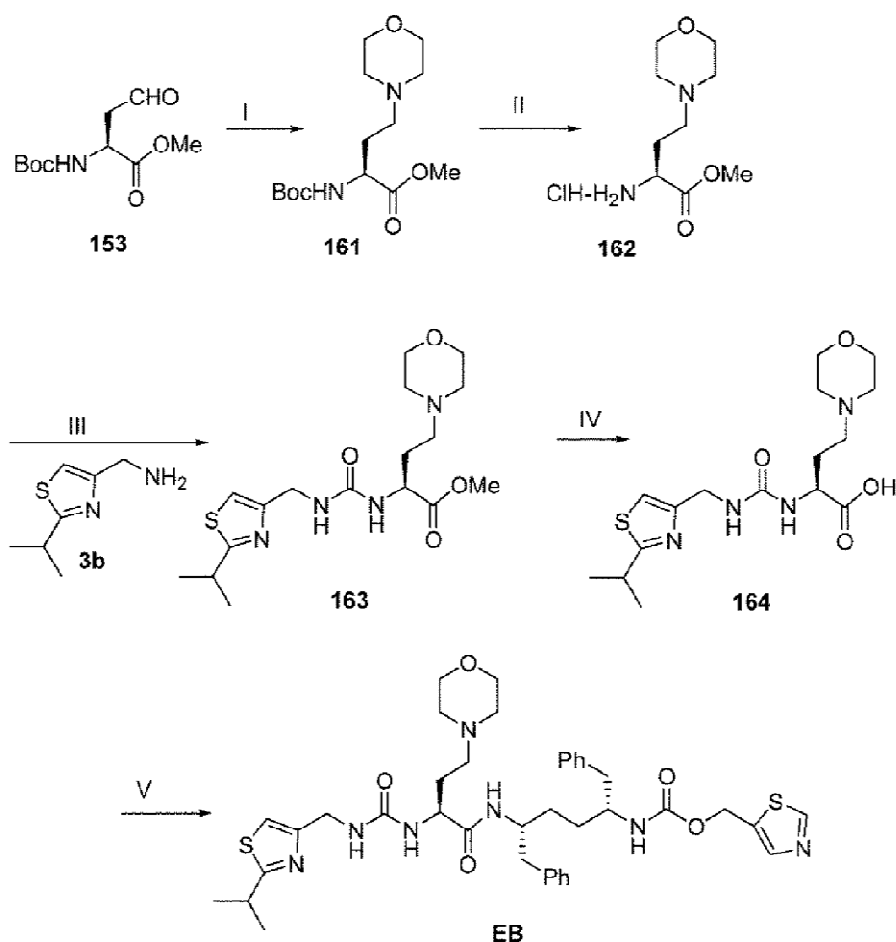
15

Ejemplos DZ/EA

Se prepararon los Ejemplos DZ (80 mg) y EA (60 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron los Compuestos **159** y **160** en vez del Compuesto **138a**. Ejemplo **DZ**: m/z: 732,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,75 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,95 (1 H, m), 6,8 (1 H, br), 6,40 (1 H, br), 5,8 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,40 (2 H, m), 4,2-3,8 (3 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,95 (3 H, m), 2,8-2,3 (6 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m). Ejemplo **EA**: m/z: 775,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,81 (1 H, s), 8,02 (1 H, br), 7,9 (1 H, s), 7,85 (1 H, br), 7,3-7,0 (11 H, m), 6,3 (1 H, br), 5,4-5,1 (3 H, m), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,2-3,8 (2 H, m), 3,8-3,4 (1 H, m), 3,3 (1 H, m), 3,1-2,9 (3 H, m), 2,8-2,4 (4 H, m), 2,15 (2 H, m), 1,7-1,2 (10 H, m).

Preparación del Ejemplo EB

Esquema 102



I. morfolina/NaBH(OAc)₃/HOAc; II. HCl; III. a. CDCl₃; b. comp **3b**; IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/comp **8**

Compuesto 161

Se preparó el Compuesto **161f** (11 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usaron los Compuestos **153** y morfolina en vez de los Compuestos **60** y 1-acetilpiperazina. m/z: 303,0 (M+H)⁺.

Compuesto 162

Se preparó el Compuesto **162f** (10,4 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **140a**, excepto que se usó el Compuesto **161** en vez del Compuesto **139a**. m/z: 203,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3b:

El Compuesto **3b** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2, y como se ha

descrito anteriormente en el **Esquema 10**.

Ejemplo 163

- 5 Se preparó el Compuesto **163** (540 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usaron los Compuestos 162 y 36 en vez de los Compuestos 140a y 9. m/z: 385,1 (M+H)+.

Ejemplo 164

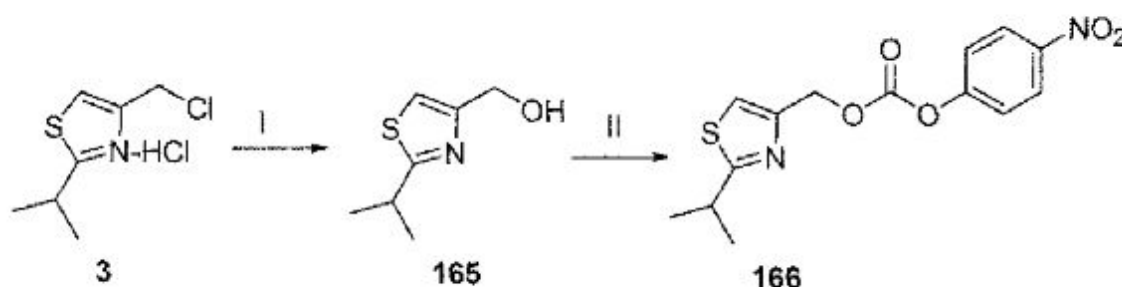
- 10 Se preparó el Compuesto **164** (780 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **163** en vez del Compuesto **143**. m/z: 371,0 (M+H)+.

Ejemplo EB

- 15 Se preparó el Ejemplo **EB** (210 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **164** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 762,2 (M+H)+. RMN ¹H (DMSO-d₆) • 9,06 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,7 (1 H, br), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,55 (1 H, br), 6,20 (1 H, br), 5,18 (2 H, s), 4,23 (2 H, m), 4,15-3,8 (2 H, m), 3,65 (1 H, m), 3,55 (4 H, m), 3,2 (1 H, m), 2,7-2,4 (6 H, m), 2,3-2,0 (6 H, m), 1,5-1,2 (10 H, m).

- 20 Preparación del Compuesto 166

Esquema 103



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

- 25 Compuesto 3

El Compuesto **3** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2,

- 30 Compuesto 165

A una suspensión del Compuesto **3** (2,65 g, 12,5 mmol) en agua (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (1,5 g, 38 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 12 horas y se enfrió a 25 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (50 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto **165** (810 mg).

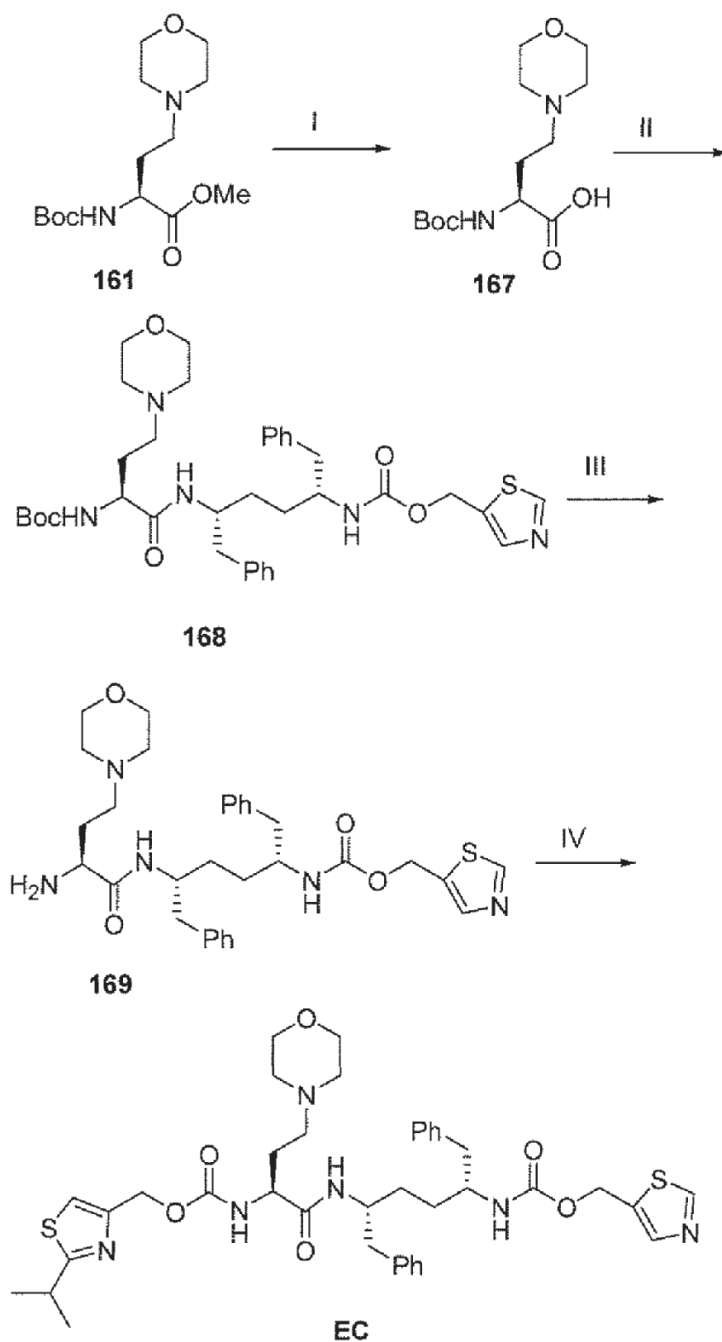
Compuesto 166

- 40 A una disolución del Compuesto **165** (810 mg, 5,2 mmol) en DCM (12 ml) se añadió bis(4-nitrofenil) carbonato (1,73 g, 5,7 mmol), seguido por trietilamina (1,1 ml, 7,8 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, y se eliminaron los disolventes. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó dos veces con disolución saturada de carbonato de sodio, seguido por agua, y a continuación salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La concentración y la purificación mediante cromatografía instantánea en columna (20 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto **166** (1,4 g).

- 45

Preparación del Ejemplo EC

Esquema 104



I. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/cmp **8**; III. a. HCl; b. NaOH;
IV. cmp **166**/iPr₂NEt

5

Compuesto 167

- 10 Se preparó el Compuesto **167** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **161** en vez del Compuesto **143**.

Compuesto 168

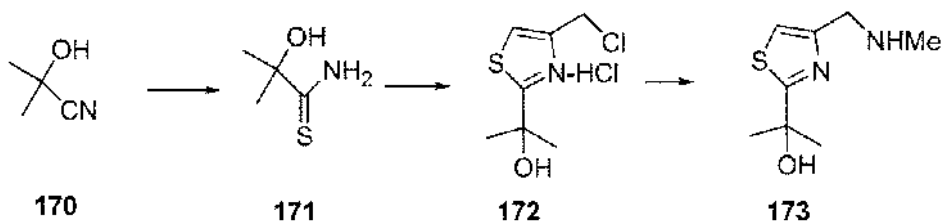
Se preparó el Compuesto **168f** (1,2 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **167** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 680,3 (M+H)+.

Compuesto 169

A una disolución del Compuesto **168** (1,2 g, 1,8 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 N (4,4 ml, 17,6 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas, y se eliminaron los disolventes. El residuo se basificó con una disolución de hidróxido de sodio 2 N (pH = 11), y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. La concentración proporcionó el Compuesto **169** (1,0 g),

Ejemplo EC

A una disolución del Compuesto **169** (116 mg, 0,2 mmol) en CH₃CN (2 ml) se añadió el Compuesto **166** (71 mg, 0,22 mmol), seguido por trietilamina (71 μ l, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas, y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio, agua, y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (0-15 % de iPrOH en DCM) proporcionó el compuesto **1073** (130 mg). m/z: 763,3 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) • 8,75 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,67 (1 H, br), 7,3-7,0 (11 H, m), 6,22 (1 H, m), 5,24 (2 H, s), 5,16 (2 H, s), 5,10 (1 H, br), 4,28-4,10 (2 H, m), 3,8 (1 H, m), 3,6 (4 H, m), 3,32 (1 H, m), 2,9-2,6 (4 H, m), 2,4-2,1 (6 H, m), 1,8 (2 H, m), 1,6 (2 H, m), 1,4 (8 H, m).

Preparación del Compuesto 173**Esquema 105**Compuesto 170

Se obtuvo el Compuesto **170** de Aldrich.

Compuesto 171

Se pasó sulfuro de hidrógeno gas a través de una disolución del Compuesto **170** (1,8 ml, 20 mmol) en piridina (100 ml) y trietilamina (4,4 ml) durante 5 horas. La disolución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, y se eliminaron los disolventes. El residuo se evaporó simultáneamente tres veces con 10 ml de alcohol etílico. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (10 % de iPrOH en DCM) proporcionó el Compuesto **171** (2,0 g).

Compuesto 172

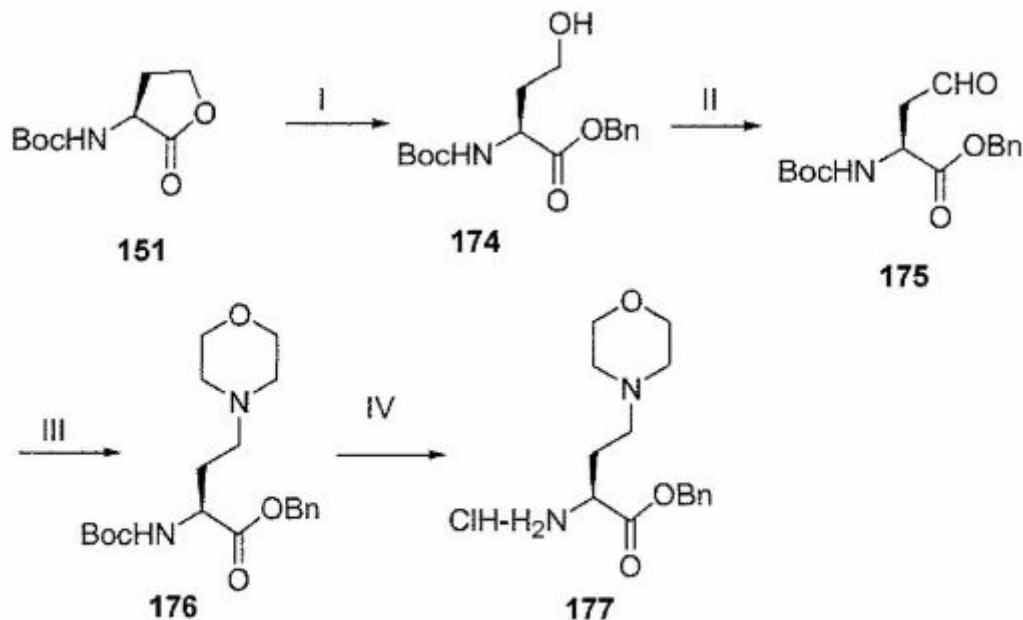
A una disolución del Compuesto **171** (2 g, 17 mmol) en acetona (30 ml) se añadió 1,3-dicloroacetona (2,1 g, 17 mmol), seguido por MgSO₄ (2,0 g, 17 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 12 horas y se enfrió a 25°C. Se filtró la mezcla. La concentración proporcionó el Compuesto **172**. m/z: 191,9 (M+H)+.

Compuesto 173

A una disolución de 40 % de metilamina en agua (36 ml) se añadió una disolución del Compuesto **172** (17 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (10 % de MeOH en DCM) proporcionó el Compuesto **173**. m/z: 187,0 (M+H)+.

Preparación del Compuesto 177

Esquema 106



5

Compuesto 174

10 A una disolución del Compuesto **151** (10,5 g, 50 mmol) en alcohol etílico (160 ml) se añadió una disolución de hidróxido de sodio (2,1 g, 52,5 mmol, 30 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se evaporó simultáneamente tres veces con 200 ml de alcohol etílico. El sólido blanco se secó a 60°C durante 2 horas a vacío elevado. A este sólido se añadió DMF (80 ml), seguido por bromuro de bencilo (7,3 ml, 61 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 horas en oscuridad y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó cinco veces con agua seguido una vez con salmuera, y a continuación se secó con Na₂SO₄. La concentración proporcionó el Compuesto **174** (15 g).

15

Compuesto 175

20 Se preparó el Compuesto **175** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DV**, excepto que se usó el Compuesto **174** en vez del Compuesto **DU(c)**.

Compuesto 176

25 Se preparó el Compuesto **176** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usaron el Compuesto **175** y morfolina en vez del Compuesto **60** y 1-acetilpiperazina. m/z:

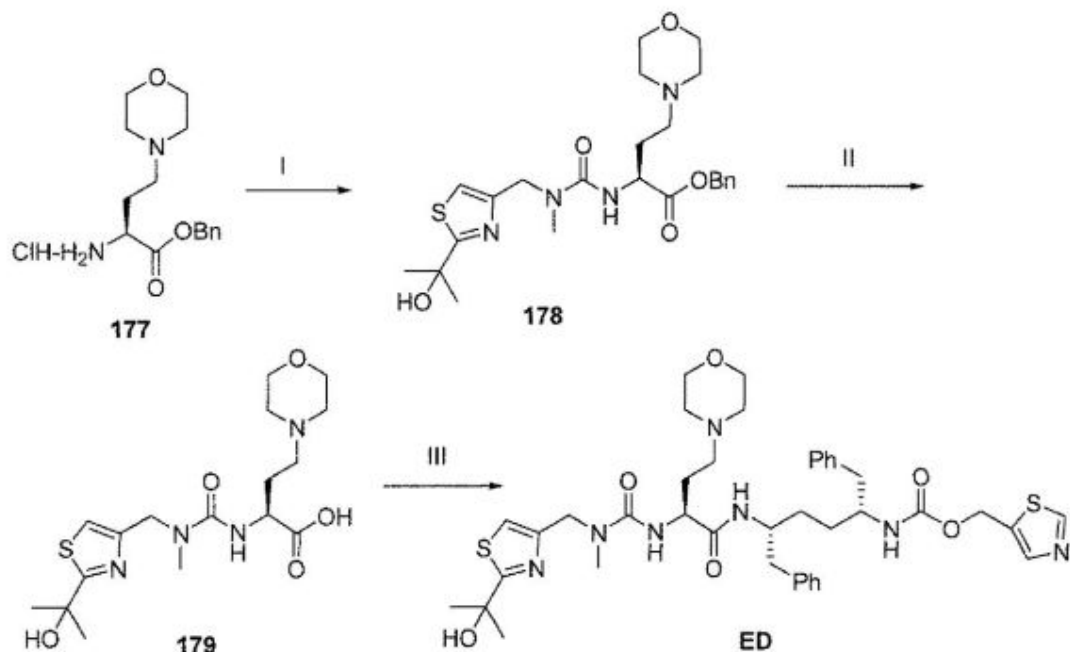
Compuesto 177

30

Se preparó el Compuesto **177** (3,4 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo 140a, excepto que se usó el Compuesto **176** en vez del Compuesto **139a**. m/z: 279,1 (M+H)⁺.

Preparación del Ejemplo ED

Esquema 107



I. a. CDI/DIPEA; b. **comp 173**; II. a. NaOH; b. HCl; III. **comp 8**/EDC/HOBt

5

Compuesto 178

Se preparó el Compuesto **178** (300 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usaron los Compuestos 173 y 177 en vez de los Compuestos 140a y 9. m/z: 491,3 (M+H)+.

10

Compuesto 179

Se preparó el Compuesto **179** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **178** en vez del Compuesto **148a**.

15

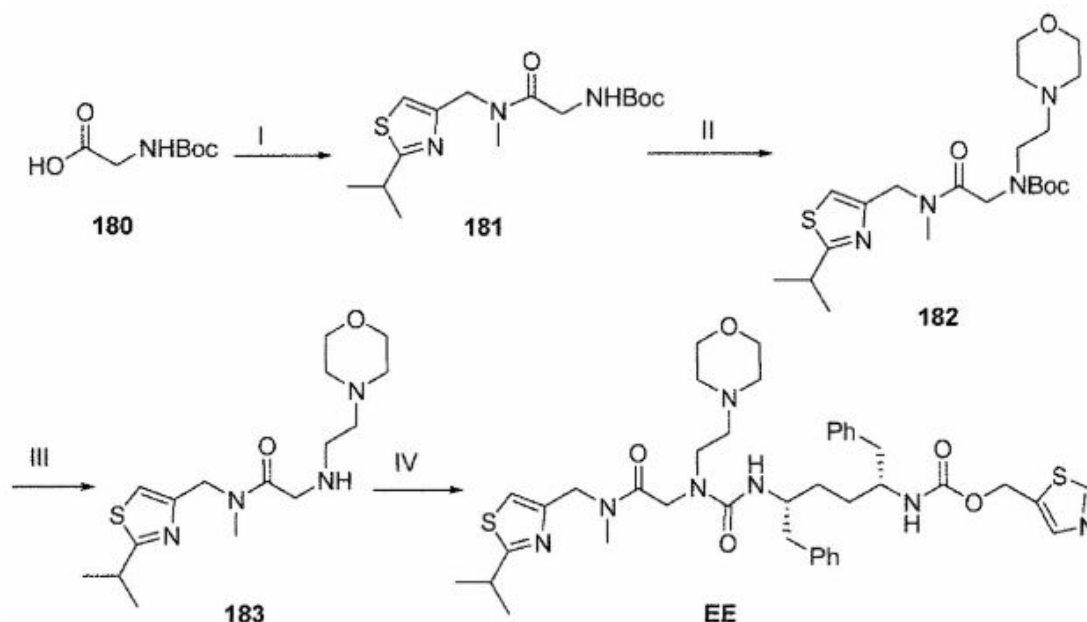
Ejemplo ED

Se preparó el Ejemplo **ED** (370 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **179** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 792,3 (M+H)+. RMN ¹H (CD₃OD) • 8,98 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,20-7,08 (11 H, m), 5,20 (2 H, m), 4,55 (2 H, m), 4,3-4,0 (4 H, m), 3,75 (3 H, m), 3,4 (2 H, m), 3,2-3,0 (4 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (10 H, m).

20

Preparación del Ejemplo EE

Esquema 108



I. comp 9/EDC/HOBt; II. a. NaH/DMF; b. Bromuro de 2-morfolinoetilo;
 III. a. TFA/DCM; b. NaOH; IV. a. trifosgeno/DIPEA; b. comp 8/DIPEA

Compuesto 180

Se obtuvo el Compuesto **180** de Aldrich.

Compuesto 181

Se preparó el Compuesto **181f** (1,6 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron los Compuestos 180 y 9 en vez de los Compuestos 8 y 138a. m/z: 327,9 (M+H)+.

Compuesto 182

A una suspensión de hidruro de sodio (52 mg, 60 %, 1,3 mmol) en DMF (4 ml) se añadió a una disolución del Compuesto **181** (327 mg, 1 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos, y una disolución de bromuro de 2-morfolinoetilo (212 mg, 1,1 mmol) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante 12 horas, y se inactivó rápidamente con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron cinco veces con agua y una vez con salmuera, y se secaron con Na₂SO₄. Las fases orgánicas secas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía instantánea en columna (0-10 % de MeOH en DCM) para dar el Compuesto **182** (267 mg). m/z: 441,1 (M+H)+.

Compuesto 183

Se preparó el Compuesto **183** (175 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **169**, excepto que se usó el Compuesto **182** en vez del Compuesto **168**. m/z: 341,2 (M+H)+.

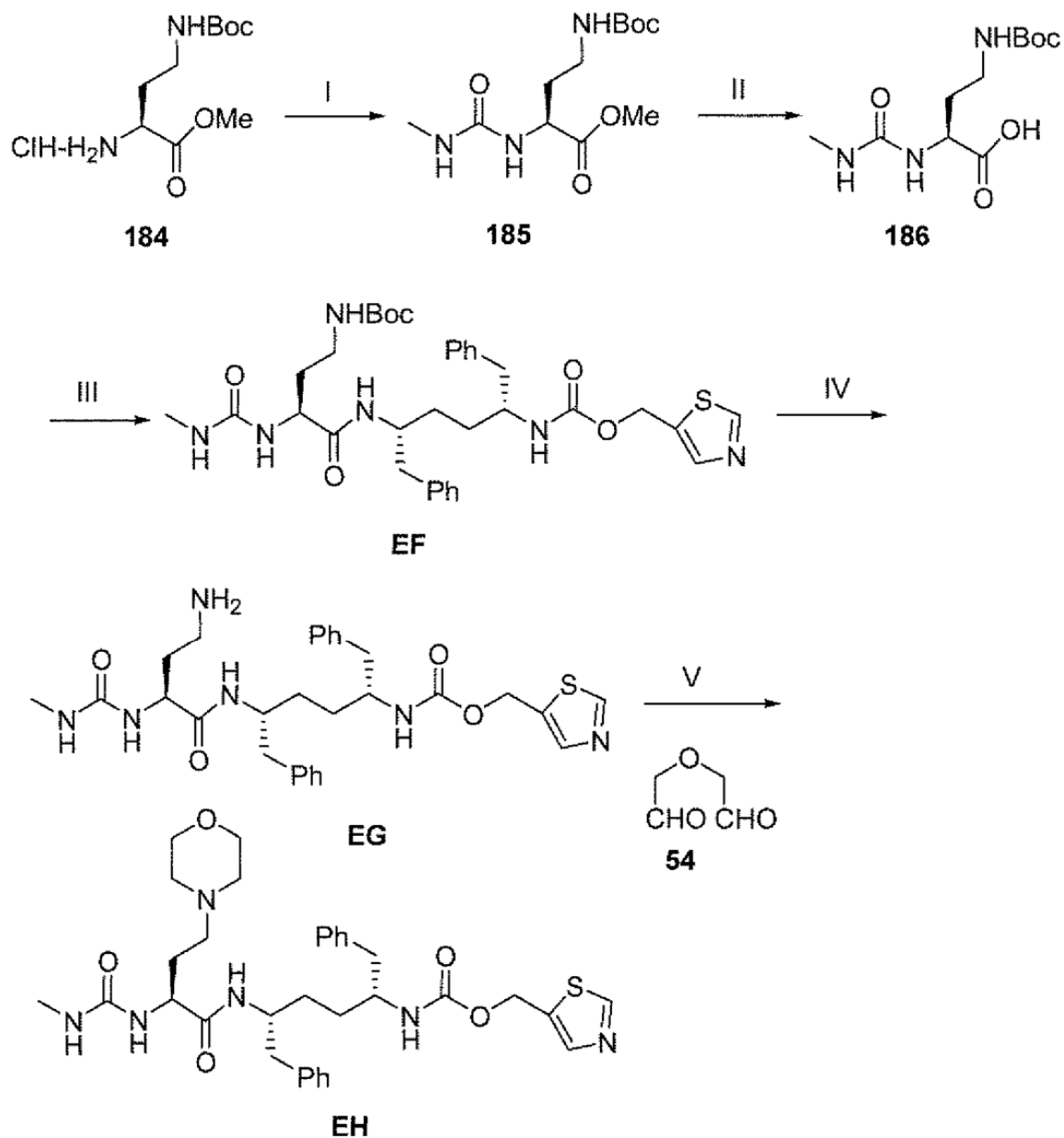
Ejemplo EE:

A una disolución de trifosgeno (56 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió una disolución del Compuesto **8** (210 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (194 µl) en DCM (1,8 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió una disolución del Compuesto **183** (175 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (194 µl) en DCM (1 ml). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó dos veces con disolución saturada de carbonato de sodio, una vez con agua, y una vez con salmuera, y se secó con Na₂SO₄. Las fases orgánicas secas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía instantánea en columna (15 % de iPrOH en DCM) para dar el Compuesto **EE** (150 mg). m/z: 776,3 (M+H)+. RMN ¹H (CD₃OD) • 8,97 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,21 (2 H, s), 4,6 (2 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,75 (1 H, s), 3,47 (4 H, m), 3,3 (5 H, m), 3,06/2,94 (3H, s), 2,7 (4 H, m), 2,30 (4

H, m), 1,6-1,2 (10 H, m).

Preparación de los Ejemplos EF-EH

5 **Esquema 109**



1. a. CDI/DIPEA; b. MeNH₂; II.a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
 III. comp **8**/EDC/HOBt/DIPEA; IV. a. TFA/DCM; b. NaOH;
 V. NaBH(OAc)₃/HOAc

10 Compuesto 184

Se obtuvo el Compuesto **184** de Aldrich.

Compuesto 185

15 Se preparó el Compuesto **185** (291 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usaron el Compuesto **184** y metilamina en vez de los Compuestos **140a** y **9**. m/z: 289,9 (M+H)⁺.

Compuesto 186

5 Se preparó el Compuesto **186** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **185** en vez del Compuesto **143**. m/z: 275,9 (M+H)+.

Ejemplo EF

10 Se preparó el Ejemplo **EF** (102 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **186** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 667,1 (M+H)+.

Ejemplo EG

15 Se preparó el Ejemplo **EG** (144 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **169**, excepto que se usó el Ejemplo **EF** en vez del Compuesto **168**. m/z: 567,2 (M+H)+.

Compuesto 54

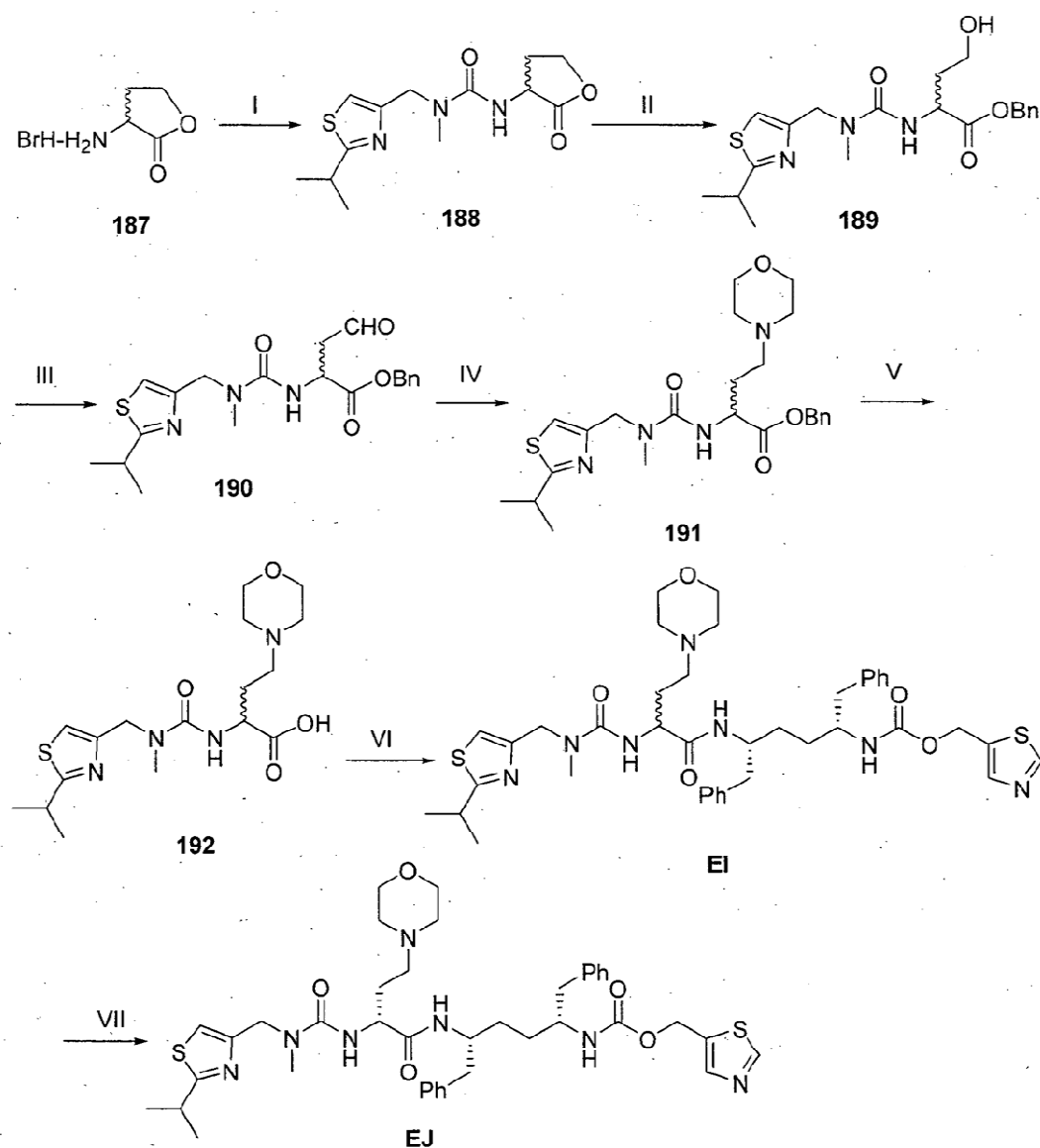
20 El Compuesto **54** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2,

Ejemplo EH

25 Se preparó el Ejemplo **EH** (25 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usaron el Ejemplo **EG** y el Compuesto 54 en vez del Compuesto 60 y 1-acetilpiperazina. m/z: 637,3 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) • 9,00 (br s, 1H); 7,94 (s a, 1H); 7,72 (s a, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 5,49 (m, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,02 (s a, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,76 (m, 9H); 2,25-1,70 (m, 4H); 1,70-1,40 (m, 6H).

Preparación del Ejemplo ET

Esquema 110



I. a. CDI/DIPEA; b. comp 9; II. a. NaOH/EtOH; b. BnBr/DMF; III. SO₃-piridina/Et₃N; IV. morfolina/NaBH(OAc)₃AcOH/CH₃CN; V. a. NaOH/EtOH/H₂O; b. HCl; IV. comp 8/EDCH/HOBt/DIPEA; VII. separación en columna quiral

Compuesto 187

Se obtuvo el Compuesto **187** de Aldrich.

Compuesto 188

Se preparó el Compuesto **188** (897 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **187** en vez del Compuesto **140a**. m/z: 298,0 (M+H)⁺.

Compuesto 189

Se preparó el Compuesto **189** (1,24 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **174**, excepto que se usó el Compuesto **188** en vez del Compuesto **151**. m/z: 406,1 (M+H)⁺.

Compuesto 190

Se preparó el Compuesto **190** (712 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DV**, excepto que se usó el Compuesto **189** en vez del Ejemplo **DU(c)**. m/z: 40, 4,0 (M+H)+.

Compuesto 191

Se preparó el Compuesto **191f** (384 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usaron los Compuestos **190** y morfolina en vez de los Compuestos **60** y 1-acetilpiperazina. m/z: 475,1 (M+H)+.

Compuesto 192

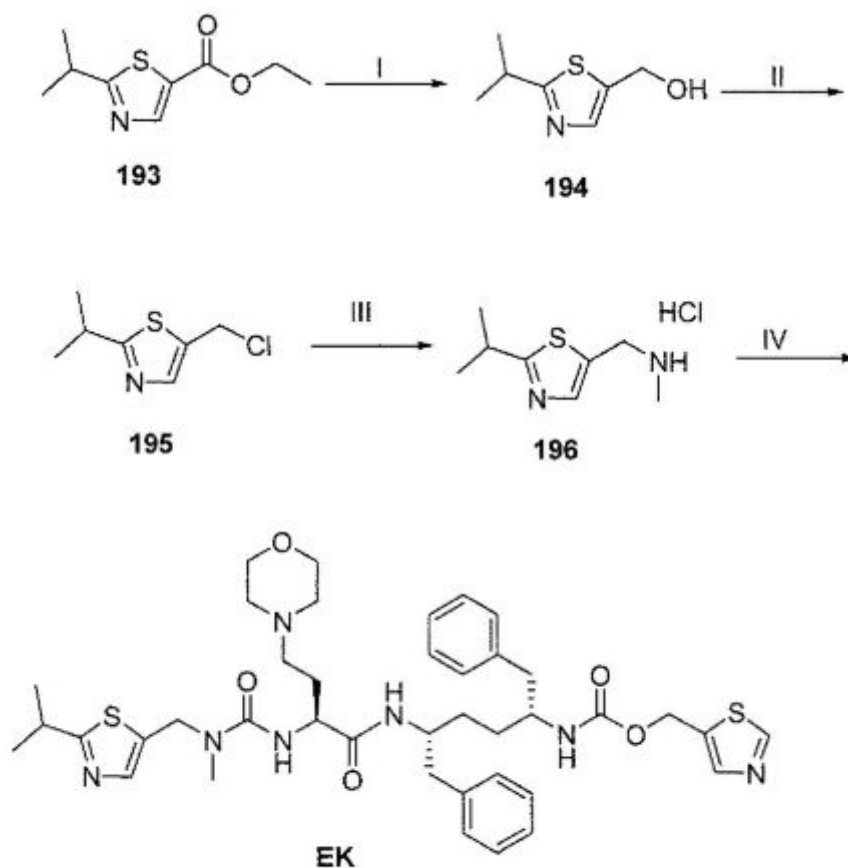
Se preparó el Compuesto **192f** (900 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **191** en vez del Compuesto **148a**. m/z: 385,0 (M+H)+.

Ejemplo EJ

Se purificó el **EI** con HPLC (columna chiralcel OD-H de Chiral Technologies Inc, heptano/iPrOH = 70/30) para dar el Ejemplo **EJ**. m/z: 776,2 (M+H)+. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,98 (s 1H); 7,90 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,40-7,00 (m, 15H), 6,55 (s a, 1H); 5,92 (s a, 1H); 7,75 (d, 1H); 5,28, 5,19 (d_{AB}, J = 14 Hz, 2H); 4,70-4,37 (m, 3H); 3,99 (m, 5H); 3,76 (s a, 1H); 3,65-3,30 (m, 3H); 2,97 (m, 5H); 2,90-2,60 (m, 7H); 2,28 (s a, 2H); 1,91 (s a, 2H); 1,6-1,3 (m, 12H).

Preparación del Ejemplo EK

Esquema 111



I. LiAlH₄, THF; II. PCl₅, tolueno; III. MeNH₂ en MeOH;
IV.a. CDI/DIPEA; b. comp **169**

Compuesto 193

Se sintetizó el Compuesto **193** siguiendo el procedimiento de J. Med. Chem., 41(4), 1998, 602-617 (incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines).

Compuesto 194

Se disolvió el Compuesto **193** (1,4 g, 7 mmol) THF anhidro (7 ml) y se añadió gota a gota durante 1 hora en una disolución de LiAlH₄ en THF agitando a 0 °C con gas nitrógeno. A continuación se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. en cuyo momento el HPLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió metanol lentamente. A continuación se añadió una disolución acuosa de tartrato sódico potásico. La disolución orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto **194** (1 g, 91 %), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 195

Se disolvió el Compuesto **194** (1 g, 6,37 mmol) en tolueno anhidro (6 ml). A la disolución resultante se añadió PCl₅ (1,3 g, 6,37 mmol). Después que la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se completó la reacción. Se añadió bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, que se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La disolución orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto **195** (0,91 g, 81 %).

Compuesto 196

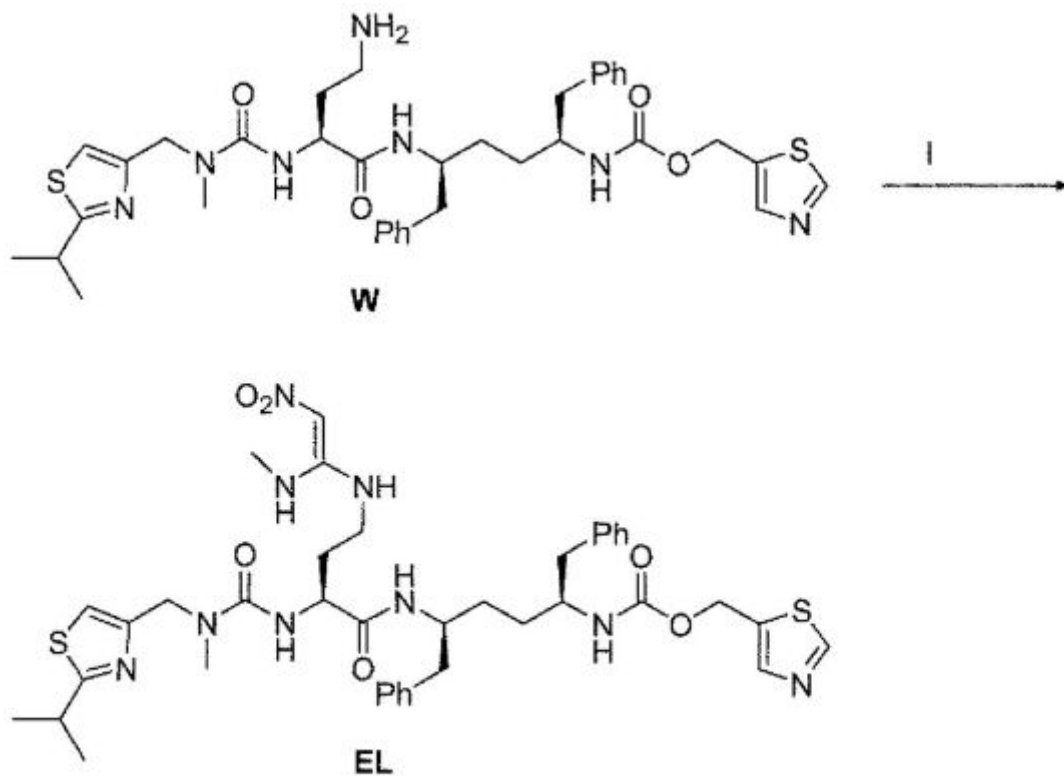
Se disolvió el Compuesto **195** (0,91 g, 5,2 mmol) se disolvió en metilamina 2 M en metanol (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 horas, a continuación se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en una disolución acuosa diluida de HCl para dar una disolución con un pH de 2. La disolución se lavó a continuación con acetato de etilo. La capa acuosa se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el Compuesto **196** (0,6 g, 56 %).

Ejemplo EK

Se preparó el Ejemplo **EK** (14 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM**, excepto que se usaron los Compuestos 169 y 196 en vez de los Compuestos 140a y 9, RMN ¹H (CD₃OD): • 8,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (m, 10H), 5,21 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 2,23-2,40 (m, 6H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 776,3, (M-H)⁻ 773,9

Preparación del Ejemplo EL

Esquema 112



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

5

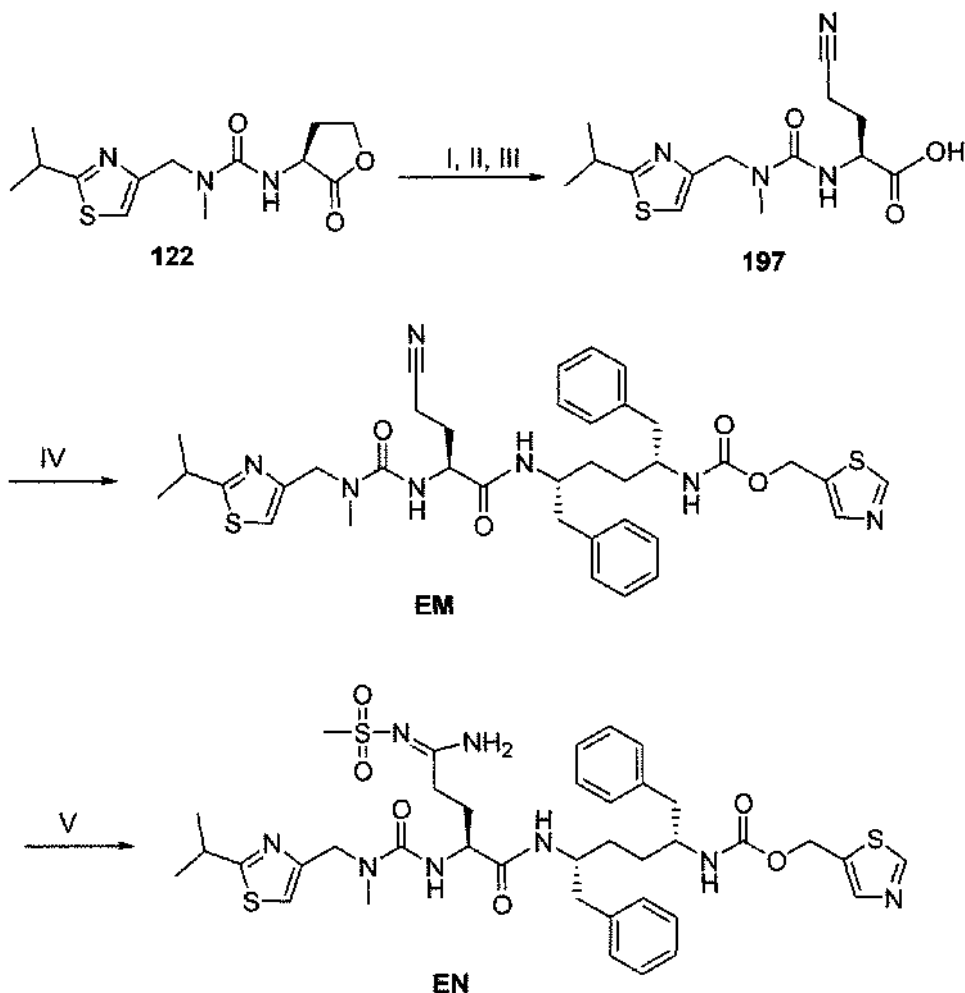
Ejemplo EL

Se disolvió el Ejemplo W (71 mg, 0,1 mmol) y 1,1-bis(metiltio)-2-nitroetilo (17 mg, 0,1 mmol) en DMF anhidro (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, seguido por 16 horas a 40°C. Se añadió una cantidad adicional de un 10 % de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroetilo y se agitó la mezcla a 60 °C durante 8 horas. Se añadió una disolución de metilamina 2 M en metanol (1,2 ml, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (3-10 % de MeOH en DCM). La purificación final con HPLC prep en fase inversa C₁₈ HPLC proporcionó el Ejemplo **EL** (55 mg, 68 %). RMN ¹H (CD₃OD): • 8,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,66 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 9H), 2,63 (m, 3H), 1,60-1,43 (m, 6H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 6H). Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 806,3, (M-H)⁻ 804,1.

20

Preparación de los Ejemplos EM-EN

Esquema 113



I. TMS-I/EtOH; II. KCN/DMSO; III. NaOH/H₂O/EtOH; IV. EDC/HOBt/TEA/THF;
 V.a. HCl/MeOH; b. H₂NSO₂NH₂

5

Compuesto 197

Se disolvió el Compuesto **122** (460 mg, 1,5 mmol) se disolvió en DCM anhidro. A la disolución resultante se añadió EtOH (540 •L, 9,28 mmol), seguido por TMS-I (663 •L, 4,6 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió TMS-I (200 •L) y la mezcla se agitó 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en otra porción de EtOH. El aceite resultante se disolvió en DMF anhidro (5 ml). Se añadió KCN, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (EtOAc). Se disolvió el producto (260 mg, 0,74 mmol) en EtOH y se agitó en un baño de hielo. Se disolvió el NaOH (33 mg, 0,82 mmol) en agua y se añadió a la disolución de EtOH en porciones. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 10 % a un pH de 2-3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se usó el Compuesto **197** resultante (228 mg, 47 %) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo EM

Se disolvió el Compuesto **197** (228 mg, 0,7 mmol) en THF anhidro (5 ml). EDC (202 mg, 1,05 mmol) y HOBt (162 mg, 1,05 mmol) a la disolución y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Se disolvió el Compuesto **8** (214 mg, 0,7

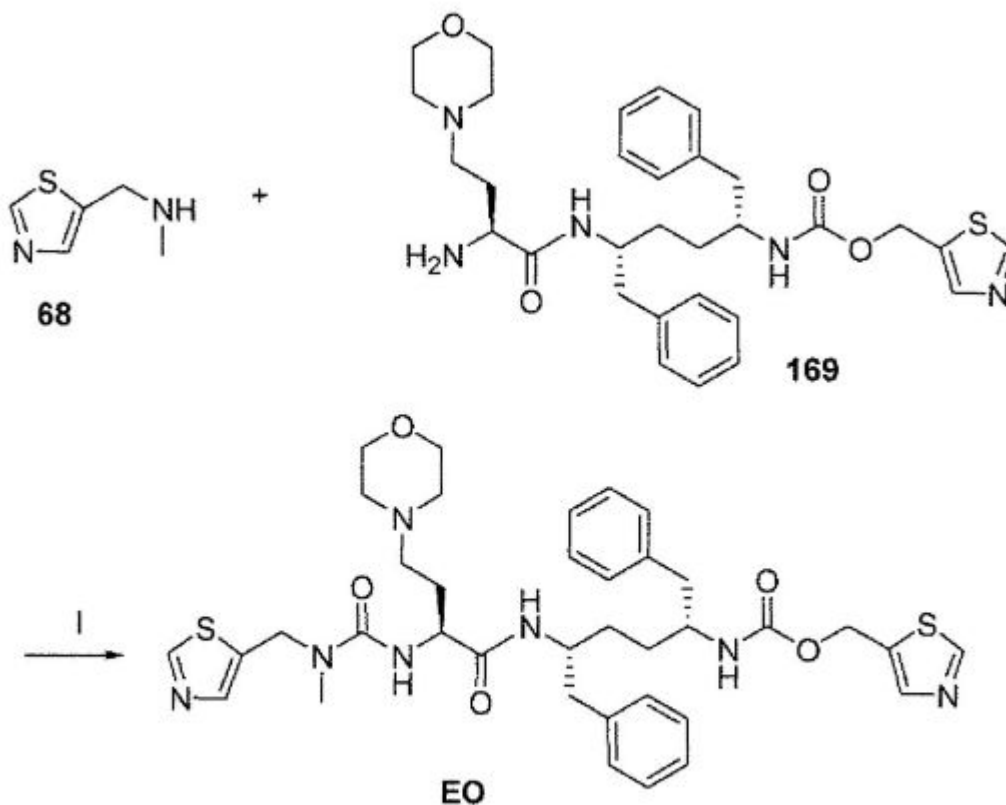
mmol) a la mezcla de reacción junto con DMF anhidro (3 ml) y TEA (294 μ l, 2,11 mmol). La mezcla se agitó durante 90 minutos, a continuación se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM). La purificación final con HPLC prep en fase inversa C₁₈ proporcionó el Ejemplo **EM** (291mg, 58 %). RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,17 (m, 10H), 5,22 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 6H). Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 716,2, (M-H)⁻ 713,9.

10 Ejemplo EN

Se disolvió el Ejemplo **EM** (120 mg, 0,168 mmol) MeOH anhidro (5 ml) y se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces con porciones recientes de MeOH. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se agitó en un baño de hielo con nitrógeno gas. se burbujeó HCl gas en la disolución de MeOH durante 5-10 minutos hasta saturar la disolución. El recipiente de reacción se precintó y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 8 horas. A continuación se concentró la mezcla de reacción a presión reducida a temperatura ambiente, El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con una disolución acuosa de carbonato de sodio al 10%, seguido por disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 2-metoxi etanol (5 ml), Se añadió sulfamida (161 mg, 1,68 mmol) a la disolución, que se agitó a 80°C durante 8 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución saturada acuosa de carbonato de sodio, seguido por disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM). La purificación final con HPLC prep en fase inversa C₁₈ proporcionó el Ejemplo **EN** (16 mg, 12 %). RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,82 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,68 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 6H). Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 812,1, (M-H)⁻ 810,0.

Preparación del Ejemplo EQ

Esquema 114



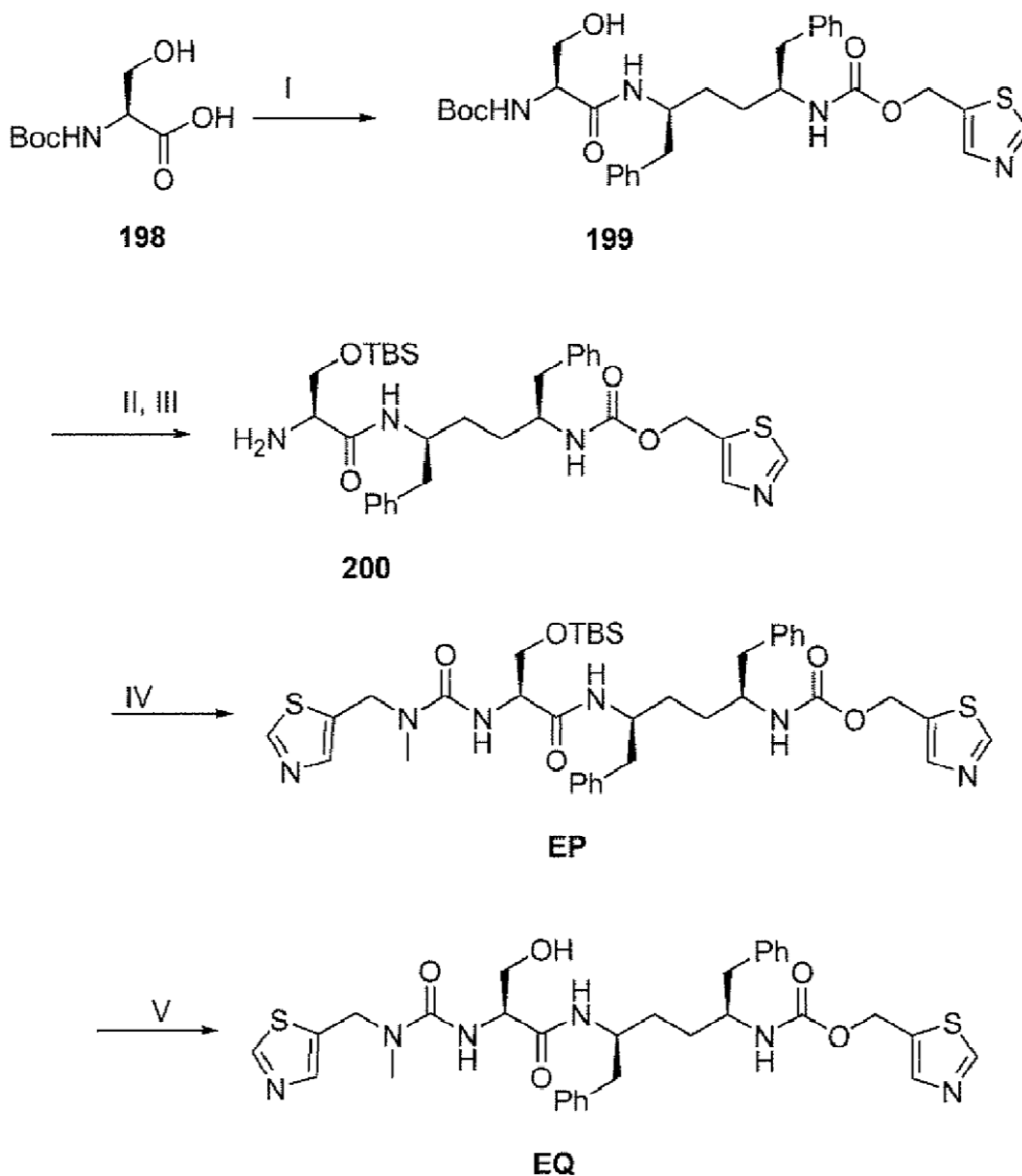
I. a. comp **169**/CDI/DIPEA; b. comp **68**

Compuesto 68

El Compuesto **68** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2008/010921 A2,

5 Ejemplo EO

Se preparó el Ejemplo **EO** (39 mg) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM**, excepto que se usaron los Compuestos **68** y **169** en vez de los Compuestos **140a** y **9**, RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,19 (m, 10H), 5,21 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,38-2,28 (m, 6H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 4H). Espectro de masas (m/e): (M+H) $^+$ 734,3, (M-H) $^-$ 731,9

Preparación del Ejemplo EP-EQ**Esquema 115**

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

Compuesto 198

Se obtuvo el Compuesto **198** de Aldrich.

Compuesto 199

- 5 Se disolvió el Compuesto **198** (205 mg, 1 mmol) se mezcló con el Compuesto **46** (446 mg, 1 mmol) y HOBt (230 mg, 1,5 mmol) en DMF anhidro (5 ml), EDC (230 mg, 1,2 mmol) se agregó a continuación. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, se añadió DIPEA (348 #L, 2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida.
- 10 El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en DCM) para dar el Compuesto **199** (345 mg, 58 %).

Compuesto 200

- 15 Se disolvió el Compuesto **199** (345 mg, 0,58 mmol) en una pequeña cantidad de MeOH. Se añadió una disolución de HCl 4 N en dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM anhidro (10 ml). Se añadieron piridina (163 #L, 2 mmol) y
- 20 cloruro de t-butildimetilsililo (166 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 horas. Se añadieron más piridina (163 #L) y TBS-Cl (60 mg). La mezcla resultante se agitó durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía
- 25 instantánea en columna de gel de sílice (0-5 % de MeOH en DCM) para dar el Compuesto **200** (248 mg, 69 %).

Ejemplo EP

- Se preparó el Ejemplo **EP** siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo **DM**, excepto que se usaron los
- 30 Compuestos 200 y 68 en vez de los Compuestos 140a y 9,

Ejemplo EQ

- Se añadió al Ejemplo **EP** HCl 4 N en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se evaporó el disolvente. El
- 35 residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con disolución saturada de carbonato de sodio, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (10 % de iPrOH en DCM) para dar el Ejemplo **EQ** (35 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,19 (m, 10H), 6,92 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,56 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 1,45 (m, 4H). Espectro de masas
- 40 (m/e): (M+H)⁺ 651,2, (M⁻ H)⁻ 648,8.

Determinaciones de la CI₅₀ para el citocromo P450 de hígado humano

Materiales y métodos generales

- 45 Se obtuvo la fracción microsómica hepática humana combinada (n > 15 donantes) de BD-Gentest (Woburn, MA) que suministró también la hidroxi-terfenadina, el 4'-hidroxiclofenaco y el sistema de regeneración del NADPH. Se preparó ritonavir a partir de una disolución oral comercial de Norvir® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Otros reactivos fueron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) e incluyeron terfenadina, fexofenadina, BRL 15572, diclofenaco y ácido mefenámico.
- 50

- Se llevaron a cabo incubaciones por duplicado en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4 con el sistema de regeneración del NADPH utilizado tal como se ha descrito por el fabricante. Las concentraciones finales de proteínas microsómicas se habían determinado previamente que se encontraban comprendidas en un intervalo lineal de
- 55 actividad y dieron como resultado un consumo menor del 20% de sustrato durante el curso de la incubación. Las concentraciones finales de sustrato usadas fueron iguales a los valores de Km aparentes para las actividades determinadas en las mismas condiciones. Se disolvieron los inhibidores en DMSO, y la concentración final de DMSO, para el sustrato y los vehículos inhibidores, fue de un 1% (v/v). Se llevaron a cabo las incubaciones a 37°C con agitación y se iniciaron mediante la adición de sustrato. A continuación se retiraron alícuotas a 0, 7 y 15 minutos. Las
- 60 muestras se inactivaron rápidamente mediante tratamiento con una mezcla de acetonitrilo, ácido fórmico, agua (94,8 %/0,2 %/5 %, v/v/v) que contenía un patrón interno. La proteína precipitada se eliminó mediante centrifugación a 3000 rpm durante 10 min y alícuotas del sobrenadante se sometieron a continuación al análisis de LC-MS.

- El sistema de LC-MS consistió en un Waters Acquity UPLC, con un gestor de disolvente binario y un organizador de
- 65 muestras refrigerado (8°C) y un gestor de muestras, intercalado con un espectrómetro de masas en tándem Micromass Quattro Premier funcionando en un modo de ionización mediante electropulverización. La columna fue una

Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ de 2,1 x 50 mm, un tamaño de poros de 1,7 µm. Las fases móviles consistieron en mezclas de acetonitrilo, ácido fórmico y agua, siendo la composición de la fase móvil de A 1 %/0,2 %/98,8 % (v/v/v) y siendo para la fase móvil de B 94,8 %/0,2 %/5 % (v/v/v). Los volúmenes de inyección fueron de 5 µl y el caudal fue de 0,8 ml/min. Se determinaron las concentraciones de metabolitos por referencia a las curvas patrón generadas con analitos auténticos en las mismas condiciones que las incubaciones.

Se calcularon los valores de la CI₅₀ (la concentración de la actividad de CYP3A reductora del inhibidor en un 50 %) mediante una regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism 4.0 y un modelo sigmoidal.

Ensayo de inhibición de CYP3A

Se evaluaron las potencias de los compuestos como inhibidores de los citocromos hepáticos humanos de la subfamilia CYP3A (particularmente CYP3A4) utilizando terfenadina oxidasa, una actividad selectiva de CYP3A bien caracterizada descrita en Ling, K.-H.J., et al Drug Metab. Dispos. 23, 631-636, (1995) y Jurima-Romet, et al Drug Metab. Dispos. 22, 849-857, (1994). Las concentraciones finales de proteína microsómica y de sustrato de terfenadina fueron de 0,25 mg/ml y de 3 µM, respectivamente. se terminaron las reacciones metabólicas mediante tratamiento con siete volúmenes de disolución de inactivación que contenía 0,1 µM de BRL 15572 como patrón interno. Se añadieron 8 volúmenes más de agua antes de la centrifugación y se retiraron alícuotas del sobrenadante para el análisis

Para el análisis de LC-MS se consiguió la elución cromatográfica mediante una serie de gradientes lineales que se iniciaban a 20% de B y se mantenían durante 0,1 minutos, aumentando a continuación 80% de B durante 1,5 minutos, manteniendo durante 0,4 minutos y volviendo a continuación a las condiciones de partida durante 0,05 min. El sistema se dejó reequilibrar durante al menos 0,25 minutos antes de la siguiente inyección. Se hizo funcionar el espectrómetro de masas en modo de ion positivo y se vigilaron las siguientes parejas de iones precursores de ([M+H]⁺)/producto y se cuantificaron utilizando el software MassLynx 4.0 (SP4, 525) : hidroxi-terfenadina 488.7/452.4, fexofenadina 502.7/466.4 y BRL 15572 407.5/209.1. Se determinó la actividad de la terfenadina oxidasa a partir de la suma de metabolitos de hidroxi-terfenadina y carboxi-terfenadina (fexofenadina).

Ensayo de inhibición de CYP2C9

Se evaluaron las potencias de los compuestos como inhibidores de CYP2C9 hepáticos humanos utilizando la diclofenaco 4'-hidroxilasa, una actividad específica de esta enzima, tal como se ha descrito en Leeman, T., et al Life Sci. 52, 29-34, (1992). Las concentraciones finales de proteína microsómica y de sustrato de diclofenaco fueron de 0,08 mg/ml y de 4 µM, respectivamente. Se terminaron las reacciones metabólicas mediante tratamiento con tres volúmenes de disolución de inactivación que contenía 1 µM de ácido mefenámico como patrón interno. Tras la centrifugación se añadieron 4 volúmenes adicionales de agua. A continuación se sometieron alícuotas del sobrenadante al análisis de LC-MS.

Para el análisis de LC-MS se consiguió la elución cromatográfica mediante una serie de gradientes lineales que se iniciaban a 20% de B y se mantenían durante 0,3 minutos, aumentando a continuación 99 % de B durante 1,2 minutos, manteniendo durante 0,5 minutos y volviendo a continuación a las condiciones de partida durante 0,25 min. El sistema se dejó reequilibrar durante al menos 0,25 minutos antes de la siguiente inyección. Se hizo funcionar el espectrómetro de masas en modo de ion negativo y se vigilaron las siguientes parejas de iones precursores de ([M+H]⁺)/producto y se cuantificaron: 4'-hidroxi-diclofenaco 312.4/294.2 y ácido mefenámico 242.4/224.2.

Ensayos biológicos utilizados para la caracterización de inhibidores de la proteasa de VIH

Ensayo de la enzima proteasa de VIH-1 (K_i)

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

El ensayo empleó (2-aminobenzoil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y proteasa recombinante de VIH-1-1 expresada en E.Coli como enzima. Ambos reactivos fueron suministrados por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; nº de Cat. H-2992). El tampón para esta reacción fue acetato de amonio 100 mM, pH 5,3, cloruro de sodio 1 M, ácido etilendiaminotetraacético 1 mM, ditiotreitól 1 mM, y dimetilsulfóxido al 10 %.

Para determinar la constante de inhibición K_i, se prepararon una serie de disoluciones que contenían una cantidad idéntica de la enzima (1 a 2,5 nM) y el inhibidor que se va a ensayar a diferentes concentraciones en el tampón de reacción. Las disoluciones se transfirieron posteriormente a una placa de color blanco de 96 pocillos (190 µl cada una) y se preincubaron durante 15 min a 37 °C el sustrato se solubilizó en un 100 % de dimetilsulfóxido a una concentración de 800 µM y se añadieron 10 µl de sustrato 800 µM en cada pocillo hasta alcanzar una concentración final de sustrato de 40 µM. Se midió la cinética de reacción en tiempo real a 37 °C utilizando un fluorímetro de placas de 96 pocillos Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) atX(Ex) = 330 nm y X(Em) = 420 nm. Se determinaron las velocidades

iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidor y se calculó el valor K_i (en unidades de concentración picomolares) utilizando un programa EnzFitter (Biosoft, Cambridge, Reino Unido) de acuerdo con un algoritmo para la inhibición competitiva de unión estrecha descrito por Ermolieff J., Lin X., y Tang J., Biochemistry 36, 12364 (1997).

5 Ensayo de la enzima proteasa de VIH-1 (CI50)

Como para el ensayo de K_i , anterior, El ensayo se basa en la detección fluorimétrica de la escisión del sustrato del hexapéptido sintético mediante la proteasa de VIH-1 en un tampón de reacción definido tal como se ha descrito inicialmente por M.V. Toth y G.R.Marshall, Int. T. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990).

El ensayo empleó (2-aminobenzoil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y proteasa recombinante de VIH-1- 1 expresada en E.Coli como enzima. Ambos reactivos fueron suministrados por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; n° de Cat. H-2992 y H-9040, respectivamente). El tampón para esta reacción fue acetato de amonio 100 mM, pH 5,5, cloruro de sodio 1 M, ácido etilendiaminotetraacético 1 mM, y ditiotritol 1 mM, y dimetilsulfóxido al 10 %.

Para determinar el valor de la CI50, 170 µl of de tampón de reacción se transfirieron en los pocillos de una placa de microvaloración blanca de 96 pocillos. Una serie de 3 diluciones en DMSO del inhibidor que se va a preparar, y 0 µl de las disoluciones resultantes se transfirieron en los pocillos de la placa de microvaloración. 10 µl de una disolución madre de enzimas 20-50 nM en tampón de reacción buffer se añadieron a cada pocillo de la placa de 96 pocillos para proporcionar una concentración final de la enzima de 1-2,5 nM. Las placas se preincubaron a continuación durante 10 minutos a 37°C. El sustrato se solubilizó en dimetilsulfóxido al 100 % a una concentración de 400 µM y se añadieron 10 µl del sustrato 400 µM en cada pocillo hasta alcanzar una concentración final del sustrato de 20 µM. Se midió la cinética de reacción en tiempo real utilizando un fluorímetro de placas de 96 pocillos Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a A(Ex) = 330 nm y X(Em) = 420 nm. Se determinaron las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidor y se calculó el valor de la CI₅₀(en unidades de concentración nanomolares) utilizando el software GraphPad Prism™ para ajustar curvas de regresión no lineales.

30 Ensayo de cultivo de células anti VIH-1 (CE50)

El ensayo se basa en la cuantificación del efecto citopático asociado a VIH-1 por una detección colorimétrica de la viabilidad de las células infectadas por el virus en presencia o ausencia de los inhibidores ensayados. Se determinó la muerte celular inducida por VIH-1 utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) que se convierte solo por células intactas en un producto con unas características de absorción específicas tal como se describe por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81.577(1989) (incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los fines).

Se infectaron células MT2 (programa reactivo NIH SIDA, n° Cat 237) mantenidas en medio RPMI-1640 suplementado con suero de feto bovino al 5 % y antibióticos con la cepa IIIB de VIH-1 natural (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) durante 3 horas a 37 °C utilizando el inóculo de virus correspondiente a una multiplicidad de infección igual a 0,01. Las células infectadas en el medio de cultivo se distribuyeron en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl/pocillo), y se incubaron en presencia de un conjunto de disoluciones que contenían 5 diluciones en serie del inhibidor ensayado (100 µl/pocillo) durante 5 días a 37 °C. Las muestras con células infectadas no tratadas y células del control simuladas no tratadas se distribuyeron también en la placa de 96 pocillos y se incubaron en las mismas condiciones.

Para determinar la actividad antivírica de los inhibidores ensayados, una disolución XTT sustrato (6 ml por placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato pH 7.4 se calentaron en un baño de agua durante 5 min a 55 °C antes de 50 µl de metilsulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) se añadió por 6 ml de la disolución XTT. tras retirar 100 µl de medio de cada pocillo en la placa de ensayo, 100 µl de la disolución del sustrato XTT se añadieron a cada pocillo. Las células y la disolución XTT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 min en una incubadora con CO₂. Para inactivar el virus, se añadieron 20 µl de Triton X-100 al 2 % a cada pocillo. Se cuantificó la viabilidad, tal como se determinó por la cantidad de metabolitos XTT producidos, se cuantificó espectrofotométricamente por la absorbancia a 450 nm (con la sustracción de la absorbancia de fondo a 650 nm). Los datos derivados del ensayo se expresaron como el porcentaje de absorbancia con respecto al control no tratado y se calculó la concentración eficaz del cincuenta por ciento (CE₅₀) como la concentración del compuesto que tuvo como efecto un aumento en el porcentaje de producción del metabolito XTT en las células infectadas, tratadas con el compuesto al 50% del producido por las células sin infectar, exentas de compuesto.

60 Ensayo de cultivo de células (CE₅₀) anti VIH-1 en presencia de proteínas de suero humano al 40% o proteínas de suero humano

Este ensayo es casi idéntico al Ensayo de cultivo de células anti VIH-1 descrito anteriormente, excepto que la infección se realizó en presencia o ausencia de proteínas de suero humano al 40% (Tipo AB Male Cambrex 14-498E) o proteínas de suero humano (Glicoproteína α-ácida humana, Sigma G-9885; albúmina de suero humano, Sigma A1653,

96-99 %) a concentración fisiológica. Se determinó la muerte celular inducida por VIH-1 tal como se ha descrito anteriormente, excepto que las células infectadas distribuidas en la placa de 96 pocillo se incubaron en suero humano al 80% (concentración 2X) o en 2 mg/ml de Glicoproteína α -ácida + 70 mg/ml de HSA (concentración 2X) más bien que en un medio de cultivo.

5

Ensayo de citotoxicidad del cultivo celular (CC₅₀)

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

15 Las células MT-2 mantenidas en medio RPMI-1640 suplementado con suero de feto bovino al 5% y antibióticos se distribuyeron en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 μ l/pocillo) y se incubaron en presencia o ausencia de 5 diluciones en serie del inhibidor ensayado (100 μ l/pocillo) durante 5 días a 37°C. Los controles incluyeron células infectadas no tratadas y células infectadas protegidas por 1 μ M de P4405 (Podofolotoxina, N° de Cat. de Sigma P4405).

20

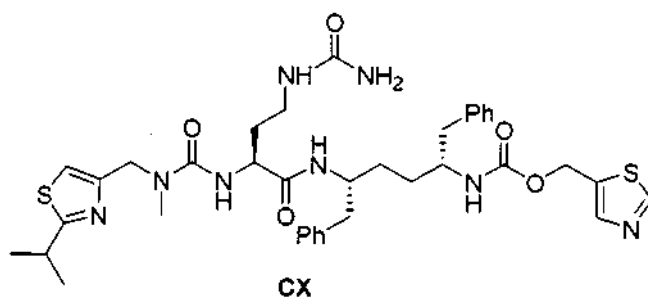
Para determinar la citotoxicidad, una disolución XTT sustrato (6 ml por placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato pH 7.4 se calentó en un baño de agua en oscuridad durante 5 min a 55 °C antes de que se añadieran 50 μ l de metasulfato de N-metilfenazonio (5 μ g/ml) por 6 ml de la disolución XTT. tras retirar 100 μ l de medio de cada pocillo en la placa de ensayo, se añadieron 100 μ l de la disolución del sustrato XTT se añadieron a cada pocillo. Las células y la disolución XTT se incubaron a 25 37°C durante 45 a 60 min en una incubadora con CO₂. Para inactivar el virus, se añadieron 20 μ l de Triton X-100 al 2 % a cada pocillo. Se cuantificó la viabilidad, tal como se determinó por la cantidad de metabolitos XTT producidos, se cuantificó espectrofotométricamente por la absorbancia a 450 nm (con la sustracción de la absorbancia de fondo a 650 nm). Los datos procedentes del ensayo se expresan como el porcentaje de absorbancia con respecto al control no tratado, y se calculó la concentración de citotoxicidad del cincuenta por ciento (CE₅₀) como la concentración de 30 compuesto que tuvo como efecto un efecto en el porcentaje del crecimiento celular en células tratadas con el compuesto al 50% del crecimiento celular proporcionado por células no infectadas, exentas de compuesto.

Los datos experimentales basados en los Ejemplos A-EQ representativos demuestran que los compuestos de la presente invención pueden tener una activación de la inhibición de CYP450 3A4 en un intervalo representado por una 35 CI₅₀ de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 4700 nM, y una actividad de la inhibición de CYP450 2C9 en un intervalo representado por una CI₅₀ de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10.000 nM.

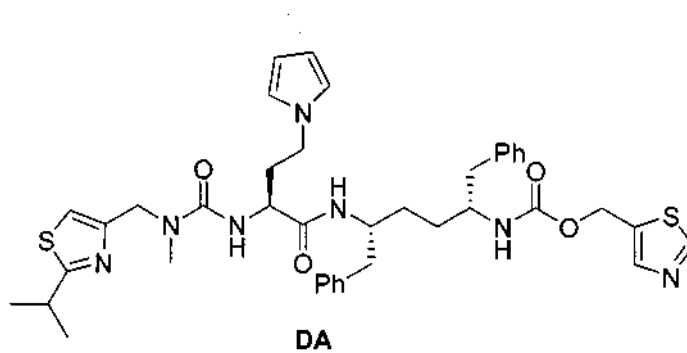
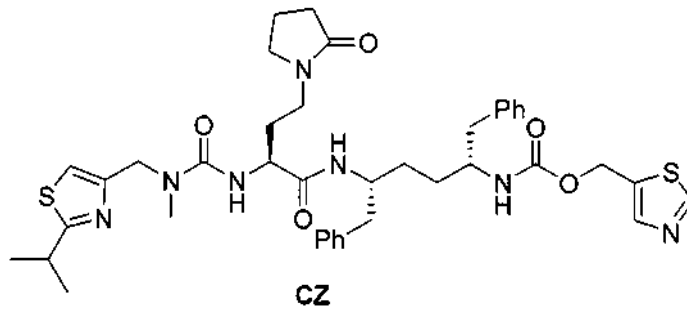
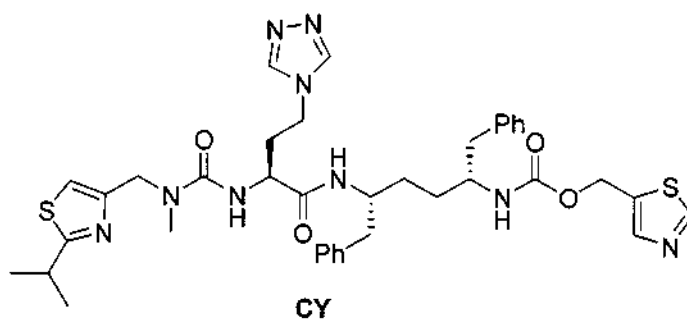
Los datos experimentales basados en los Ejemplos A-EQ representativos demuestran que los compuestos de la presente invención pueden tener una activación de la inhibición de la proteasa en un intervalo representado por una 40 CE₅₀ de VIH de aproximadamente 140 nM a más de 30000 nM,

REIVINDICACIONES

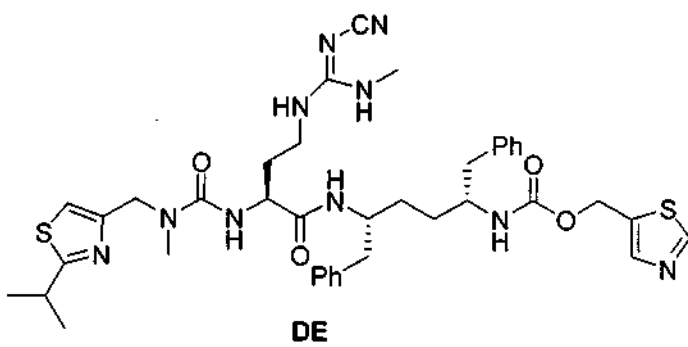
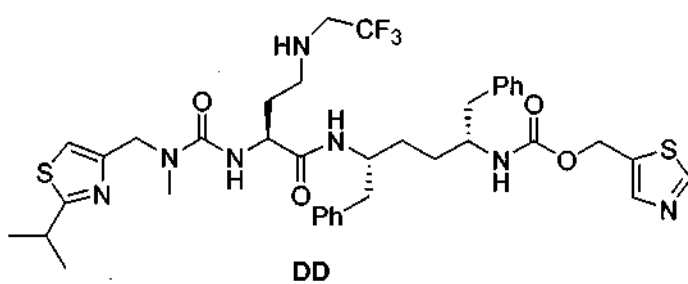
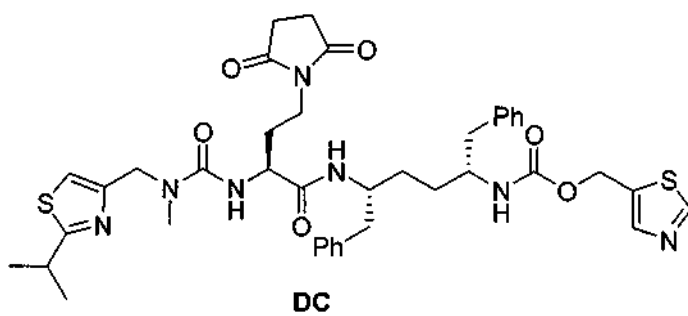
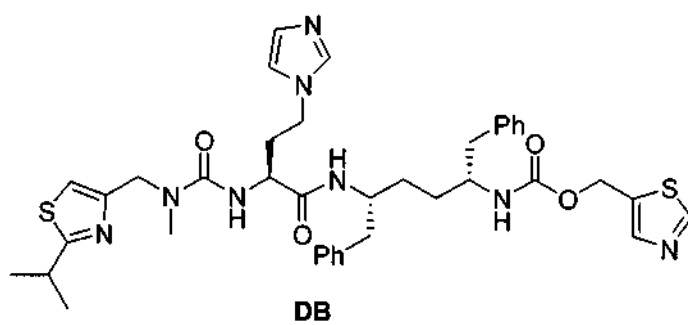
1. Un compuesto seleccionado entre:

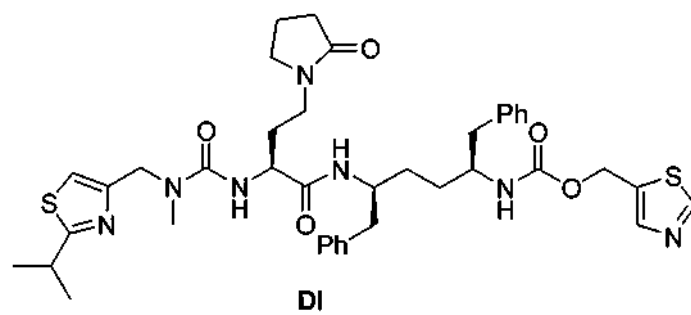
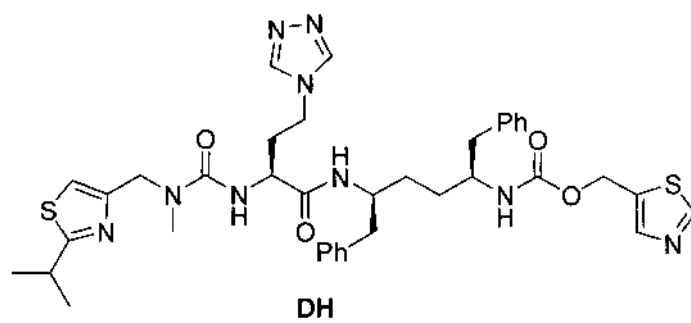
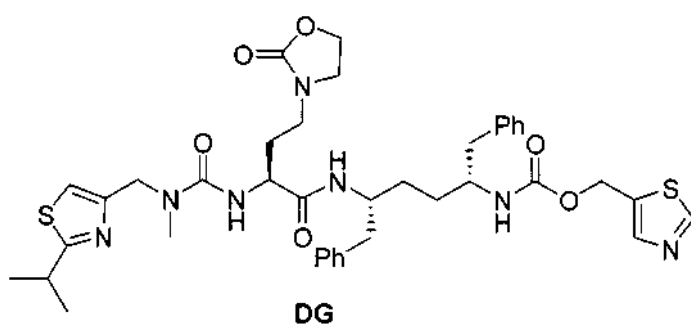
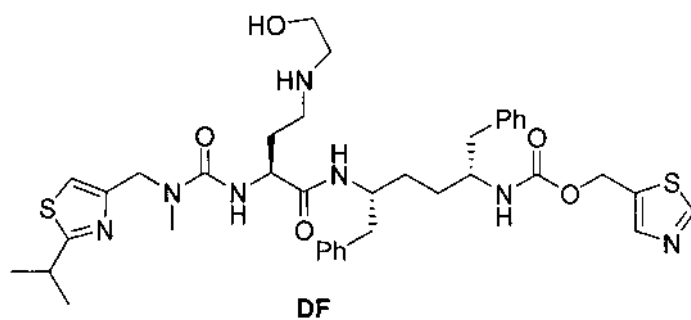


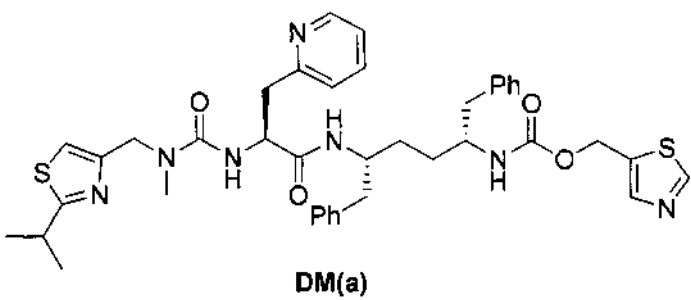
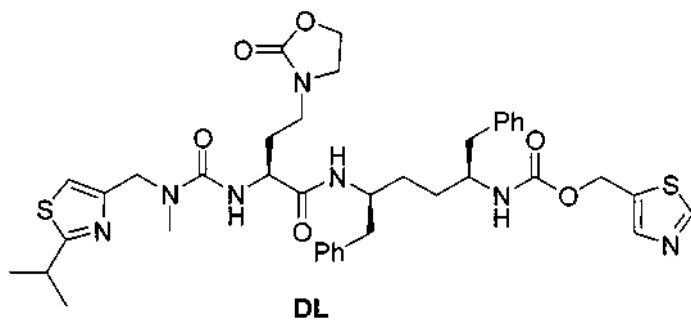
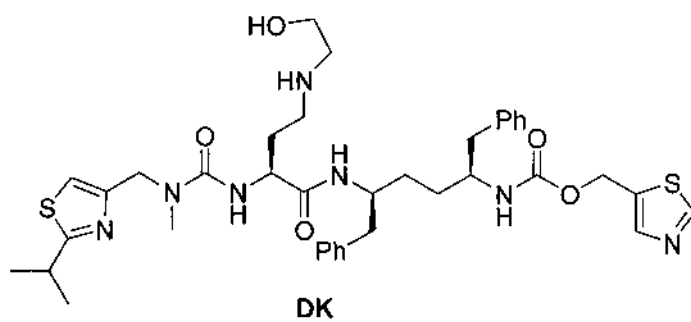
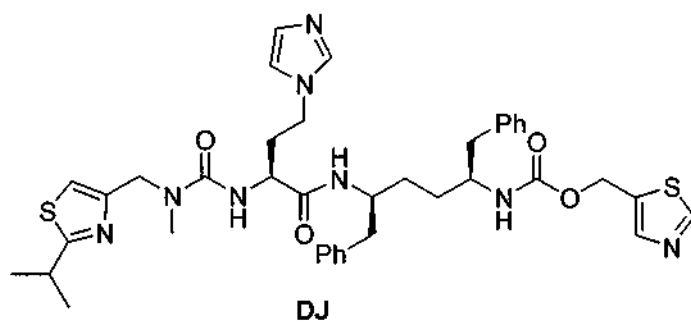
5

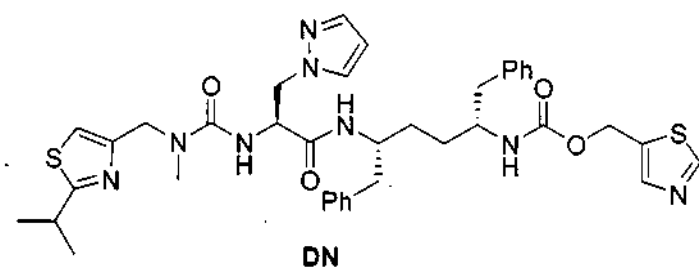
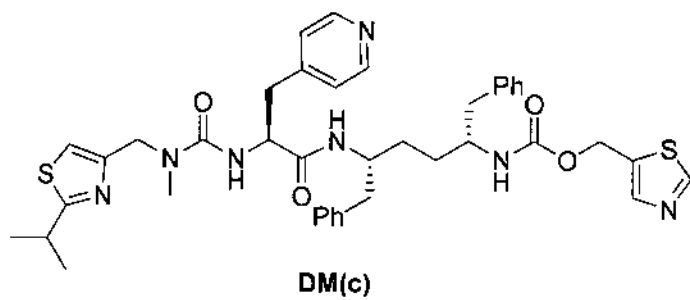
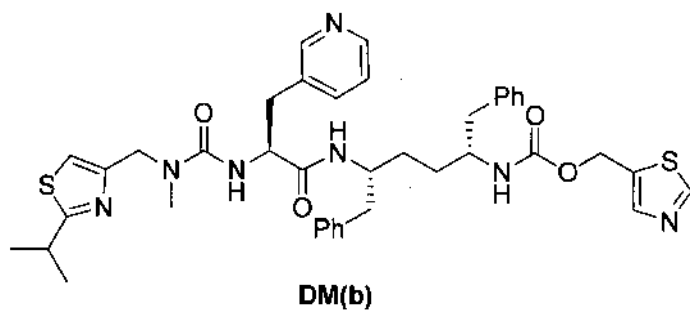


10

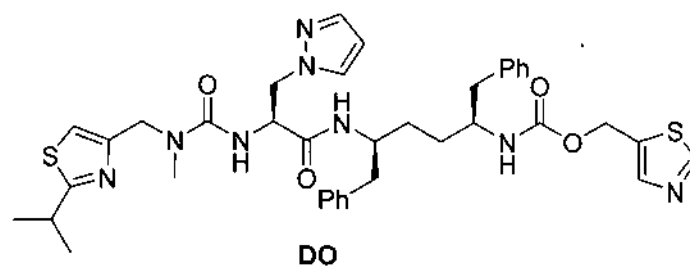


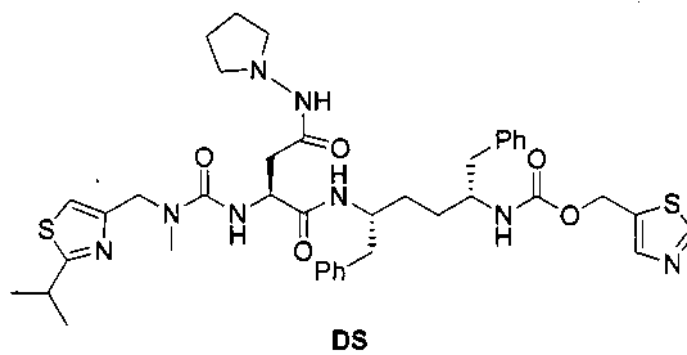
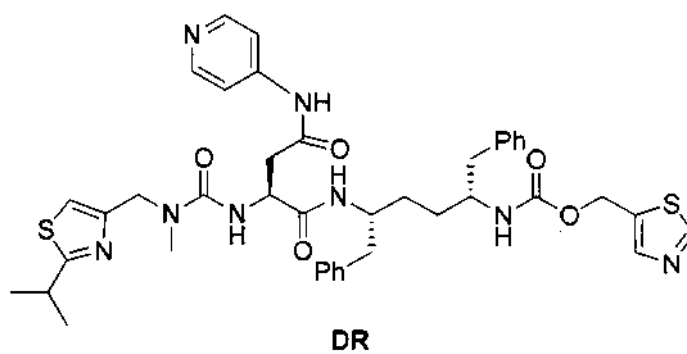
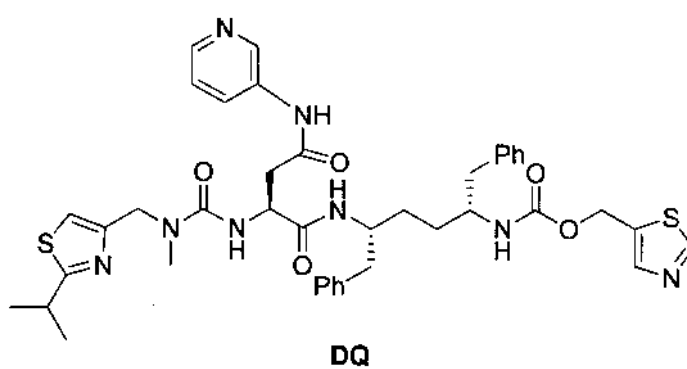
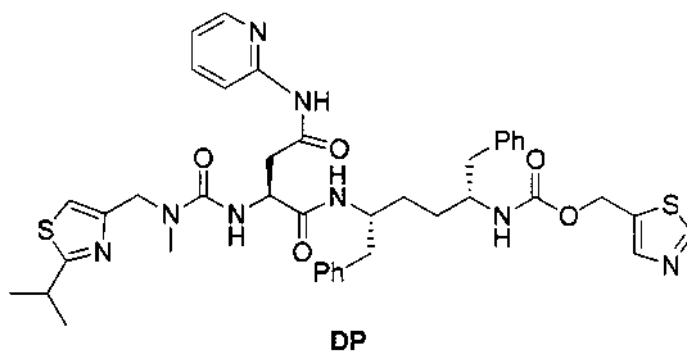


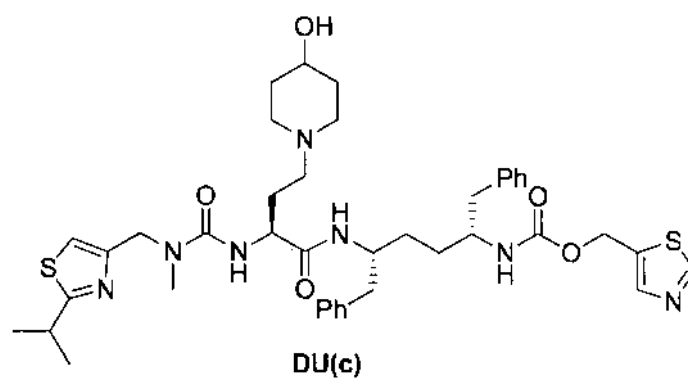
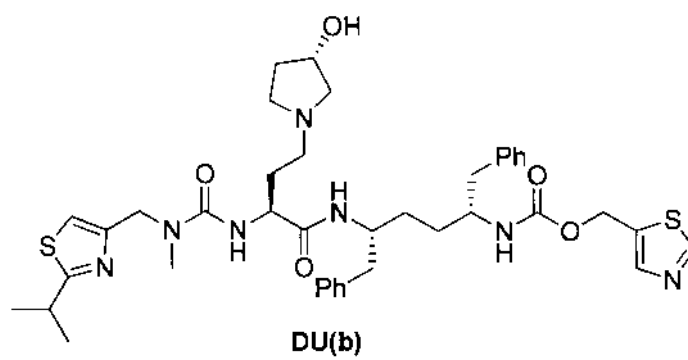
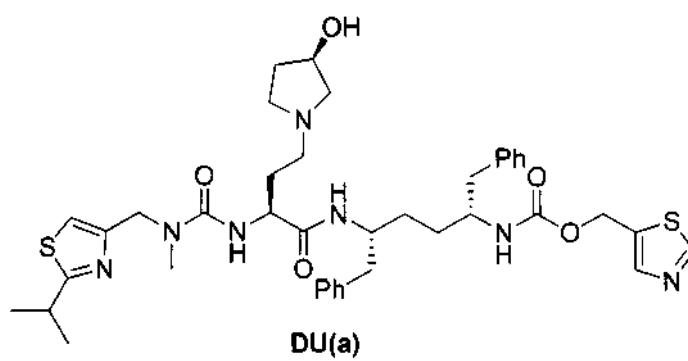
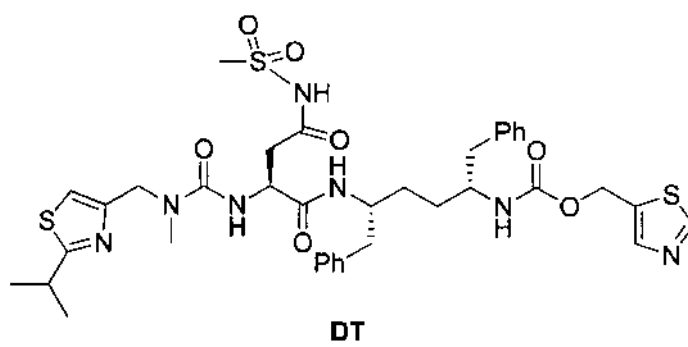


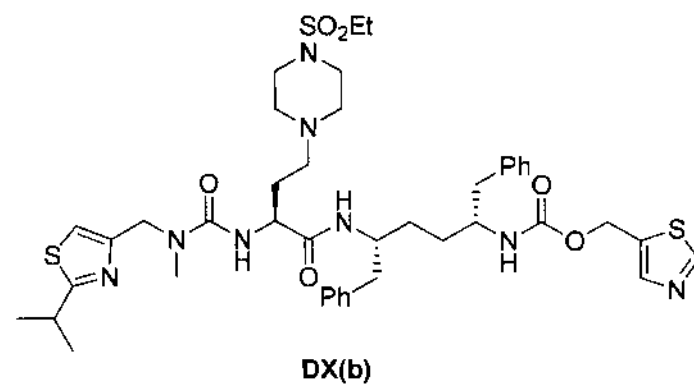
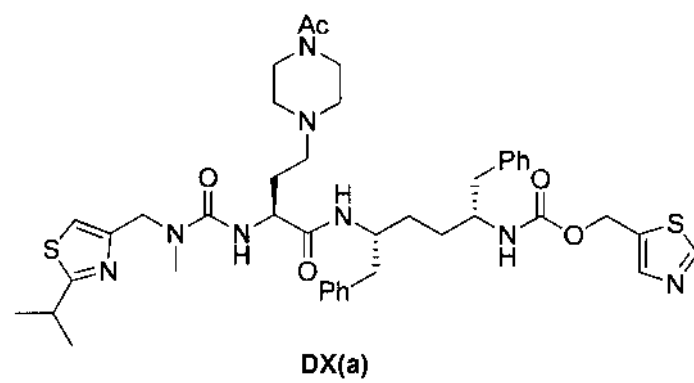
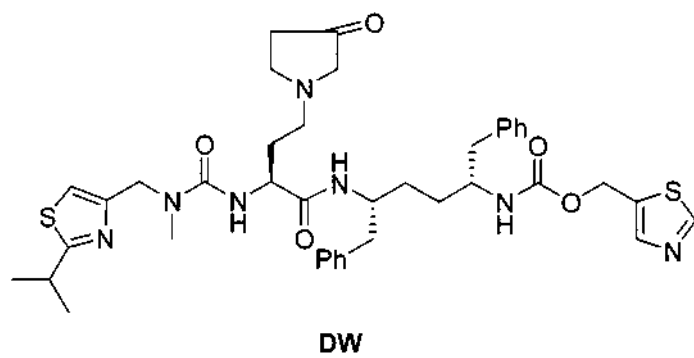
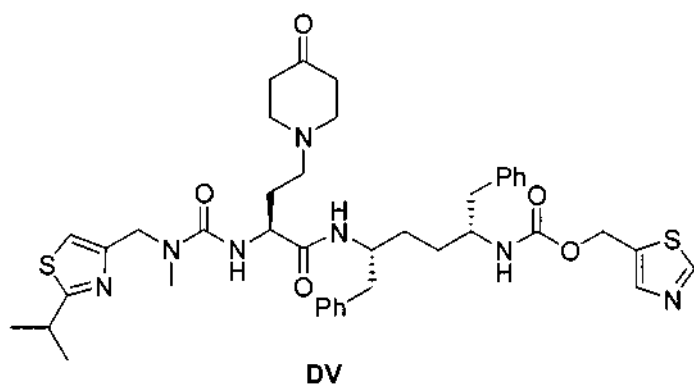


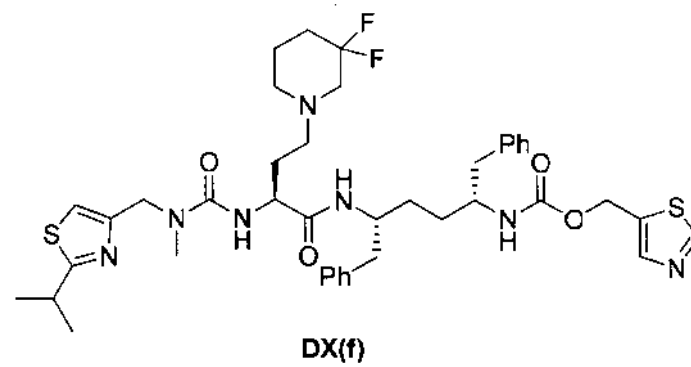
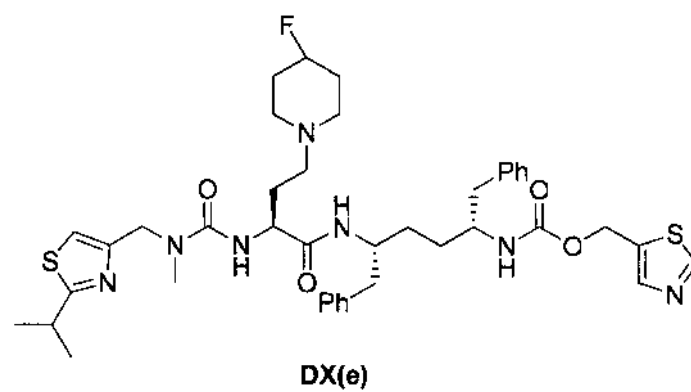
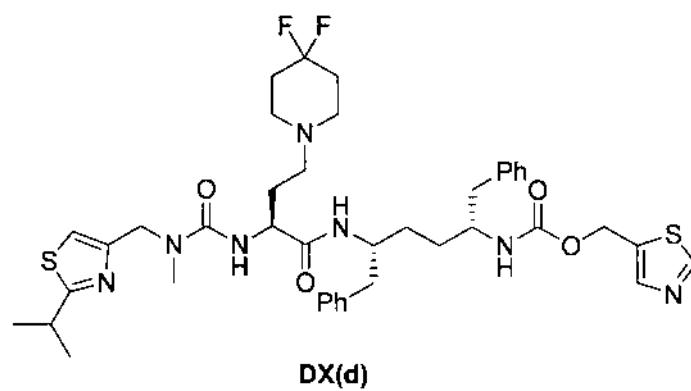
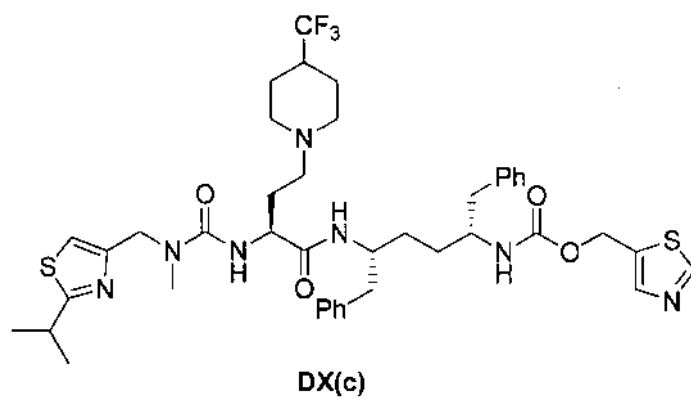
5

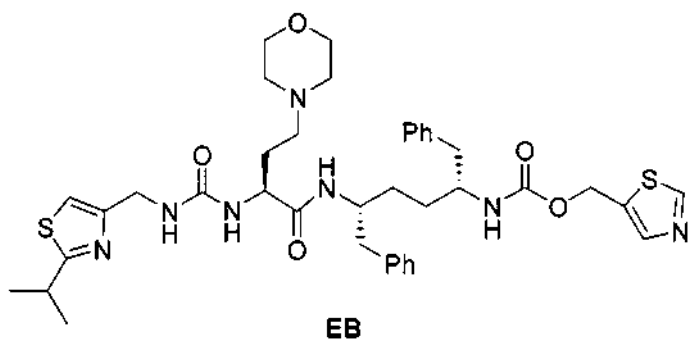
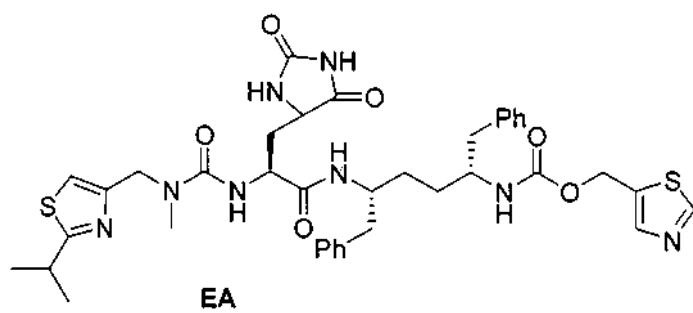
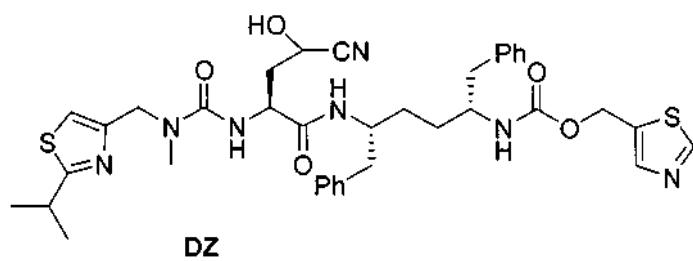
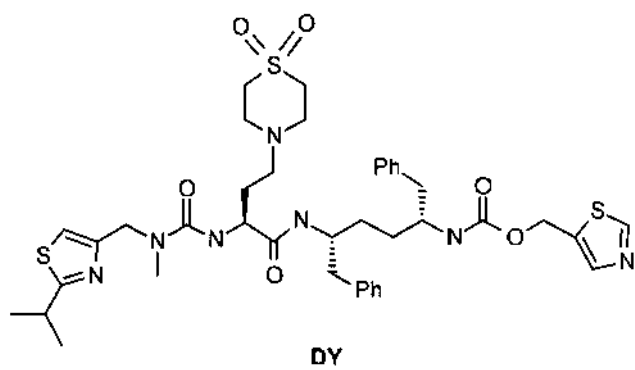


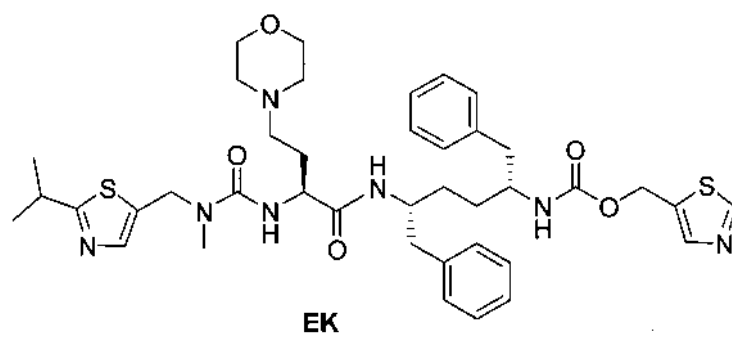
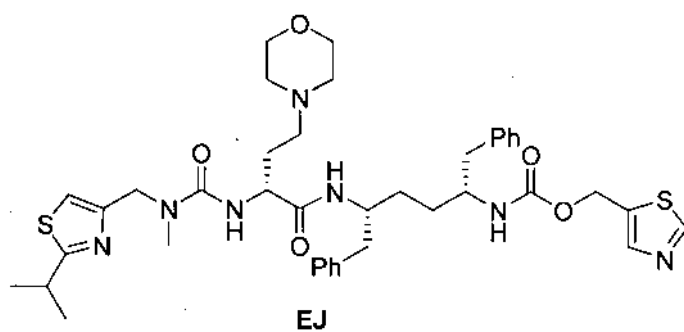
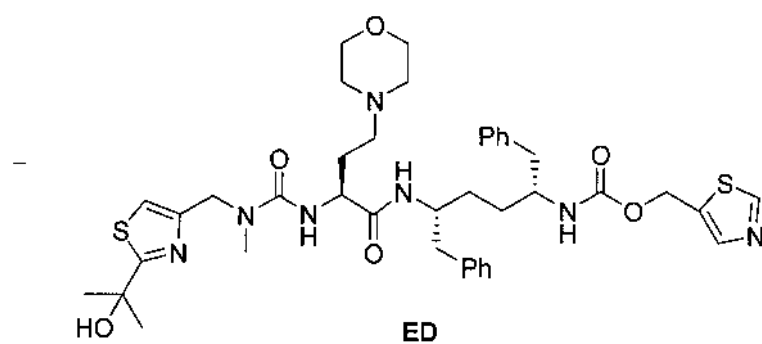




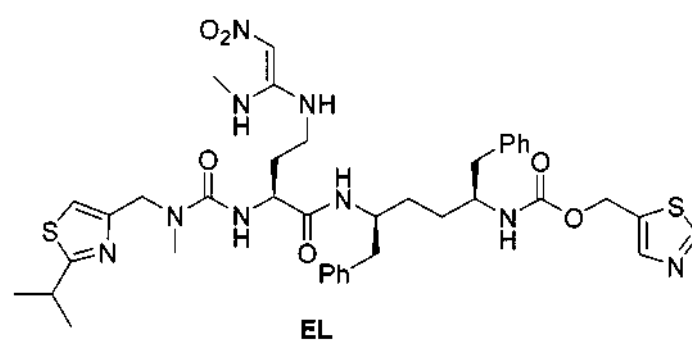


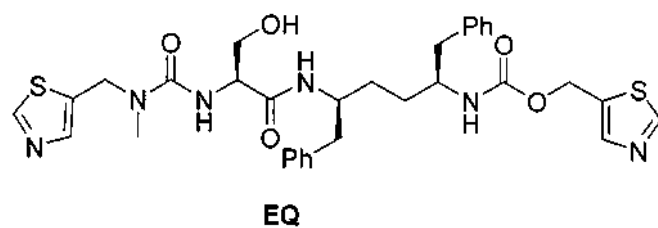
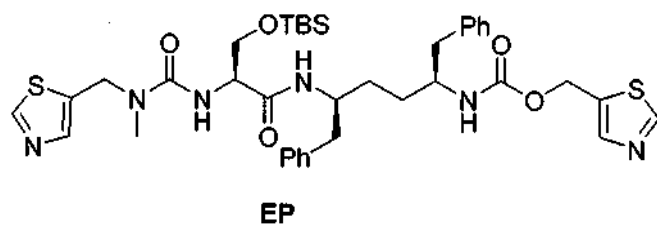
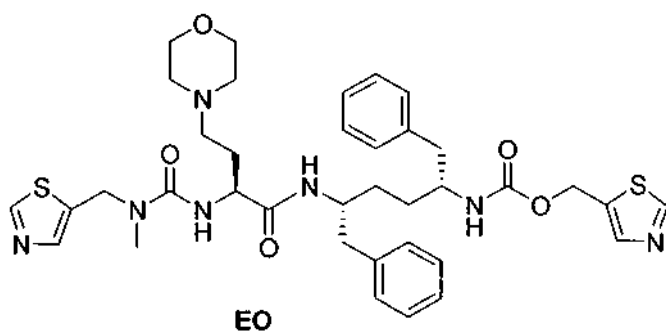
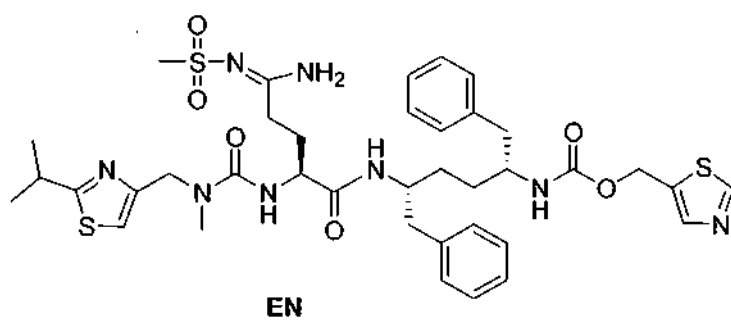
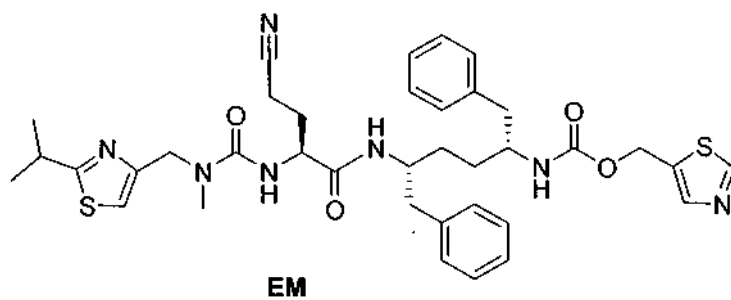






5





5

o una sal, un estereoisómero y/o un solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables.

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

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que dicho al menos un agente terapéutico adicional es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, una o más isozimas de P450, en particular la citocromo P450 monooxigenasa 3A4.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en donde el al menos un agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápsida, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, otros fármacos para tratar el VHC, y sus combinaciones.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que:

(1) dichos inhibidores de la proteasa de VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;

(2) dichos inhibidores no nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa se seleccionan entre el grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), BILR 355-BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806,

(3) dichos inhibidores nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa se seleccionan entre el grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV- 210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461 y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003),

(4) dichos inhibidores nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa se seleccionan entre el grupo que consiste en tenofovir y adefovir;

(5) dichos inhibidores de la integrasa de VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster de ácido cafeínico, derivados de fenetil éster de ácido cafeínico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 y BA 011;

(6) dicho inhibidor de gp41 se selecciona entre el grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M y TRI-1144;

(7) dicho inhibidor de CXCR4 es AMD-070;

(8) dicho inhibidor de la entrada es SP01A;

(9) dicho inhibidor de gp120 es BMS-488043 o BlockAide/ CR;

(10) dicho inhibidor de G6PD y de la NADH-oxidasa es inmunitina;

(11) dichos inhibidores de CCR5 se seleccionan entre el grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;

(12) dichos otros fármacos para tratar el VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 de VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040);

(13) dichos interferones se seleccionan entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, Interferón alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen e IFN-beta pegilado;

(14) dichos análogos de ribavirina se seleccionan entre el grupo que consiste en rebetol, copegus y viramidina (taribavirina);

(15) dichos inhibidores de la NS5b polimerasa se seleccionan entre el grupo que consiste en NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 y GSK625433;

(16) dicho inhibidor de la proteasa NS3 se selecciona entre el grupo que consiste en SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339 e ITMN-191;

(17) dichos inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 se seleccionan entre el grupo que consiste en MX-3253 (celgosivir) y UT- 231B;

(18) dichos hepatoprotectores se seleccionan entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451 y

MitoQ;

(19) dichos inhibidores no nucleósidos del VHC se seleccionan entre el grupo que consiste en derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831 y A-689; y

(20) dichos otros fármacos para tratar el VHC se seleccionan entre el grupo que consiste en zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida y VX-497 (merimepodib).

7. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 o una sal, un estereoisómero y/o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en terapia.

8. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 para uso en la mejora de la mejora de la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, para aumentar los niveles en plasma sanguíneo del fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, inhibir la citocromo P450 monooxigenasa, tratar una infección por VIH o tratar una infección por VHC en un paciente.

9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la citocromo P450 monooxigenasa es la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que dicho fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa se selecciona entre los compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y de la NADH-oxidasa, inhibidores de CCR5, otros fármacos para tratar el VIH, un interferón, un análogo de ribavirina, un inhibidor de la proteasa NS3, un inhibidor de la alfa-glucosidasa 1, un hepatoprotector, un inhibidor no nucleósido de VHC y otros fármacos para tratar el VHC, o sus mezclas.

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que:

(1) dichos inhibidores de la proteasa de VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;

(2) dichos inhibidores no nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa se seleccionan entre el grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), BILR 355-BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806,

(3) dichos inhibidores nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa se seleccionan entre el grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV- 210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461 y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), ;

(4) dichos inhibidores nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa se seleccionan entre el grupo que consiste en tenofovir y adefovir;

(5) dichos inhibidores de la integrasa de VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster de ácido cafeínico, derivados de fenetil éster de ácido cafeínico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR- 177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK- 2048 y BA 011;

(6) dicho inhibidor de gp41 se selecciona entre el grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M y TRI-1144;

(7) dicho inhibidor de CXCR4 es AMD-070;

(8) dicho inhibidor de la entrada es SP01A;

(9) dicho inhibidor de gp120 es BMS-488043 o BlockAide/ CR;

(10) dicho inhibidor de G6PD y de la NADH-oxidasa es inmunitina;

(11) dichos inhibidores de CCR5 se seleccionan entre el grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;

(12) dichos otros fármacos para tratar el VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 de VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040);

(13) dichos interferones se seleccionan entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, Interferón alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen e IFN-beta pegilado;

- (14) dichos análogos de ribavirina se seleccionan entre el grupo que consiste en rebetol copegus, y viramidina (taribavirina);
- 5 (15) dichos inhibidores de la NS5b polimerasa se seleccionan entre el grupo que consiste en NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 y GSK625433;
- (16) dicho inhibidor de la proteasa NS3 se seleccionan entre el grupo que consiste en SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339 e ITMN-191;
- (17) dichos inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 se seleccionan entre el grupo que consiste en MX-3253 (celgosivir) y UT- 231B;
- 10 (18) dichos hepatoprotectores se seleccionan entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451 y MitoQ;
- (19) dichos inhibidores no nucleósidos del VHC se seleccionan entre el grupo que consiste en derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831 y A-689; y
- 15 (20) dichos otros fármacos para tratar el VHC se seleccionan entre el grupo que consiste en zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA- 975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida y VX-497 (merimepodib).