

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 321**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

A61K 31/504 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2011 E 11805697 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2649076**

54 Título: **Inhibidores macrocíclicos de virus Flaviviridae**

30 Prioridad:

10.12.2010 US 422071 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (50.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US y
SELCIA LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

APPLEBY, TODD;
FLIRI, HANS G.;
KEATS, ANDREW J.;
LAZARIDES, LINOS;
MACKMAN, RICHARD L.;
PETTIT, SIMON N.;
POULLENNEC, KARINE G.;
SANVOISIN, JONATHAN;
STEADMAN, VICTORIA A. y
WATT, GREGORY M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 536 321 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

Inhibidores macrocíclicos de virus *Flaviviridae*

5 **Campo de la invención**

La presente solicitud proporciona novedosos inhibidores de los virus *Flaviviridae*, composiciones que contienen dichos compuestos, y dichos compuestos para su uso en métodos terapéuticos que incluyen la administración de dichos compuestos.

10

Antecedente de la invención

Los virus de ARN que comprenden la familia *Flaviviridae* incluyen al menos tres géneros distinguibles que incluyen los *pestivirus*, *flavivirus*, y *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Aunque los *pestivirus* producen muchas enfermedades económicamente importantes en animales tales como el virus de la diarrea vírica de bovino (BVDV), virus de la fiebre porcina clásica (CSFV, cólera porcino) y enfermedad de la frontera ovina (BDV), su importancia en la enfermedad humana está menos bien caracterizada (Moenning, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *Flavivirus* son responsables de importantes enfermedades humanas tales como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla mientras que los *hepacivirus* producen infecciones por el virus de la hepatitis C en seres humanos. Otras infecciones víricas importantes producidas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo occidental (WNV), el virus de la encefalitis japonesa (JEV), virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus Kunjin, encefalitis del valle Murray, encefalitis de San Luis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus Zika.

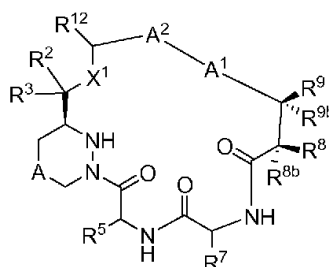
El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa que origina la enfermedad hepática crónica en todo el planeta (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000) de tal manera que un interés significativo de la investigación antivírica actualmente se dirige al desarrollo de métodos mejorados de tratamiento de las infecciones crónicas por VHC en seres humanos (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Se revisan numerosos tratamientos de VHC en Dymock et al. en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000). Las curas virológicas de pacientes con VHC crónica son difíciles de conseguir debido a la prodigiosa cantidad de producción de virus diaria en pacientes crónicamente infectados y la elevada mutabilidad espontánea del virus VHC (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9.

Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivíricos, ribavirina, un análogo de nucleósido, e interferón alfa (α) (IFN), que se usan para el tratamiento de infecciones de VHC crónicas en seres humanos. La ribavirina sola no es eficaz para reducir los niveles de ARN víricos, tiene una toxicidad significativa, y se sabe que induce anemia. Se ha notificado que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en la gestión de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes a los que se administra este tratamiento muestra un beneficio persistente. Por lo tanto, existe necesidad de desarrollar tratamientos anti-VHC más eficaces.

El macrociclo sangliferina y sus derivados son moduladores y se unen a la peptidil-prolil cis/trans isomerasa (PPIasa) ciclofilinas de una manera única (documentos WO 97/02285; WO 98/07743; J. Am. Chem. Soc 2003, 125, 3849-3859; J. Org. Chem. 2000, 65, 9255-9260; Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 2443-2446). Las ciclofilinas son peptidil-prolil cis/trans isomerasas (PPIase) que regulan el plegado de las proteínas in vivo e inhiben el virus de la hepatitis C (Lin et al., documento WO2006/138507). Sin embargo, ninguna de las sangliferinas o sus derivados se ha puesto a disposición para el tratamiento antivírico en seres humanos. Por lo tanto, existe una necesidad continuada de desarrollar sangliferinas macrocíclicas con actividad contra los virus *Flaviviridae* y particularmente actividad anti-VHC.

50 **Sumario de la invención**

En una realización, se proporciona un compuesto útil para el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae* representado por la Fórmula I:

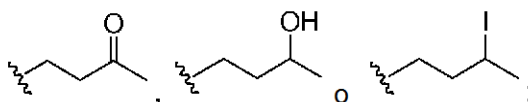


Fórmula I

55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 X¹ es O, S, o NR¹;
 cada R¹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₄) opcionalmente sustituido o alquino (C₂-C₄) opcionalmente sustituido;
 cada R² o R³ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₄) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₄) opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, C(O)R¹, C(O)OR¹ o CON(R¹)₂; o R² y R³ cuanto se toman junto con el carbono al que ambos están unidos forman -C(=O)-, -C(=S)- o -C(=NR¹)-;
 10 A es O, S(O)_n, NR⁴ o alqueno (C₁-C₂) opcionalmente sustituido; cada n es independientemente 0, 1 o 2;
 cada R⁴ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₄) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₄) opcionalmente sustituido, ciano, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, CON(R⁷)₂, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶, S(O)₂OR⁷ o S(O)₂N(R⁷)₂; R⁵ es aril-alquilo (C₀-C₄) opcionalmente sustituido, heterocicil-alquilo (C₀-C₄) opcionalmente sustituido, en el que cada aril-alquilo (C₀-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₀-C₄) opcionalmente sustituido o alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;
 15 cada R⁶ es independientemente halo, CF₃, OR⁴, CH₂OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶, N(R¹)₂, NHCOR¹, NHC(O)OR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NHC(NR¹)R¹, NHC(NR¹)N(R¹)₂, C(O)R¹, C(O)N(R¹)₂, CO₂R¹, S(O)₂OR¹, S(O)₂N(R¹)₂, NHS(O)₂OR¹, NHS(O)₂R¹⁶, NHS(O)₂N(R¹)₂, P(O)(OR¹)₂, P(O)(OR¹)(N(R¹)₂), P(O)(R¹)(OR¹), OP(O)(OR¹)₂, OP(O)(OR¹)(N(R¹)₂), NHP(O)(OR¹)₂ o NHP(O)(OR¹)(N(R¹)₂);
 cada R⁷ es H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido o heterocicil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido;
 25 cada R¹⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido o heterocicil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido;
 cada R⁸, R^{8b}, R⁹, o R^{9b} es cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterocicil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂;
 30 con la condición de que cada R⁸, R^{8b}, R⁹ y R^{9b} no sea H; y
 con la condición de que cuando R⁹ sea OH y R^{8b} y R^{9b} sean ambos H, entonces R⁸ no sea



- 40 A¹ es alqueno (C₂-C₅) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₅) opcionalmente sustituido o alquino (C₂-C₅) opcionalmente sustituido, aril-alqueno (C₀-C₂) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alqueno (C₀-C₂) opcionalmente sustituido o heterocicil-alqueno (C₀-C₂) opcionalmente sustituido; en los que un átomo de carbono sp³ de dicho alqueno (C₂-C₅) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₅) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₅) opcionalmente sustituido, aril-alqueno (C₀-C₂) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alqueno (C₀-C₂) opcionalmente sustituido o heterocicil-alqueno (C₀-C₂) opcionalmente sustituido está opcionalmente reemplazado por O, S(O)_n o NR⁴;
 45 A² es arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, heterocicileno opcionalmente sustituido o cicloalqueno opcionalmente sustituido;
 R¹² es H, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₄) opcionalmente sustituido o alquino (C₂-C₄) opcionalmente sustituido;
 50 cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilo, heterocicilo, aril-alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo o cicloalquil-alquilo (C₁-C₈) y

en los que cuando R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^{8b}, R^{9b}, R¹², R¹⁶, A, A¹ o A² está sustituido, el sustituyente es, independientemente, uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, CF₃, N₃, N(R^a)₂, SR^a, OR^a, R^a, NHCOR^a, NHC(O)OR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(NR^a)R^a, NHC(NR^a)N(R^a)₂, C(O)R^a, C(O)N(R^a)₂, CO₂R^a, S(O)₂OR^a, S(O)₂N(R^a)₂, NHS(O)₂OR^a, NHS(O)₂N(R^a)₂, OP(O)(OR^a)₂, OP(O)(OR^a)(N(R^a)₂), NHP(O)(OR^a)₂ y NHP(O)(OR^a)(N(R^a)₂).

60 En otro aspecto, se proporciona el compuesto para su uso en un método de tratamiento para tratar la infección vírica de *Flaviviridae*. El compuesto se puede usar administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un mamífero que lo necesita. El compuesto de Fórmula I se puede usar administrando a un sujeto humano que lo necesita, tal como un ser humano que está infectado por virus de la familia *Flaviviridae*. En otra realización, el

compuesto de Fórmula I se puede usar administrando a un sujeto humano que lo necesita, tal como un ser humano que está infectado por un virus VHC.

5 En una realización, la infección vírica por *Flaviviridae* es una infección por el VHC aguda o crónica. En una realización de cada aspecto de uso, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de las cargas víricas o el aclaramiento del ARN vírico en el paciente.

10 En otro aspecto, se proporciona el compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el VHC en el que el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente que lo necesita.

15 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de Fórmula I puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agente terapéutico adicional, sin limitación, puede seleccionarse entre: interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa de VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de la endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la NS5B polimerasa de VHC, inhibidores no nucleósidos de la NS5B polimerasa de VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, antagonistas de TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos. En otro aspecto, el uno o más agente terapéutico adicional, sin limitación, puede derivarse del 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, e inhibidores de CCR5.

25 En otro aspecto, se proporciona el compuesto para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas o los efectos de una infección por VHC en un animal infectado cuyo método comprende administrar, es decir, tratar, dicho animal con una composición o formulación de una combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, y un segundo compuesto que tiene propiedades anti-VHC.

30 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y sus formas amorfas.

35 En el presente documento se describen procesos e intermedios novedosos que son útiles para preparar compuestos de Fórmula I.

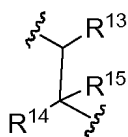
Se describen en el presente documento métodos de síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización, y ensayo de los compuestos de Fórmula I.

40 La presente invención incluye combinaciones de todos los aspectos y realizaciones, así como preferencias, que se describen en el presente documento a través de la presente memoria descriptiva.

Descripción detallada

45 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la invención se limite a dichas realizaciones. Por el contrario, está previsto que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes, que se pueden incluir en el alcance de la presente invención según se define en el presente documento.

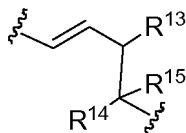
50 En una realización del compuesto de Fórmula I, A¹ es alquileo (C₂) opcionalmente sustituido, alquilenilo (C₂) opcionalmente sustituido o alquinileno (C₂) opcionalmente sustituido, En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquileo (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquilenilo (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquinileno (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquilenilo (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta



55 en la que cada R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alquenido (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴,

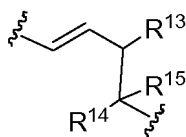
$S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$.

5 En una realización del compuesto de Fórmula I, A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido o alquinileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquinileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es



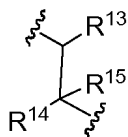
10 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquinilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 , $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$.

20 En una realización del compuesto de Fórmula I, A^2 es arileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido o alquinileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquinileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^3 tomados junto con el carbono al que ambos están unidos forman $-C(O)-$. En otro aspecto de esta realización, A^1 es



25 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquinilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 , $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquileno (C_2) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2) opcionalmente sustituido o alquinileno (C_2) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquileno (C_2) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquenileno (C_2) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquinileno (C_2) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es

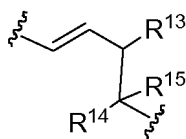
35



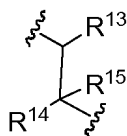
40 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquinilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 , $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$.

45 En una realización del compuesto de Fórmula I, A^2 es heteroarileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido o alquinileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquinileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^3 tomados junto con el carbono al que ambos están unidos forman $-C(O)-$. En otro aspecto de esta realización, A^1 es

50

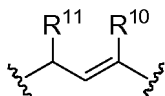


5 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C_2-C_8)
 opcionalmente sustituido, alquinilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido,
 cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 ,
 $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquilenilo (C_2) opcionalmente sustituido,
 alqueniileno (C_2) opcionalmente sustituido o alquinileno (C_2) opcionalmente sustituido, En otro aspecto de esta
 10 realización, A^1 es alquilenilo (C_2) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquinileno (C_2)
 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquinileno (C_2) opcionalmente sustituido. En otro
 aspecto de esta realización, A^1 es

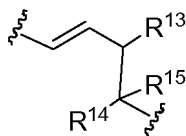


15 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C_2-C_8)
 opcionalmente sustituido, alquinilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido,
 cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 ,
 $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$.

20 En otra realización del compuesto de Fórmula I, A^2 es



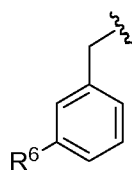
25 en la que R^{11} y R^{10} tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo (C_5-C_7)
 opcionalmente sustituido, en el que un átomo de carbono sp^3 de dicho anillo cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente
 sustituido está opcionalmente reemplazado por O, $S(O)_n$ o NR^4 . En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquilenilo
 (C_4) opcionalmente sustituido, alqueniileno (C_4) opcionalmente sustituido o alquinileno (C_4) opcionalmente sustituido,
 En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquilenilo (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización,
 30 A^1 es alqueniileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquinileno (C_4)
 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^3 tomados junto con el carbono al que ambos
 están unidos forman $-C(O)-$. En otro aspecto de esta realización, A^1 es



35 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C_2-C_8)
 opcionalmente sustituido, alquinilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido,
 cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 ,
 40 $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$.

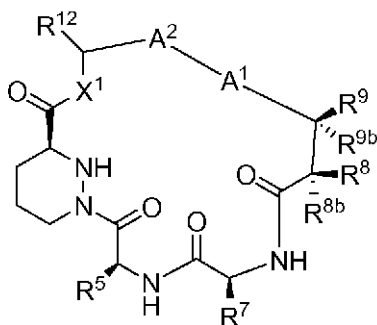
En una realización del compuesto de Fórmula I, R^2 y R^3 tomados junto con el carbono al que ambos están unidos
 forman $-C(O)-$.

45 En otra realización del compuesto de Fórmula I, R^5 es aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de
 esta realización, R^5 es bencilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^5 es



opcionalmente sustituido.

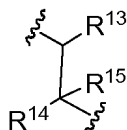
- 5 En una realización, el compuesto de Fórmula I se representa por la Fórmula II:



Fórmula II

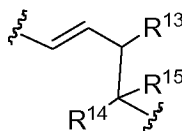
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que todas las variables se definen como para la Fórmula I.

- 10 En una realización del compuesto de Fórmula II, A¹ es alquileo (C₂) opcionalmente sustituido, alquenileno (C₂)
opcionalmente sustituido o alquinileno (C₂) opcionalmente sustituido, En otro aspecto de esta realización, A¹ es
alquileo (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquenileno (C₂) opcionalmente
15 sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquinileno (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta
realización, A¹ es

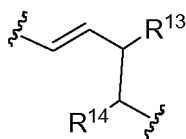


- 20 en la que cada R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₈)
opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo
opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido,
cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴,
S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂.

- 25 En una realización del compuesto de Fórmula II, A¹ es alquileo (C₄) opcionalmente sustituido, alquenileno (C₄)
opcionalmente sustituido o alquinileno (C₄) opcionalmente sustituido, En otro aspecto de esta realización, A¹ es
alquileo (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquenileno (C₄) opcionalmente
sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquinileno (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta
30 realización, A¹ es

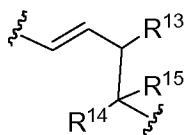


- 35 en la que cada R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₈)
opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo
opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido,
cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴,
S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂. En otro aspecto de esta realización, A¹ es

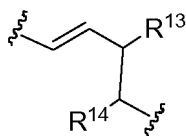


5 en la que cada R^{13} o R^{14} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 , $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$ y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H.

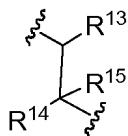
10 En una realización del compuesto de Fórmula II, A^2 es arileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquilenilo (C_4) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido o alquinileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquilenilo (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquinileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es



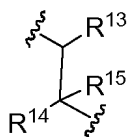
20 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 , $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$. En otro aspecto de esta realización, A^1 es



25 en la que cada R^{13} o R^{14} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 , $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$ y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquilenilo (C_2) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2) opcionalmente sustituido o alquinileno (C_2) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquilenilo (C_2) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquenileno (C_2) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquinileno (C_2) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es



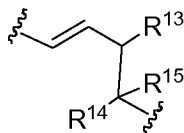
40 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, OR^4 , SR^4 , $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$. En otro aspecto de esta realización, A^1 es



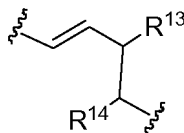
45 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂ y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H.

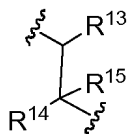
5 En una realización del compuesto de Fórmula II, A² es heteroarileno opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquileo (C₄) opcionalmente sustituido, alquenileno (C₄) opcionalmente sustituido o alquinileno (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquileo (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquenileno (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquinileno (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es



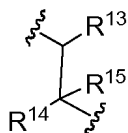
15 en la que cada R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alquenilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂. En otro aspecto de esta realización, A¹ es



20 en la que cada R¹³ o R¹⁴ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alquenilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂ y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquileo (C₂) opcionalmente sustituido, alquenileno (C₂) opcionalmente sustituido o alquinileno (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquileo (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquenileno (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquinileno (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es



35 en la que cada R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alquenilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂. En otro aspecto de esta realización, A¹ es

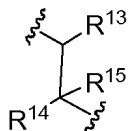


40 en la que cada R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alquenilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂ y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H.

50 En una realización del compuesto de Fórmula II, A² es arileno bicíclico o heteroarileno bicíclico opcionalmente sustituido y A¹ es alquileo (C₂) opcionalmente sustituido o alquenileno (C₂) opcionalmente sustituido. En otro aspecto

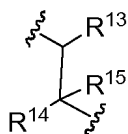
de esta realización, R^7 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^5 es aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^9 es OR^4 . En otro aspecto de esta realización, R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es

5



en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 . En otro aspecto de esta realización, A^1 es

10

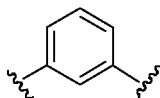


en la que cada R^{13} o R^{14} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o metilo.

15

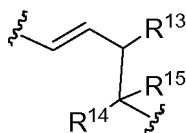
En una realización del compuesto de Fórmula II, A^2 es arileno opcionalmente sustituido y A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido o alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^2 es

20



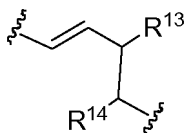
En otro aspecto de esta realización, R^7 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^5 es aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^9 es OR^4 . En otro aspecto de esta realización, R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^1 es

25



en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 . En otro aspecto de esta realización, A^1 es

30

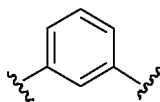


en la que cada R^{13} o R^{14} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o metilo.

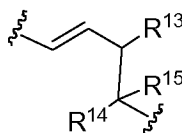
35

En una realización del compuesto de Fórmula II, A^2 es arileno opcionalmente sustituido, A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido o alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido y R^7 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A^2 es

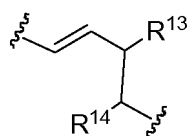
40



5 En otro aspecto de esta realización, R^5 es aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^5 es bencilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^9 es OR^4 . En otro aspecto de esta realización, R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^9 es OR^4 y R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H. En otro aspecto de esta realización, A^1 es

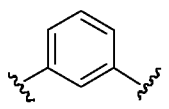


10 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 . En otro aspecto de esta realización, A^1 es

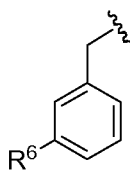


15 en la que cada R^{13} o R^{14} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o metilo.

20 En una realización del compuesto de Fórmula II, A^2 es

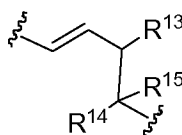


25 A^1 es alquilenilo (C_4) opcionalmente sustituido o alquilenilo (C_4) opcionalmente sustituido, R^7 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido y X^1 es O o NR^1 . En otro aspecto de esta realización, R^5 es aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^5 es bencilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^5 es

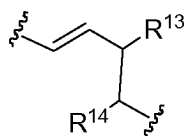


30 opcionalmente sustituido.

35 En otro aspecto de esta realización, R^9 es OR^4 . En otro aspecto de esta realización, R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^9 es OR^4 y R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H. En otro aspecto de esta realización, A^1 es

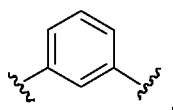


40 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 . En otro aspecto de esta realización, A^1 es

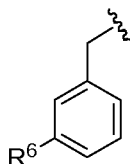


5 en la que cada R^{13} o R^{14} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o metilo.

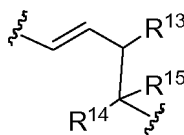
En una realización del compuesto de Fórmula II, A^2 es



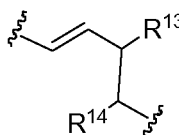
10 A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido o alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido, R^7 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, X^1 es O o NR^1 y R^5 es



15 opcionalmente sustituido.
 20 En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^4 , CH_2OR^4 , $N(R^1)_2$, $NHCO R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NHC(NR^1)R^1$, $NHC(NR^1)N(R^1)_2$, $C(O)N(R^1)_2$, $S(O)_2N(R^1)_2$, $NHS(O)_2OR^1$, $NHS(O)_2R^{16}$ o $NHS(O)_2N(R^1)_2$. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^9 es OR^4 . En otro aspecto de esta realización, R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^9 es OR^4 y R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H. En otro aspecto de esta realización, A^1 es

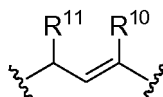


25 en la que cada R^{13} , R^{14} o R^{15} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 . En otro aspecto de esta realización, A^1 es



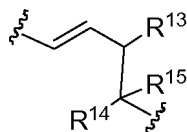
30 en la que cada R^{13} o R^{14} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido u OR^4 y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^{12} es H o metilo.

En otra realización del compuesto de Fórmula II, A^2 es

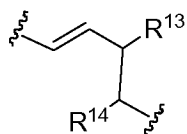


40 en la que R^{11} y R^{10} son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. En otro aspecto de esta realización, A^1 es alquileno (C_4) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_4) opcionalmente sustituido o alquinileno (C_4) opcionalmente

sustituído, En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquileo (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquilenilo (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es alquinileno (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es

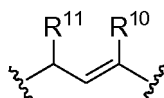


5 en la que cada R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alquilenilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂. En otro aspecto de esta realización, A¹ es

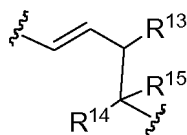


15 en la que cada R¹³ o R¹⁴ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alquilenilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶ o N(R⁴)₂ y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H. En otro aspecto de esta realización, R¹² es H o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹² es H o metilo.

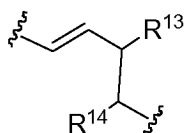
En una realización del compuesto de Fórmula II, A² es



25 y A¹ es alquileo (C₄) opcionalmente sustituido o alquilenilo (C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁹ es OR⁴. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, A¹ es



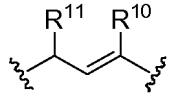
35 en la que cada R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido u OR⁴. En otro aspecto de esta realización, A¹ es



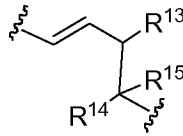
40 en la que cada R¹³ o R¹⁴ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido u OR⁴ y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H. En otro aspecto de esta realización, R¹² es H o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹² es H o metilo.

45

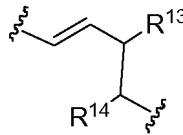
En una realización del compuesto de Fórmula II, A² es



- 5 A¹ es alquileo (C₄) opcionalmente sustituido o alquilenilo (C₄) opcionalmente sustituido y R⁷ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es bencilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁹ es OR⁴. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁹ es OR⁴ y R⁸ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹² es H.
- 10 En otro aspecto de esta realización, A¹ es

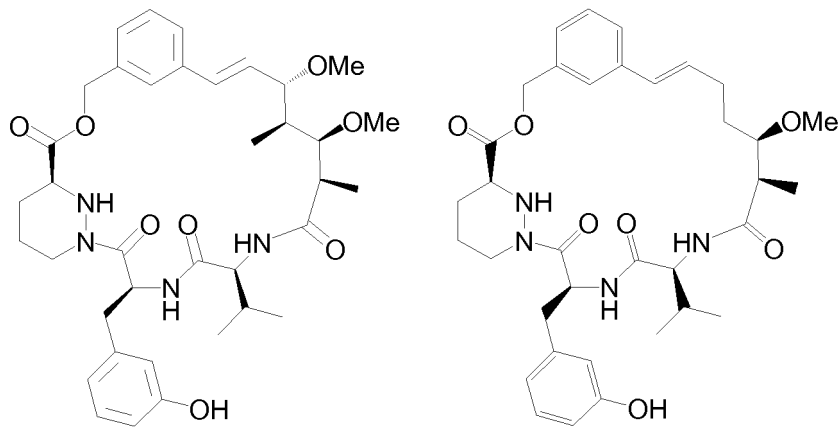


- 15 en la que cada R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido u OR⁴. En otro aspecto de esta realización, A¹ es



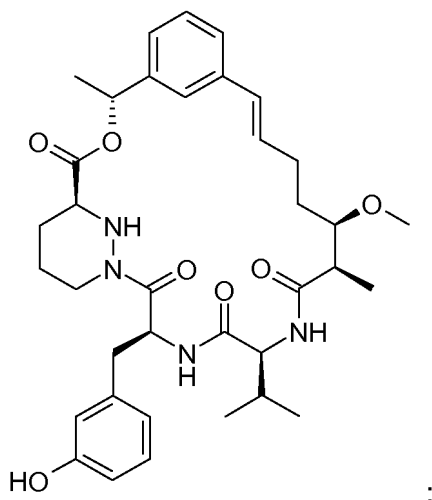
- 20 en la que cada R¹³ o R¹⁴ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido u OR⁴ y cada R^{8b} y R^{9b} es H. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es metilo y cada R^{8a} y R^{9a} es H.

En otra realización, el compuesto de Fórmula I es



25

o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Definiciones

Salvo que se indique otra cosa, se pretende que los siguientes términos y frases que se usan en el presente documento tengan los siguientes significados. El hecho de que un término o frase concreta no se defina de forma específica no debe correlacionarse con la indefinición o la falta de claridad, sino que, en su lugar, los términos del presente documento se usan en su significado habitual. 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.

El término "tratar", y sus equivalentes gramaticales, cuando se usa en el contexto del tratamiento de una enfermedad, significa retrasar o detener la progresión de una enfermedad, o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad, más preferentemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C puede incluir reducir la carga vírica del VHC en un ser humano infectado con VHC, y/o reducir la gravedad de la ictericia presente en un ser humano infectado con VHC.

"Alquilo" es hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃.

"Alcoxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-O-CH₂CH₃ o -OEt), *t*-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu), y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp² carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados

incluyen, pero sin limitación, vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

5 "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C₁-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

10 "Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquilenilo típicos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), 1,1-etileno (-CH(CH₃)-), 1,2-etileno (-CH₂CH₂-), 1,1-propileno (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propileno (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

20 "Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal, o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno (-CH=CH-).

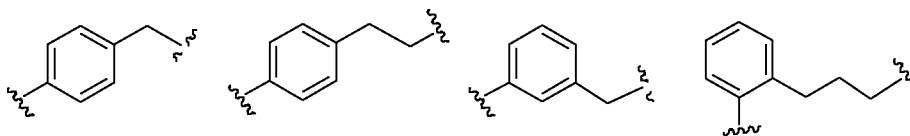
25 "Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal, o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alquino precursor. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

30 "Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

35 "Arleno" se refiere a un arilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno dos átomos de carbono diferentes de un arilo precursor. Los radicales arileno típicos incluyen, pero sin limitación, fenileno y naftileno.

40 "Arlalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

45 "Arlalquileno" se refiere a un arilalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de un átomo de hidrógeno del radical arilo y el otro hidrógeno retirado del radical arilo del grupo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilalquileno comprenden:



50 aril-alquileno (C₁) aril-alquileno (C₂) aril-alquileno (C₁) aril-alquileno (C₃).

55 Cuando un grupo arilalquilo o arilalquileno se describe como aril-alquilo (C₀-C_n) o aril-alquileno (C₀-C_n), respectivamente, entonces el significado de aril-alquilo (C₀) o aril-alquileno (C₀) es el mismo que arilo o arileno, respectivamente.

60 "Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos de anillo, aun más normalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5],

[5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos espiro condensados. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, y fenilo. Los ejemplos no limitantes de biciclo carbociclos incluyen naftilo, tetrahidronafaleno, y decalina.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, aun más normalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Los grupos cicloalquilo incluyen anillos hidrocarburo mono-, bi- y policíclicos, tanto condensados, puenteados, como espiro. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo. Los ejemplos no limitantes de biciclo cicloalquilos incluyen naftilo, tetrahidronafaleno, decalina y biciclo[3.1.0]hex-6-ilo, y similares.

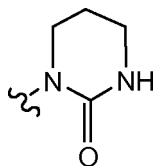
"Cicloalquileno" se refiere a un cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno iguales o dos diferentes de un cicloalquilo precursor. Los radicales cicloalquileno típicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br, o I.

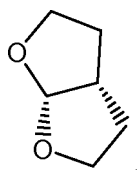
Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un halógeno. Los ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena ramificada o lineal como se usan en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, y t-butilo independientemente sustituidos con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, y yodo. El término "haloalquilo" debe interpretarse que incluye sustituyentes tales como grupos perfluoroalquilo, tales como $-CF_3$.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo $-OR^a$, en el que R^a es un grupo haloalquilo como se define en el presente documento. Como ejemplos no limitantes, los grupos haloalcoxi incluyen $-O(CH_2)F$, $-O(CH)F_2$, y $-OCF_3$.

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



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

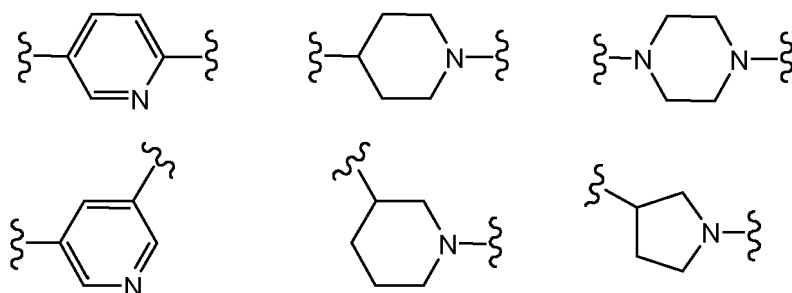


5 A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados a carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, los heterociclos enlazados a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 10 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

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

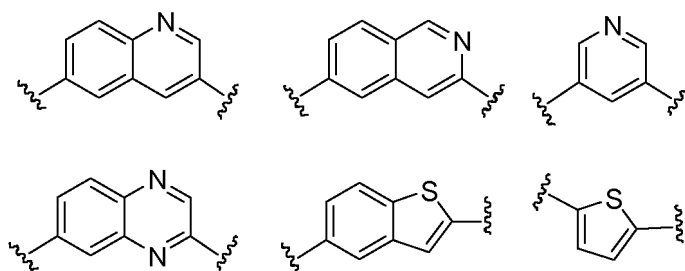
20 "Heterociclona" o "heterociclileno" se refiere a un "heterociclo" o "heterociclilo" como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un heterociclo precursor, la retirada de dos átomos de hidrógeno de un heterociclo precursor, o la retirada de un átomo de hidrógeno de un nitrógeno y la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto precursor. Son ejemplos no limitantes de heterociclono o heterociclilenos:

25



30 "Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Por tanto, "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo. Para sistemas de anillo múltiples, a modo de ejemplo, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillo condensados (por ejemplo, bicíclicos), enlazados por puentes y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos. En una realización, el átomo o átomos de anillo de carbono, nitrógeno o 35 azufre del grupo heteroarilo pueden oxidarse para proporcionar restos C(=O), N-óxido, sulfinilo o sulfonilo. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen piridinilo, quinolinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo y similares.

40 "Heterarileno" se refiere a un "heterarilo" como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un grupo heteroarilo precursor. Son ejemplos no limitantes de grupos heteroarileno:



"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un

átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado por un radical heterocíclico (es decir, un resto heterocíclico-alquileno). Los grupos heterocíclico alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, heterocíclico-CH₂, 2-(heterocíclico)etan-1-ilo, y similares, en los que la porción "heterocíclico" incluye cualquiera de los grupos heterocíclico descritos anteriormente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la materia también comprende que el grupo heterocíclico puede estar unido a la porción alquilo del alquilo del heterocíclico por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocíclico alquilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterocíclico alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterocíclico comprende de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterocíclico alquilo incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, heterocíclicos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, fósforo y/o nitrógeno, tales como pirrolidilmetilo, 2-tetrahidrofuranylmetano-1-ilo, y similares, azufre de 6 miembros, oxígeno, y/o heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales como piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo, tetrahidropiranylmetano, y similares.

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

El término "heterocíclico" representa un grupo heterocíclico unido al átomo adyacente mediante un oxígeno.

Cuando hay un átomo de azufre presente, el átomo de azufre puede estar a diferentes niveles de oxidación, a saber, S, SO, SO₂, o SO₃. Todos estos niveles de oxidación están dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I-II (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más de los hidrógenos del resto pueden estar reemplazados por sustituyentes tales como los enumerados tras la definición de "sustituido" o según se especifique de otra manera.

El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterocíclico, heteroarilo, carbocíclico, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterocíclico sustituido", y "carbocíclico sustituido", salvo que se indique lo contrario, significa alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heterocíclico, carbocíclico respectivamente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados independientemente por un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R^b, -O-, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, -NR^b₂, -N+R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, =N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR^b)(O), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR^b₂, -C(S)NR^b₂, -C(=NR^b)NR^b₂, en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterocíclico, o un grupo protector o un resto profármaco. Los grupos alquileno, alquilenilo y alquilenilo también pueden estar sustituidos de forma similar. A menos que se indique lo contrario, cuando se usa el término "sustituido" junto con grupos, tales como arilalquilo, que tienen dos o más restos capaces de sustitución, los sustituyentes pueden estar unidos al resto arilo, al resto alquilo, o ambas.

Los expertos en la materia reconocerán que cuando restos, tales como "alquilo", "arilo", "heterocíclico", etc. están sustituidos con uno o más sustituyentes, estos pueden como alternativa denominarse restos "alquileno", "arileno", "heterocíclico", etc. (es decir, indicando que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos "alquilo", "arilo", "heterocíclico" precursores ha sido reemplazado con el sustituyente o sustituyentes indicados). Cuando restos tales como "alquilo", "arilo", "heterocíclico", etc. se denominan en el presente documento como "sustituidos" o se muestra diagramáticamente que están sustituidos (u opcionalmente sustituidos, por ejemplo, cuando el número de sustituyentes varía de cero a un número entero positivo), entonces los términos "alquilo", "arilo", "heterocíclico", etc. se entiende que son intercambiables con "alquileno", "arileno", "heterocíclico", etc.

Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada o hidratada. El alcance de la presente invención incluye tales formas. De nuevo, como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos pueden ser capaces de esterificación. En el presente documento se describen formas de profármaco de los compuestos.

"Éster" significa cualquier éster de un compuesto en el que cualquiera de las funciones -COOH de la molécula está reemplazada por una función -C(O)OR, o en el que cualquiera de las funciones -OH de la molécula está reemplazada

por una función -OC(O)R, en las que el resto R del éster es cualquier grupo que contenga carbono que forme un resto éster estable, incluyendo, pero sin limitación, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclalquilo y derivados sustituidos de los mismos.

- 5 Los compuestos de Fórmula I y II presentan variables, tales como A, A¹ y A² dentro de estructuras de anillo. Cuando se dan representaciones estructurales para estas variables, estas deben representarse en la Fórmula II según se presentan en dirección horaria, es decir, de izquierda a derecha.

10 El término "profármaco" como se usa en el presente documento se refiere a cualquiera compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir, principio activo, como resultado de una o más reacciones químicas espontáneas, una o más reacciones catalizadas enzimáticamente, fotólisis, y/o una o más reacciones químicas metabólicas. Por tanto, un profármaco es un análogo modificado covalentemente o forma latente de un compuesto terapéuticamente activo. Los ejemplos no limitantes de profármacos incluyen restos de éster, restos de amonio cuaternario, ésteres de glicol, y similares.

15 Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de Fórmula I o II deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I o II que tienen tal estabilidad se contemplan como que entran dentro del alcance de la presente invención.

20 Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales. El alcance de la presente invención incluye tales formas. De nuevo, como apreciarán los expertos en la materia, el compuesto es capaz de esterificación.

25 Un compuesto de Fórmula I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como polimorfos o pseudopolimorfos diferentes. Como se usa en el presente documento, polimorfismo cristalino se refiere a la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo sucede generalmente como una respuesta a cambios en la temperatura, presión, o ambas. El polimorfismo también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica, tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad, y punto de fusión. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en empaquetamiento entre conforméromos diferentes de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en el presente documento, pseudopolimorfismo cristalino se refiere a la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en estructuras cristalinas diferentes. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaquetamiento cristalino (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en empaquetamiento entre conforméromos diferentes de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Un compuesto de Fórmula I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir en forma de un sólido amorfo. Como se usa en el presente documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no existe orden a gran escala de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica del mismo modo cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Pueden usarse aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales, o por el contrario, pueden ser capaces de existir en forma de múltiples estereoisómeros. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. También se incluyen dentro del alcance de la invención, los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como mezclas equilibradas totalmente o parcialmente de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores en forma de mezclas con isómeros de los mismos, en los que uno o más centros quirales están invertidos.

55 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.

60 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.

65 "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.

- 5 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.

10 Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el 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.

15 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.

20 Las definiciones y sustituyentes para diversos géneros y subgéneros de los compuestos de la presente invención se describen e ilustran en el presente documento. Debe entenderse por un experto en la materia que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos anteriormente no debe dar como resultado alguna especie o compuesto inutilizable. "Especies o compuestos inutilizables" se refiere a estructuras de compuesto que violan principios científicos relevantes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables como para permitir aislamiento y formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

30 La presente invención incluye una sal o solvato de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo combinaciones de los mismo, tales como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como sin solvatar, y la presente invención abarca todas estas formas.

35 Normalmente, pero no de forma absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención.

40 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicas, tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos, tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos, tales como aspartato y glutamato; sales de metal alcalino, tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, y sal de N,N'-dibenciletilendiamina; y sales con aminoácido básico, tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.

El modificador "aproximadamente" usado junto con una cantidad es inclusivo del valor indicado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad en particular).

50 Siempre que un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R¹", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas



55 indican el sitio de uniones de enlace covalente a las subestructuras, grupos, restos o átomos contiguos.

60 Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en determinados casos. Aunque únicamente puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas están contempladas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de ene-amina para purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y sistemas de tetrazol, y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Algunos sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-II pueden estar presentes en un

grado recurrente. En este contexto, "sustituyente recurrente" significa que un sustituyente puede enumerar otro caso de sí mismo. Las múltiples enumeraciones pueden ser directas o indirectas a lo largo de una secuencia de otros sustituyentes. Debido a la naturaleza recurrente de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número de compuestos puede estar presente en cualquier realización dada. Alguien con una habilidad común en la técnica de química médica comprende que el número total de tales sustituyentes está limitado razonablemente por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas, tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación, tales como actividad frente a la diana pretendida, y propiedades prácticas, tales como la facilidad de síntesis. Los sustituyentes recurrentes pueden ser un aspecto pretendido de la invención. Alguien con una habilidad común en la técnica de química médica comprende la versatilidad de tales sustituyentes. En la medida en que estén presentes sustituyentes recurrentes en una realización de la invención, estos pueden enumerar otro caso de sí mismos, 0, 1, 2, 3 o 4 veces.

Los compuestos de Fórmula I-II también incluyen moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Los ejemplos no limitantes es estos isótopos incluyen D, T, ^{14}C , ^{13}C y ^{15}N .

Grupos Protectores

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

Los grupos protectores están disponibles, se usan y conocen comúnmente, y se usan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión de qué grupos proteger, cuando hacerlo, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción contra la que deba protegerse (por ejemplo, ácida, básica, oxidativa, reductora u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PG no son necesariamente, y generalmente no son, iguales si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, se usará un PG para proteger grupos funcionales, tales como carboxilo, hidroxilo, tio, o grupos amino y por tanto previene reacciones secundarias o por otra parte facilitan la eficacia de síntesis. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de reacción que se produzcan, y puede suceder en cualquier orden según se determine por el técnico.

Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (tanto hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, como otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como apreciarán los expertos en la materia, y están incluidos con amidas, descritas más adelante.

Un muy gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida, y sus correspondientes reacciones de escisión química, se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994). 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 grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos véase Greene como se expone más adelante. Tales grupos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas, y similares.

Grupos protectores formadores de éter y éster

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

Metabolitos de los compuestos de la invención

En el presente documento se describen productos metabólicos *in vivo* de los compuestos. 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, en el presente documento se describen compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de los mismos. Tales productos se suelen identificar preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C^{14} o H^3) de la invención, administrándolo 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, dejando tiempo suficiente para que se metabolice (normalmente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando 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 epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármaco convencionales bien conocidos para los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad anti-infecciosa por sí mismos.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, emolientes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones se preparan en forma estéril, y cuando se están previstas para su administración mediante otra forma diferente que la de la administración oral, son generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se muestran en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como el EDTA, hidratos de carbono, tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, 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 en solitario, puede ser preferible presentarlos en forma de formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, para su uso tanto veterinario como humano, comprenden al menos un principio activo, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con el resto de componentes de la formulación y no ser demasiado perjudiciales fisiológicamente para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar de forma cómoda en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la farmacopea. Se encuentran generalmente técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). 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 y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para su 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; en forma de polvo o gránulos; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o líquido 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 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 opcionalmente y se formulan opcionalmente para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo.

Para su administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomada o crema tópica que contiene al principio activo (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 % p/p, etc.), preferentemente 0,2 a 15 % en p/p y lo más preferente 0,5 a 10 % en p/p. Cuando se formula en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de agua en aceite.

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 manera deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas 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), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como 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) forman la denominada cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa constituyen lo que se denomina una base de pomada emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

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

10 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 de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o
15 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, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

20 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más portadores 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 su uso oral, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas,
25 jarabes o elixires. Se pueden preparar composiciones previstas para su 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 incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, que son adecuados para la
30 fabricación de comprimidos. 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 de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas
35 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 período 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.

40 Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse 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.

45 Las suspensiones acuosas de la invención 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 acacia, 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
50 ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilnoxietanol), 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 polioxietileno 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 edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
55

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 un 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. Agentes edulcorantes, tales como los que se muestran en el presente documento, y los agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.
60

Los polvos y gránulos dispersables 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 y los agentes suspensores se ilustran por aquellos
65

ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, y colorantes.

5 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 o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estas. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidas de origen natural, 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, tales como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

15 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 solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite fijo insulso incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de los inyectables.

25 La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. 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 portador que puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución a fin de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

35 Las formulaciones adecuadas para administración al ojo también incluyen colirios, en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está preferentemente 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.

40 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 colutorios que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

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

50 Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 µm (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo de entre 0,1 y 500 µm en incrementos 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 soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones que se describen en el presente documento.

60 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 portadores conocidos en la técnica que sean adecuados.

65 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con 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 sellados, 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 soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones en dosis unitaria son aquellas 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 particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden 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.

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, de si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis bajas) o frente a una infección vírica activa, el método de administración, y la formulación farmacéutica, será determinada por el médico utilizando estudios de escalado de dosis convencionales. Puede esperarse que la dosis eficaz sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; de forma más típica, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; más normalmente, de aproximadamente 0,5 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 preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis simples o múltiples.

En otra realización más, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I-II o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Vías de Administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento principios activos) se administran mediante cualquier ruta adecuada a la dolencia que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la pulmonar, bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con 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.

Tratamiento combinado, Incluyendo el tratamiento combinado de VHC y VIH

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más principios activos. Los ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa de VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de la endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la NS5B polimerasa de VHC, inhibidores no nucleósidos de la NS5B polimerasa de VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, antagonistas de TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en

- 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2 b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2 b (Intrón A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanative, Multiferon, subalina), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alpha-n1 (Wellferon), interferon alpha-n3 (Wellferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX- 883 (Locteron), DA-3021, interferón alpha-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lambda PEGilado (IL-29 PEGilado), y belerofon,
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus), y taribavirina (Viramidina),
- 3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034 , SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS- 790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, e ITMN-191 (R-7227),

- 4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231 B,
 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina, y MitoQ,
 6) inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048),
 5) IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), GS-6620 y MK-0608,
 7) inhibidores no nucleósidos de la NS5B polimerasa del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333,
 ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667,
 GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, y
 GS-9190,
 8) inhibidores de NS5A del VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), y BMS-790052,
 10) 9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025),
 PF-04878691, y SM-360320,
 10) inhibidores de la ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635, y NIM811,
 11) inhibidores de IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,
 15) 12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350,
 GS-9585, y roxitromicina,
 13) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, timosin alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401
 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865,
 BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065,
 BMS-650032, BMS-791325, Bavtuximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, FK-788, y VX-497 (merimepodib)
 20) 14) antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la HMGCoA sintasa (por
 ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis del escualeno (por ejemplo, ácido zaragóxico);
 15) antagonistas del receptor de la angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán,
 valsartán, telmisartán, eprosartán;
 25) 16) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril,
 quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril;
 17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amiloride y
 18) antagonistas de la endotelina, por ejemplo, bosentán y ambrisentán.

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

- 30) a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una de sus
 sales, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable; 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
 35) 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, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3,
 inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores
 no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar el VHC, y combinaciones de los mismos.

40) Pueden seleccionarse combinaciones de los compuestos de Fórmula I-II y agentes terapéuticos activos adicionales
 para tratar pacientes infectados con VHC y otras afecciones adicionales tales como infecciones por VIH. Por
 consiguiente, los compuestos de Fórmula I-II se puede combinar con uno o más compuestos útiles en el tratamiento
 del VIH; por ejemplo, compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa
 45) 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, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a,
 inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, y
 otros fármacos para tratar el VHC.

50) Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más
 compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en 1) inhibidores de la proteasa de VIH, por ejemplo,
 amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir,
 tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC- 114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35,
 55) L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, 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 (rilpivirina), efavirenz, BILR
 355-BS, VRX 840773, UK-453.061, RDEA806, 3) inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, por
 ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina,
 60) alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, fosalvudina tidoxilo,
 apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina +
 lamivudina, 4) inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, tenofovir, fumarato de
 tenofovir disoproxilo + emtricitabina, fumarato de tenofovir disoproxilo + emtricitabina + efavirenz, y adefovir, 5)
 65) 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), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS- 538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006 M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de la entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y un inhibidor de la NADH- oxidasa, por ejemplo, inmunitina, 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, y maraviroc, 11) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-Infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feferon, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon, 12) análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497, e inhibidores de viramidina (taribavirina) 13) inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de la polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, 16) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231 B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos del VHC, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (viostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, y roxitromicina, 20) Inhibidores H de la ARNasa, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112,21) otros agentes anti-VIH, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 VIH, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS119, ALG889, y PA- 1050040.

En otra realización más, la presente solicitud presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con al menos un agente activo adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de principios activos adicionales incluyen aquellos descritos anteriormente. En otra realización más, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico combinado con dos o más agentes terapéuticos en una forma farmacéutica unitaria. Por tanto, es también posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más principios activos adicionales en una forma farmacéutica unitaria.

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 principios activos adicionales se refiere en general a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más principio activos adicionales, de tal manera que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y de uno o más principios activos adicionales estén presentes a la vez en el organismo del paciente.

La administración simultánea incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más principios activos adicionales, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en un plazo de segundos, minutos, u horas desde la administración de uno o más principios activos diferentes. Por ejemplo, se puede administrar en primer lugar una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes activos. Como alternativa, se puede administrar en primer lugar una dosis unitaria de uno o más principios activos, seguido por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención 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 principios activos diferentes. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más principios 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 logrado cuando los principios activos utilizados juntos es mayor que la suma de los efectos resultantes de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos se: (1) formulan simultáneamente y se administran o dispensan de manera simultánea en una formulación combinada; (2) se dispensarán de manera alterna o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante alguna otra pauta. Cuando se administra en terapia alterna, 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 alterno, se administra secuencialmente una dosis efectiva de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en un tratamiento combinado, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

Como apreciarán los expertos en la materia, cuando se trata una infección vírica por *Flaviviridae* tal como VHC, dicho tratamiento puede caracterizarse de diferentes formas y medirse con varios criterios de valoración. Se pretende que el

alcance de la presente invención abarque todas las mencionadas caracterizaciones.

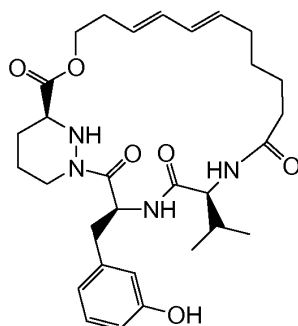
Ejemplos de síntesis

- 5 Determinadas abreviaturas y acrónimos se usan en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estas se entendería por un experto en la materia, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
IEN	ionización por electronebulización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
m/z o m/e	proporción masa a carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
EM o em	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCI	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano

TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tic	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
Turbo Grignard	mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

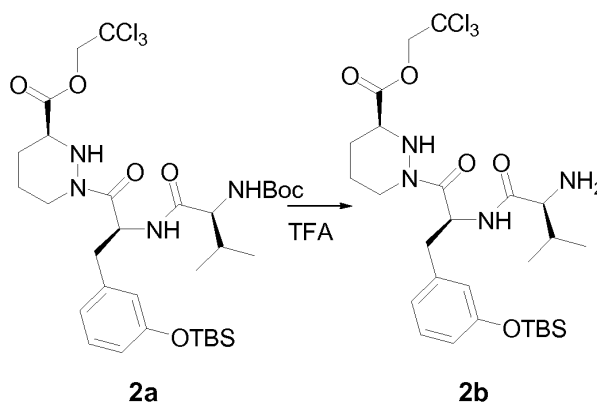


Compuesto 1

5 **Ejemplo I (referencia). Compuesto 1: (13E,15EH3S,6S,21S)-3-(3-Hidroxibencil)-6-isopropil-19-oxa-1,4,7,25-tetraaza-biciclo[19.3.1]pentacosa-13,15-dieno-2,5,8,20-tetraona**

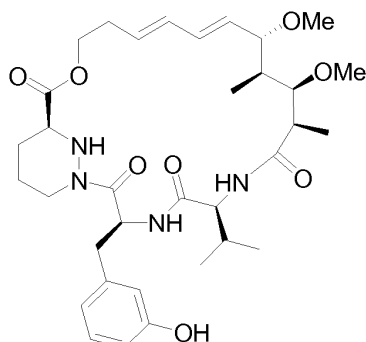
Preparada como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3849.

10 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (t app, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,65-6,51 (m, 3H), 6,00 (pentuplete app, $J = 13,0$ Hz, 2H), 5,70-5,49 (m, 3H), 4,89 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,24-4,06 (m, 3H), 2,76-2,56 (m, 3H), 2,43-2,25 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,73-1,12 (m, 10H), 0,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 555,3 [M+H], 577,1 [M+Na], Tr = 4,45 min.



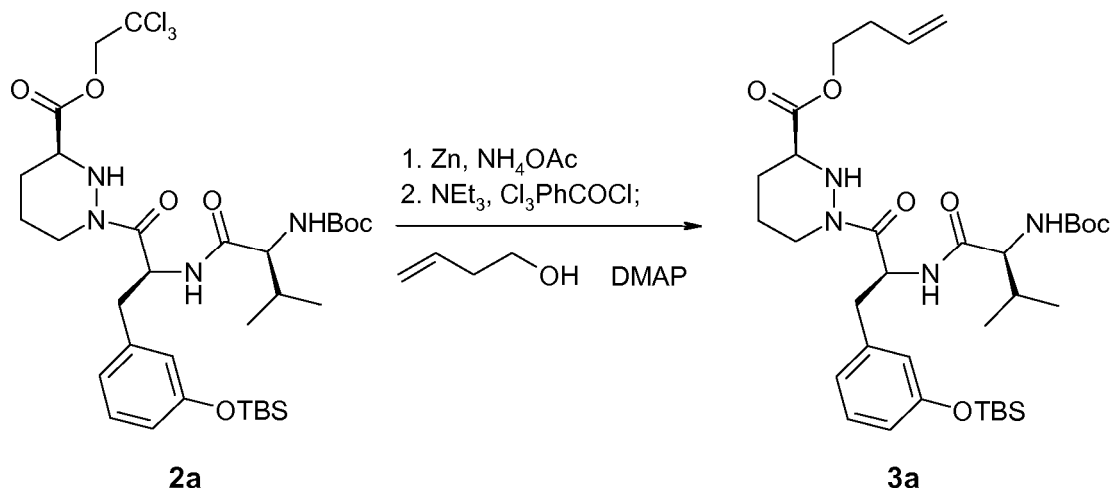
15 Una solución del tripéptido **2a** (5,46 g, 7,4 mmol), preparada como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3849, en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se enfrió a 0 °C y se trató con 10 ml de TFA. Después de 24 h a 0 °C, se añadieron 30 ml de tolueno seco a la mezcla de reacción y los volátiles se retiraron al vacío. La sal amonio de TFA se aisló en forma de
20 una espuma y se usó sin purificación adicional (Intermedio **2b**)

Ejemplo III (referencia). Compuesto 3: (13E,15E)-(3S,6S,9R,10R,11S,12S,21S)-3-(3-Hidroxi-bencil)-isopropil-10,12-dimetoxi-9,11-dimetil-19-oxa-1,4,7,25-tetraaza-biciclo[19.3.1]pentacosa-13,15-dieno-2,5,8,20-tetraona



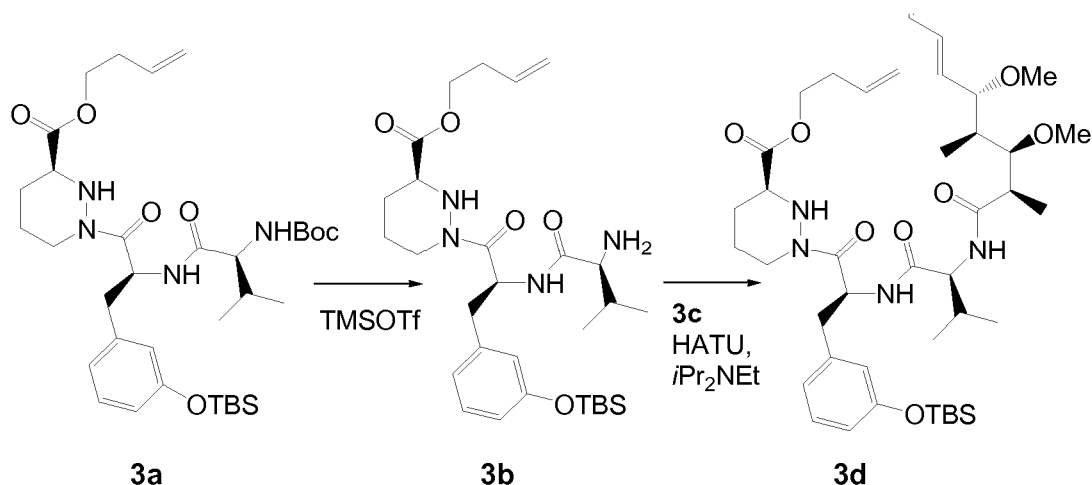
Compuesto 3

But-3-enil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (3a)



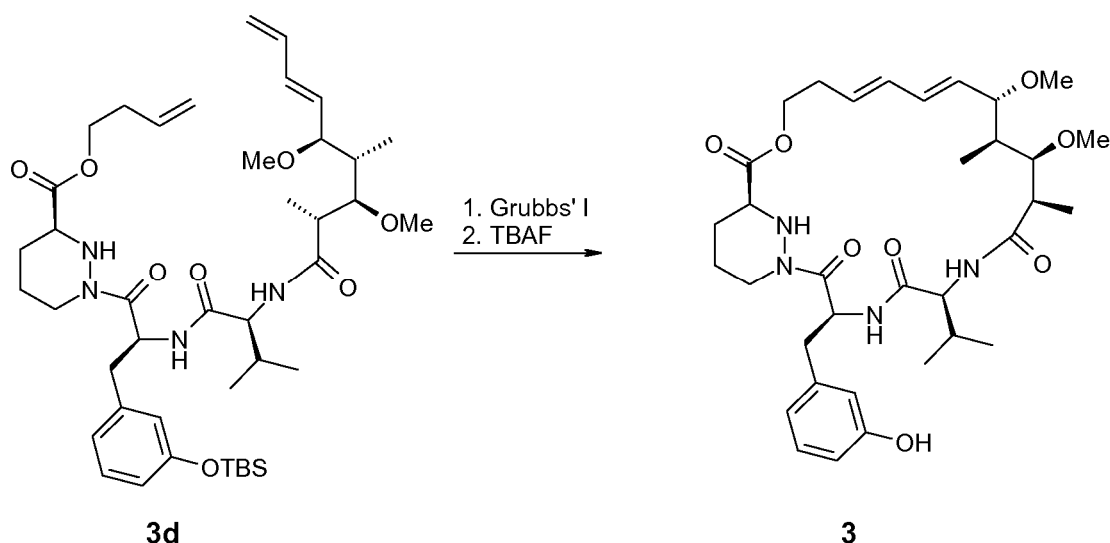
Una solución de **2a** (1,891 g, 2,562 mmol) en 50 ml de THF se trató sucesivamente con cinc (3,685 g, 56,368 mmol) y una solución de acetato de amonio (2,962 g, 38,430 mmol) en 10 ml de agua. Después de 24 hora a TA, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se enjuagó con una solución de pH 4 (KHSO₄). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. Los volátiles se retiraron al vacío y el AcOH residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 50 ml). El ácido **2f** se aisló en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional. El ácido **2f** se disolvió parcialmente en 20 ml de tolueno anhidro. Tras la adición de trietilamina (540 µl, 3,843 mmol), la mezcla se volvió transparente. Posteriormente, la mezcla se trató con cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (480 µl, 3,074 mmol). Después de 50 min a TA, se añadió una solución de alil alcohol (330 µl, 3,843 mmol) y DMAP (469 mg, 3,843 mmol) en 20 ml de tolueno al anhídrido mixto. Después de agitar durante una noche a TA, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por MPLC (cartucho Isolute de 50 g, gradiente continuo, hexanos al 100 % → hexanos/EtOAc, 1:2) para proporcionar el éster deseado **3a** (85 mg, 14 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (t app, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,74-6,64 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,90-5,68 (m, 2H), 5,18-5,08 (m, 2H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,34-4,25 (d a, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,18 (dp app, *J* = 4,4, 6,8 Hz, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,93 (cd, *J* = 6,0, 15,5 Hz, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,41 (c app, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,20 (s, 6H). CLEM (m/z) 661,6 [M+H], 683,5 [M+Na], Tr = 5,79 min.

But-3-enil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-[(E)-2-((E)-(2R,3R,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dienoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (3d)



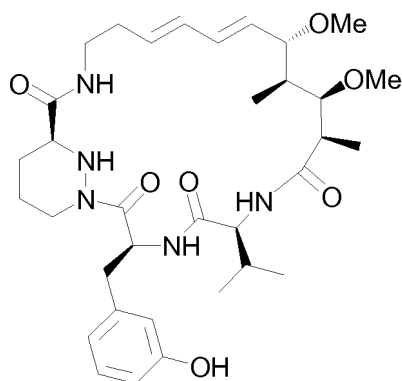
Una solución de **3a** (328 mg, 0,500 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidro se enfrió a 0 °C y se trató con TMSOTf (140 µl, 0,750 mmol). Después de 1,5 h a 0 °C, se añadió iPr₂NEt (0,3 ml, 2,000 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío. La amina libre (Intermedio B) se aisló en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional. Una solución de ácido (E)-(2R,3R,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dienoico **3c** (100 mg, 0,413 mmol) en 1 ml de DMF anhidra se enfrió a 0 °C y se trató sucesivamente con iPr₂NEt (290 µl, 1,652 mmol) y una solución de HATU (188 mg, 0,496 mmol) en 1 ml de DMF. Después de 40 min a 0 °C, la mezcla de reacción se trató con una solución de la amina recién preparada en 2 ml de DMF. La solución de color verde se dejó calentar durante una noche a TA y después se inactivó con un tampón de pH 7 (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. La DMF residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 30 ml) y el residuo sólido se purificó por MPLC (cartucho Isolute de 25 g, gradiente continuo de isohexano al 100 % → isohexano/EtOAc, 1:1) para proporcionar la amida deseada **3d** (229 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (*t app*, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,74-6,63 (*m*, 2H), 6,50-6,32 (*m*, 2H), 6,27 (*s*, 1H), 6,25-6,16 (*m*, 1H), 5,90-5,67 (*m*, 2H), 5,47 (*dd*, *J* = 8,8, 15,0 Hz, 1H), 5,25 (*d*, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,18-5,08 (*m*, 3H), 4,29 (*dd*, *J* = 6,0, 7,9 Hz, 2H), 4,18 (*dp app*, *J* = 5,3, 6,6 Hz, 2H), 3,87 (*dd*, *J* = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 3,53 (*d*, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,42 (*c app*, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,40 (*s*, 3H), 3,25 (*s*, 3H), 2,99-2,85 (*m*, 2H), 2,78-2,69 (*m*, 1H), 2,62-2,50 (*m*, 1H), 2,46-2,32 (*m*, 3H), 2,22-2,08 (*m*, 1H), 1,89-1,67 (*m*, 2H), 1,53-1,40 (*m*, 1H), 1,31-1,25 (*m*, 2H), 1,07 (*d*, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (*s*, 9H), 0,98 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,77 (*d*, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,19 (*s*, 6H). CLEM (*m/z*) 785,6 [M+H], 807,6 [M+Na], Tr = 5,97 min.

(13E,15E)-(3S,6S,9R,10R,11S,12S,21S)-3-(3-Hidroxi-bencil)-6-isopropil-10,12-dimetoxi-9,11-dimetil-19-oxa-1,4,7,25-tetraaza-biciclo[19.3.1]pentacosa-13,15-dieno-2,5,8,20-tetraona (3)



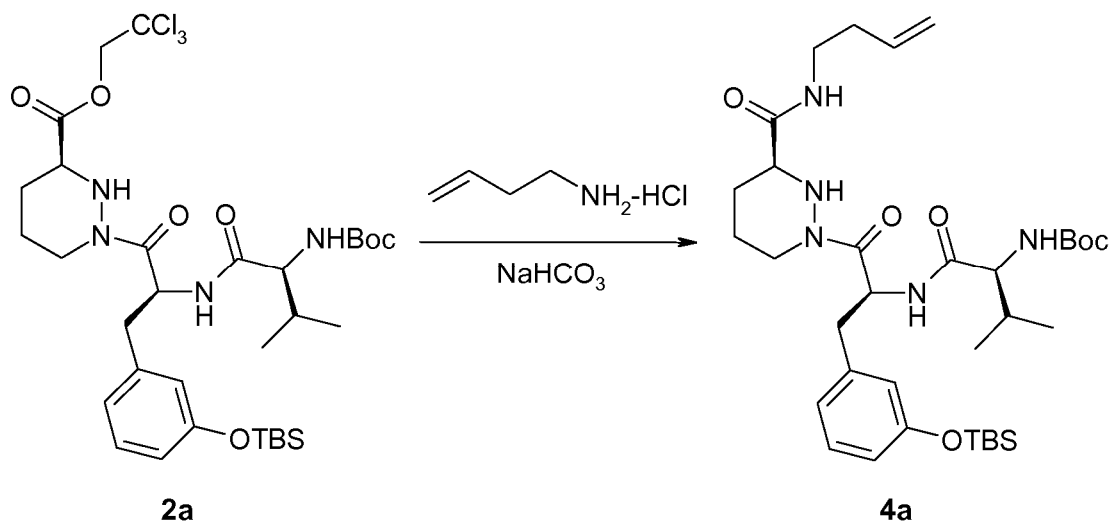
El **Compuesto 3** se preparó de la misma manera que el **Compuesto 8** usando **3d** en lugar de **8c** (Véase más adelante). RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,66-6,48 (m, 4H), 6,19-6,04 (m, 2H), 5,56-5,27 (m, 3H), 4,84 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,18-3,99 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,81-2,61 (m, 3H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,73-1,55 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,38-1,26 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 665,4 [M+Na], Tr = 4,78 min.

Ejemplo IV (referencia). Compuesto 4: (13E,15E)-(3S,6S,9R,10R,11S,12S,21S)-3-(3-Hidroxi-bencil)- 6-isopropil-10,12-dimetoxi-9,11-dimetil-1,4,7,19,25-pentaaza-biciclo[19.3.1]pentacosa-13,15-dieno- 2,5,8,20-tetraona



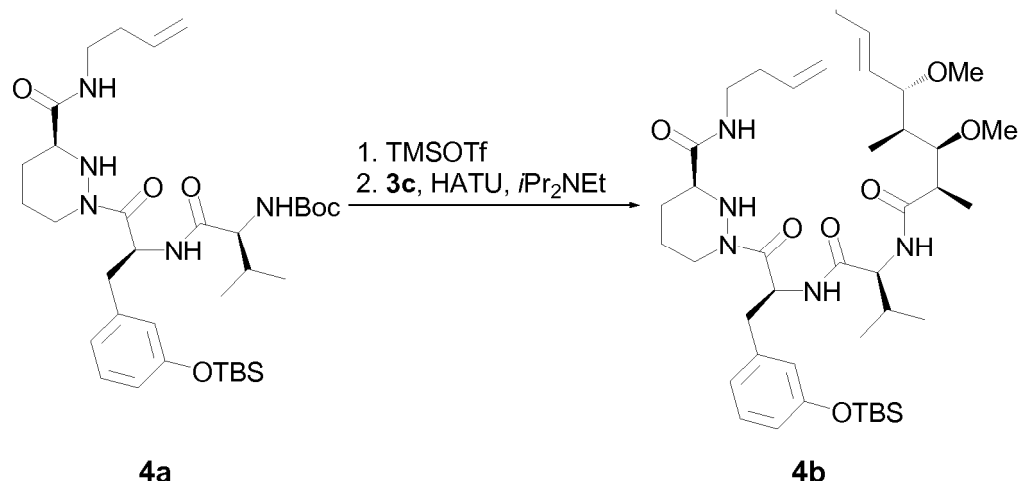
Compuesto 4

15 **terc-Butil éster del ácido ((S)-1-((S)-2-((S)-3-But-3-enilcarbamoil-tetrahydro-piridazin-1-il)-1-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-2-oxo-etilcarbamoil)-2-metil-propil)-carbámico (4a)**



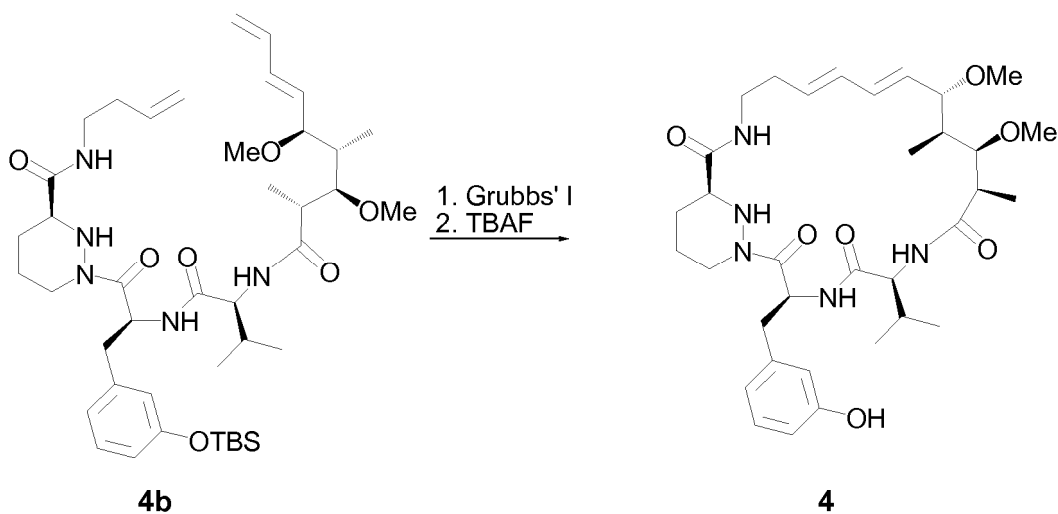
20 Una solución de **2a** (1,370 g, 1,855 mmol) en 30 ml de THF se trató con NaHCO_3 (623 mg, 7,420 mmol) y clorhidrato de 3-butenilamina (400 mg, 3,711 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de sílice que se eluyó con EtOAc. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar la amida deseada **4a** (1,4 g, cuant.) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,87 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,08 (t *app*, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,70-6,57 (m, 3H), 5,84-5,69 (m, 1H), 5,43 (td, $J = 4,2, 8,8$ Hz, 1H), 5,09-4,90 (m, 3H), 4,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,70 (t *app*, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,25-3,11 (m, 3H), 2,90-2,76 (m, 2H), 2,63 (dd, $J = 9,1, 13,5$ Hz, 1H), 2,18 (c *app*, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,84 (c *app*, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,15 (s, 6H). CLEM (m/z) 660,6 [M+H], 682,7 [M+Na], Tr = 5,74 min.

25



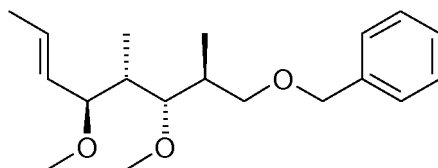
But-3-enilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-[(S)-2-((E)-(2R,3R,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dienoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (4b)

El Compuesto **4b** se preparó de la misma manera que **3d** sustituyendo **3a** por **4a**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (*t app*, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,53 (dd, *J* = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,26-6,14 (m, 2H), 6,07-5,99 (m, 2H), 5,61 (ddt, *J* = 6,7, 10,2, 17,2 Hz, 1H), 5,51 (td, *J* = 6,4, 8,8 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 8,8, 15,5 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,97-4,89 (m, 3H), 4,06-4,02 (m, 1H), 4,00 (*t app*, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,13 (octete *app*, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,56 (*t a*, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,12 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,79 (s, 9H), 0,76 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,72-0,62 (m, 2H), 0,59 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H). CLEM (m/z) 806,6 [M+Na], Tr = 5,86 min.



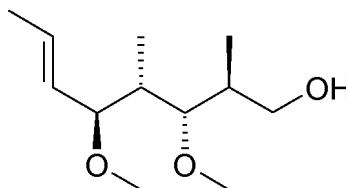
(13E,15E)-(3S,6S,9R,10R,11S,12S,21S)-3-(3-Hidroxi-bencil)-6-isopropil-10,12-dimetoxi-9,11-dimetil-1,4,7,19,25-pentaaza-biciclo[19.3.1]pentacosa-13,15-dieno-2,5,8,20-tetraona (4)

El **Compuesto 4** se preparó de la misma manera que el **Compuesto 8d** usando **4b** en lugar de **8c** (Véase más adelante). RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,19 (s a, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,03 (*t app*, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,70-6,55 (m, 3H), 6,10-5,92 (m, 2H), 5,69-5,60 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 2H), 4,83 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,88-1,62 (m, 3H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,11-1,02 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). CLEM (m/z) 664,5 [M+Na], Tr = 4,46 min.

Preparación de Ácido (E)-(2R,3R,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dienoico (3c)**((E)-(2S,3S,4S,5S)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-oct-6-eniloximetil)-benceno**

5

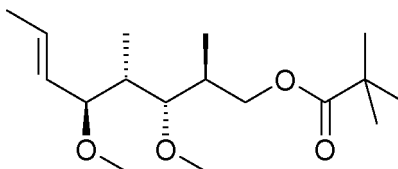
A 18-corona-6 (3,8 g, 14,4 mmol) en THF anhidro (90 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro potásico (30 %, 6,7 g, 50,4 mmol) y la suspensión se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió yoduro de metilo (2,5 ml, 40,3 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 5 minutos más. Una solución de (E)-(2S,3S,4S,5S)-1-benciloxi-2,4-dimetil-oct-6-eno-3,5-diol (2 g, 7,2 mmol) (Paterson, I. et al, J. Amer. Chem. Soc. 1994, 116, 11287-11314) en THF anhidro (40 ml) se añadió gota a gota y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió cuidadosamente con cloruro de amonio saturado y se extrajo con éter dietílico (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 25:1) para proporcionar 2,0 g (91 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,29 (m, 5H), 5,66 (d, *J* = 15,3 Hz, 6,4 Hz, 1H), 5,21 (ddd, *J* = 15,3 Hz, 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,61 (dd, *J* = 8,8 Hz, 3,3 Hz, 1H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,36 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (dd, *J* = 6,4 Hz, 1,6 Hz, 3H), 1,70 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,75 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

(E)-(2S,3S,4S,5S)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-oct-6-en-1-ol

A ((E)-(2S,3S,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-oct-6-eniloximetil)-benceno (5,5 g, 18,0 mmol) en THF anhidro (180 ml) a -78 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente LiDBB hasta que persistió un color verde oscuro. La temperatura se mantuvo por debajo de -70 °C durante la adición. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado, se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 50:1 después 1:1) para proporcionar 3,6 g (93 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,66 (c d, *J* = 15,2 Hz, 6,4 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 15,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,75-3,52 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,31 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,82 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,9 Hz, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,77 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

(E)-(2S,3S,4S,5S)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-oct-6-enil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico

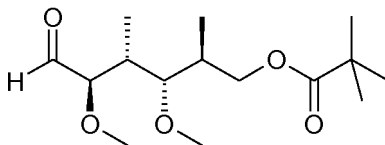
35



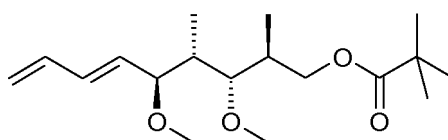
A (E)-(2S,3S,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-oct-6-en-1-ol (1,5 g, 6,94 mmol) en piridina anhidra (20 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de pivaloilo (1,33 ml, 10,7 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después de lo cual se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 20:1 después 1:1) para proporcionar 2,0 g (100 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,67 (c d, *J* = 15,3 Hz, 6,6 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,23 (dd, *J* = 10,6 Hz, 3,3 Hz, 1H), 4,1 (dd, *J* = 10,6 Hz, 6,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 10,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,34 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,78 (dd, *J* = 6,4 Hz, 1,5 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 0,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

40

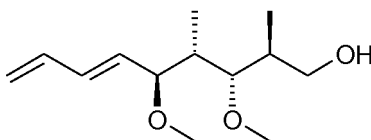
45

(2S,3S,4R,5R)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-6-oxo-hexil éster del 2,2-dimetil-propionico

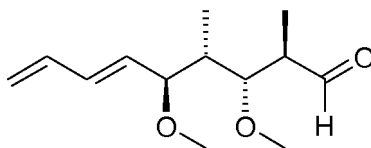
5 A (E)-(2S,3S,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-oct-6-enil éster del ácido 2,2-dimetil-propionico (2,0 g, 6,94 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml) a -78 °C, se le burbujeó ozono a través, hasta que persistió un color azul pálido. Después se burbujeó nitrógeno a través hasta que la solución se volvió incolora. Se añadió trifenilfosfina (2,7 g, 10,4 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 20:1 después 4:1) para proporcionar 1,62 g (81 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 10,8 Hz, 3,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 10,8 Hz, 5,9 Hz, 1H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), 0,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

(E)-(2S,3S,4S,5S)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dienil éster del ácido 2,2-dimetil-propionico

15 A dietilalilfosfonato (1,86 g, 10,4 mmol) en THF anhidro (25 ml), a -78 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente n-builitio (2,5 M en hexanos, 4,2 ml, 10,4 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió una solución de (2R,3R,4S,5S)-6-terc-Butoxi-2,4-dimetoxi-3,5-dimetil-hexanal (2,0 g, 6,9 mmol) y DMPU (destilado sobre CaH₂, 1,7 ml, 13,9 mmol) en THF anhidro (5 ml). La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 20/1) para proporcionar 1,3 g (60 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,41 (dt, *J* = 16,8 Hz, 10,4 Hz, 10,2 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 15,2 Hz, 10,4 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 15,2 Hz, 8,6 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 16,8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 9,7 Hz, 1,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 10,6 Hz, 3,3 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 10,6 Hz, 6,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 10,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 0,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

(E)-(2S,3S,4S,5S)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dien-1-ol

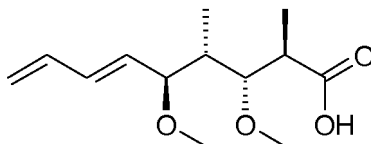
35 A (E)-(5S,6S,7S,8S)-9-terc-butoxi-5,7-dimetoxi-6,8-dimetil-nona-1,3-dieno (1,3 g, 4,2 mmol) en metanol anhidro (10 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió metóxido sódico (30 %p en MeOH, 3,7 ml, 20,8 mmol). La reacción se agitó durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de metóxido sódico (30 %p en MeOH, 3,7 ml, 20,8 mmol) y la reacción se agitó durante 1 horas más. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 10:1 después 2:1) para proporcionar 2,0 g (100 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,40 (dt, *J* = 16,8 Hz, 10,4 Hz, 10,2 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 15,2 Hz, 10,4 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 15,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 17,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 10,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,77-3,53 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,42 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,75 (dd, *J* = 8,4 Hz, 3,1 Hz, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

(E)-(2R,3R,4S,5S)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dienal

5 A (E)-(2S,3S,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dien-1-ol (1,3 g, 5,70 mmol) en diclorometano anhidro (58 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron tamices moleculares 4Å (1,3 g), N-óxido de N-metilmorfolina (2,0 g, 17,1 mmol) y TPAP (100 mg, 0,29 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas y se filtró a través de un lecho de SiO₂, y el lecho se lavó bien con éter dietílico. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite transparente (1,2 g, 93 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,40 (dt, *J* = 16,8 Hz, 10,2 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 15,2 Hz, 10,6 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 15,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 16,4 Hz, 1,3 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 10,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 9,1 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

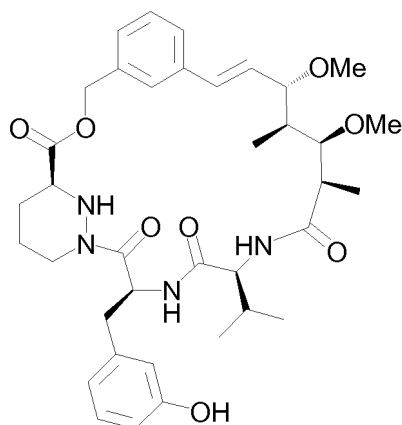
Ácido (E)-(2R,3R,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dienoico (3c)

15

**3c**

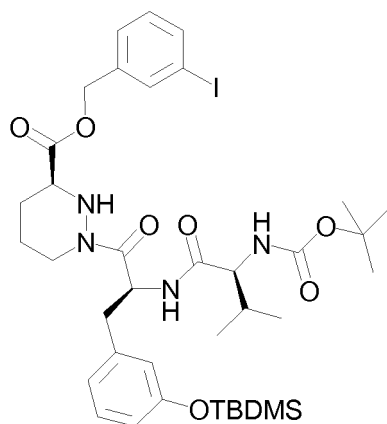
A (E)-(2R,3R,4S,5S)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-nona-6,8-dienal (1,2 g, 5,3 mmol) en *tert*-butanol (24 ml) y 2-metil-2-buteno (5,6 ml, 53,1 mmol) a temperatura ambiente, se le añadió una solución de clorito sódico (2,4 g, 26,5 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (1,5 g, 10,6 mmol) en agua (5 ml). La reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 horas, después de lo cual se añadió salmuera (10 ml) y la reacción se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico 2 M. La reacción se extrajo con diclorometano (3x), los extractos orgánicos se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo oleoso se dejó en una bomba de vacío durante una noche para proporcionar el producto **3c** en forma de un sólido de color naranja (1,02 g, 79 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,39 (dt, *J* = 16,7 Hz, 10,3 Hz, 10,0 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 14,9 Hz, 10,5 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 14,9 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 9,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

30 **Ejemplo V. Compuesto 5: (E)-(5S,11S,14S,17R,18R,19S,20S)-11-(3-Hidroxibencil)-14-isopropil-18,20-dimetoxi-17,19-dimetil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosa-1(27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona**

**Compuesto 5**

35

3-Yodo-bencil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-terc-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico

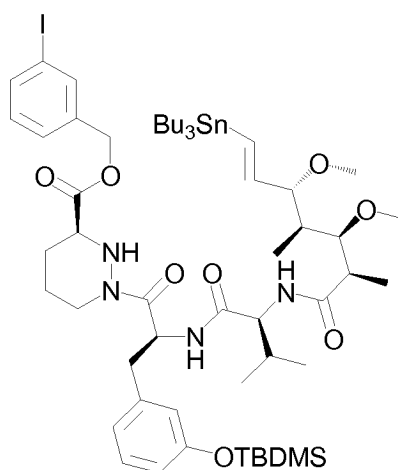


5a

5 A **2a** (1,0 g, 1,36 mmol) en THF (35 ml) a temperatura ambiente se le añadió polvo de cinc (1,90 g, 29,8 mmol) y una solución de acetato de amonio (1,60 g, 20,3 mmol) en agua (15 ml). La reacción se agitó durante 24 horas y después se filtró a través de celite y el lecho de filtro se lavó con THF/agua. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 4-5 con HCl 2 M y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Este producto se disolvió en tolueno seco (30 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,03 mmol), seguido de cloruro de 2,4,6-tricloro-benzoilo (0,23 ml, 1,49 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y después se añadió una solución de 3-yodobencil alcohol (349 mg, 1,49 mmol) y DMAP (199 mg, 1,63 mmol) en tolueno anhidro (6 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, después se añadió salmuera y se extrajeron con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 3:1 después 2:1) para proporcionar **5a**, 410 mg (37 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,56-6,46 (m, 2H), 6,33 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,94-4,83 (m, 3H), 4,09 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,36-3,19 (m, 1H), 2,85-2,54 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 0,83-0,64 (m, 15H), 0,03-0,02 (m, 6H). CLEM (m/z) 823,44 [M+H], Tr = 6,01 min.

3-Yodobencil éster del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)fenil]-2-[(S)-2-(E)-(2R,3R,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributilestannanil-hept-6-enoilamino]-3-metilbutirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (5c)

25

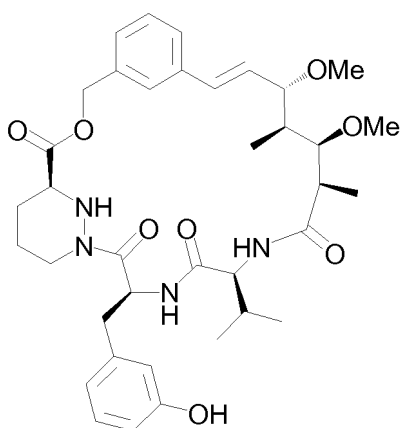


5c

30 A ácido (E)-(2R,3R,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributilestannanil-hept-6-enoico (**5b**) (85 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidra (1,1 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,67 mmol), seguido de HATU (64 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas, después de lo cual se añadió una solución de 3-yodo-bencil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-terc-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (134 mg,

0,19 mmol) en DMF anhidra (1,1 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y se interrumpió con un tampón de pH 7. La reacción se extrajo con diclorometano (3x), los extractos orgánicos se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 2:1) para proporcionar **5c**, 100 mg (57 %) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,51 (m, 3H), 6,31 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 19 Hz, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,50 (dd, *J* = 19 Hz, 7,9 Hz, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,83-2,60 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,71-1,47 (m, 4H), 1,33 (m, 6H), 1,15 (m, 6H), 0,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,82-0,69 (m, 30H), 0,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,006 (m, 6H). CLEM (*m/z*) 1211,48 [M+H], Tr = 7,29 min.

(E)-(5S,11S,14S,17R,18R,19S,20S)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18,20-dimetoxi-17,19-dimetil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosano-1(27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (5)

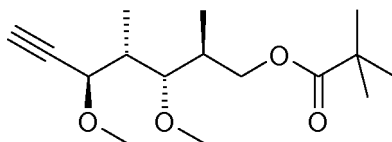


5

A **5c** (100 mg, 0,1 mmol) en DMF anhidra (57 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol), trifenilarsina (22 mg, 0,07 mmol) y Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (20 mg, 0,02 mmol). La solución se desgasificó con 2 ciclos de congelación-descongelación al vacío. El matraz de reacción se cubrió con papel de aluminio y se dejó en agitación durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de sílice y se concentró al vacío. Al residuo resultante se le añadió THF anhidro (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de TBAF (0,5 ml, 0,49 mmol, 1,0 M en THF) y la reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 1:0 a 0:1). El producto se purificó adicionalmente por TLC preparativa (SiO₂, EtOAc) para proporcionar **5** (10 mg). RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,16 (s a, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,60-6,49 (m, 3H), 6,47-6,41 (m, 1H), 5,96 (dd, *J* = 8,7, 15,6 Hz, 1H), 5,56 (c app, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,17 (c app, *J* = 16,5 Hz, 2H), 5,11 (dd, *J* = 4,0, 11,4 Hz, 1H), 4,10 (t app, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,65 (d a, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,81-2,59 (m, 5H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,99-1,63 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,99-0,90 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 701,44 [M+Na], Tr = 5,05 min.

Preparación de Ácido (E)-(2R,3R,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributilestannanil-hept-6-enoico (5b)

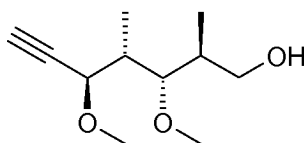
(2S,3S,4R,5R)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-hept-6-inil éster del ácido 2,2-dimetil-propionico



A (2S,3S,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-6-oxo-hexil éster del ácido 2,2-dimetil-propionico (2,0 g, 6,94 mmol) en metanol anhidro (100 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-diazo-2-oxopropil-fosfonato de dietilo (1,6 ml, 10,4 mmol) y carbonato potásico (1,44 g, 10,4 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con éter dietílico (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 15:1) para proporcionar 1,67 g (85 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,22 (dd, *J* = 10,7 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 10,7 Hz, 5,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 9,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,40 (s, 3H),

2,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

(2S,3S,4R,5R)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-hept-6-in-1-ol



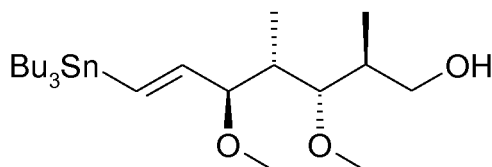
5

A (2S,3S,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-hept-6-inil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico (750 mg, 2,64 mmol) en metanol anhidro (10 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió metóxido sódico (30 %p en MeOH, 3,8 ml, 21,1 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se detuvo con cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , iHex/EtOAc, 6:1 después 2:1) para proporcionar 500 mg (94 %) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,86 (dd, $J = 9,4$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,03 - 1,84 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

10

15

(E)-(2S,3S,4R,5R)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributilestannanil-hept-6-en-1-ol

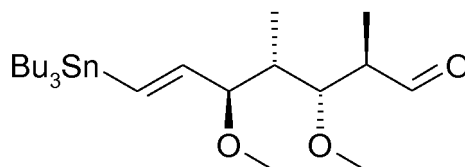


A (2S,3S,4R,5R)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-hept-6-in-1-ol (500 mg, 2,49 mmol) en diclorometano seco (25 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (887 mg, 0,12 mmol), seguido de la adición gota a gota de tributilestanoestannano (2,0 ml, 7,46 mmol) durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 1 hora, se concentró al vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , iHex/EtOAc, 40:1 después 4:1) para proporcionar 812 mg (66 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,13 (d, $J = 19,3$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J = 19,3$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,51 (m, 6H), 1,30 (m, 6H), 0,88

20

25

(E)-(2R,3R,4R,5R)-3,5-Dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributilestannanil-hept-6-enal



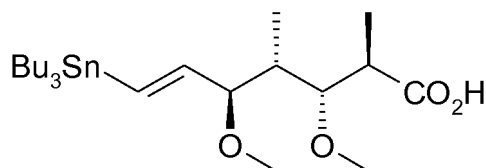
30

A (E)-(2S,3S,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributilestannanil-hept-6-en-1-ol (100 mg, 0,2 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron tamices moleculares 4Å (50 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (71 mg, 0,61 mmol) y TPAP (3,6 mg, 0,01 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de SiO_2 , y el lecho se lavó bien con éter dietílico. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite transparente (98 mg, 100 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,74 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 19,0$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,44 (m, 6H), 1,24 (m, 6H), 0,93 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,82 (m, 15H), 0,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

35

40

Ácido (E)-(2R,3R,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributilestannanil-hept-6-enoico (5b)

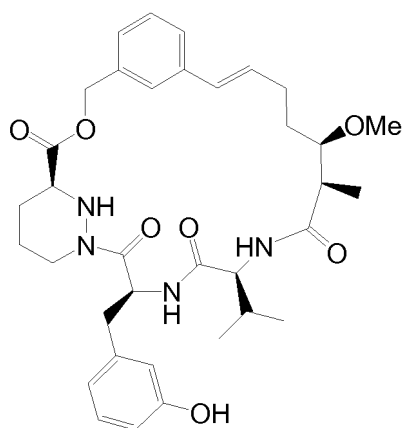


A (E)-(2R,3R,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributilestannanil-hept-6-enal (98 mg, 0,2 mmol) en *tert*-butanol (2 ml) y 2-metil-2-buteno (0,22 ml, 2,03 mmol) a temperatura ambiente, se le añadió una solución de clorito sódico (92 mg, 1,02 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (58 mg, 0,41 mmol) en agua (0,5 ml). La reacción se agitó vigorosamente

45

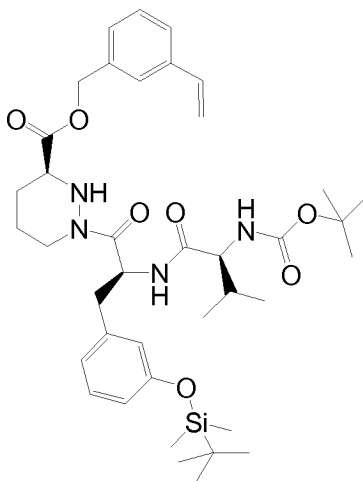
durante una noche, después de lo cual se añadió salmuera y después se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo oleoso se dejó en una bomba de vacío durante una noche para proporcionar el producto **5b** en forma de un sólido (91 mg, 90 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,05 (d, *J* = 19,0 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 19,0 Hz, 7,9 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,23 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,43 (m, 6H), 1,24 (m, 6H), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,82 (m, 15H), 0,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo X. Compuesto 10: (E)-(5S,11S,14S,17R,18R)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18-metoxi-17-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacos-1(27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona



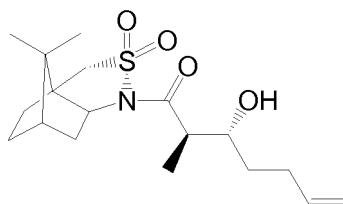
Compuesto 10

3-Vinil-bencil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (10a)

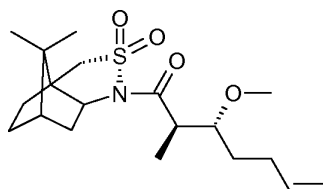


10a

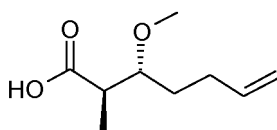
A (3-Vinil-fenil)-metanol (1,9 g, 14,2 mmol) en THF (12 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió **2a** (2,6 g, 3,54 mmol), seguido de hidruro sódico (60 %, 28 mg, 0,71 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la reacción se extrajo con diclorometano (x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 2:1 después 1:2) para proporcionar **10a** 1,5 g (59 %) en forma de un aceite viscoso y transparente, que forma una espuma de color blanco cuando se pone al vacío. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 5,79 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,31 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,15 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,03-2,81 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,0-0,8 (m, 15H), 0,18 (s, 6H), CLEM (m/z) 723,48 [M+H], Tr = 5,64 min.

(2R,3R)-1-((1R,5S)-10,10-Dimetil-3,3-dioxo-3lambda*6*-tia-4-aza-triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-4-il)-3-hidroxi-2-metil-hept-6-en-1-ona (10b)**10b**

5 Se preparó una solución de 1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3lambda*6*-tia-4-aza-triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-4-il)-propan-1-ona (3,95 g, 14,55 mmol) en tolueno (50 ml), después se evaporó a sequedad. Este proceso se repitió y después el sólido de color blanco resultante se disolvió en diclorometano anhidro (16 ml). Se añadió una pequeña cantidad de hidruro cálcico antes de añadir trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (3,83 ml, 14,5 mmol), después trietilamina anhidra (2,33 ml, 16,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. La solución resultante se evaporó para producir una pasta espesa, que se redisolvió en diclorometano anhidro (15 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-pentalenal (2,69 g, 32,0 mmol) y tetracloruro de titanio (1 M en diclorometano, 32 ml, 32 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a -78 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de diluir con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 50 ml). El extracto combinado se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar una goma de color pardo. Esta se purificó en una columna de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 %, hexano al 80 % para producir **10b** en forma de una goma incolora (3,09 g, 60 %). RMN ¹H δ (300 MHz, RMN, CDCl₃) 0,98-1,00 (s, 3H), 1,18-1,20 (s, 3H), 1,23-1,27 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 1,31-1,55 (m, 3H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,84-2,01 (m, 3H), 2,08-2,53 (m, 5H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,42-3,59 (dd, 2H, *J* = 13,8, 26,3), 3,61-3,73 (s a, 1H), 3,88-3,95 (dd, 1H, *J* = 5,13, 7,59), 4,94-5,00 (m, 2H), 5,74-5,90 (m, 1H). CLEM (m/z) 356,17 [M+H], Tr = 3,41 min.

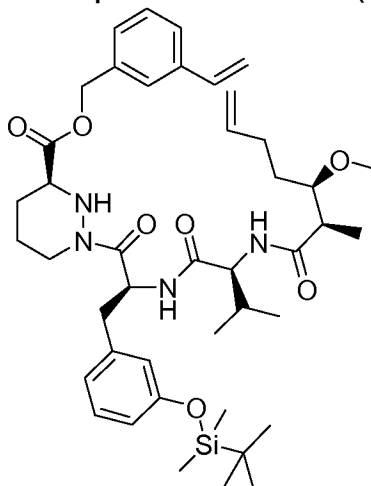
(2R,3R)-1-((1R,5S)-10,10-Dimetil-3,3-dioxo-3lambda*6*-tia-4-aza-triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-4-il)-3-metoxi-2-metil-hept-6-en-1-ona (10c)**10c**

30 Se preparó una solución de **10b** (250 mg, 0,703 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) y se añadió una esponja de protones (452 mg, 0,703 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml). Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (208 mg, 1,406 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se trató con metanol (1 ml), después ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar una goma de color amarillo. La goma se purificó en una columna de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25 %, hexano al 75 % para dar **10c** en forma de una goma incolora (223 mg, 86 %). RMN ¹H δ (300 MHz, RMN, CDCl₃) 0,96-0,98 (s, 3H), 1,07-1,12 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 1,17-1,20 (s, 3H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,81-1,98 (m, 4H), 2,00-2,27 (m, 5H), 3,31-3,34 (s, 1H), 3,34-3,56 (m, 4H), 3,86-3,92 (dd, 1H, *J* = 5,13, 7,37), 4,91-5,06 (m, 2H), 5,70-5,86 (m, 1H). CLEM (m/z) 370,22 [M+H], Tr = 3,69 min.

Ácido (2R,3R)-3-metoxi-2-metilhept-6-enoico (10d)**10d**

Una solución de hidróxido de litio 2 M en agua (5 ml) se añadió a una solución en agitación de **10c** (223 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla agitada se calentó a 60 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente antes de añadir ácido clorhídrico 2 M (20 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar una goma de color amarillo (209 mg). La goma se purificó en una columna de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25 %, hexano al 75 % para producir **10d** en forma de una goma de color amarillo (68 mg, 66 %). RMN ¹H δ (300 MHz, RMN, CDCl₃) 1,15-1,19 (d, 3H), 1,57-1,67 (m, 2H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 1H), 3,39-3,42 (s, 3H), 3,45-3,53 (m, 1H), 4,97-5,10 (m, 2H), 5,76-5,91 (m, 1H).

10 **3-Vinil-bencil** **éster** **del** **ácido**
(S)-1-((S)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-((S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (10e)

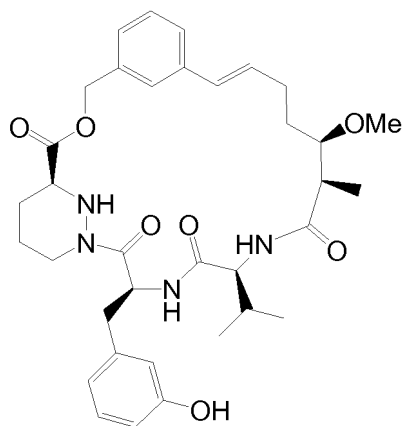
**10e**

15 A **10d** (80 mg, 0,46 mmol) en DMF anhidra (3 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,86 mmol), seguido de HATU (177 mg, 0,46 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 horas, después de lo cual se añadió una solución de 3-Vinil-bencil éster del ácido
 20 **(S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (de 10a)*** (398 mg, 0,64 mmol) en DMF anhidra (3 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y se interrumpió con un tampón de pH 7. La reacción se extrajo con diclorometano (2x), los extractos orgánicos se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 2:1 después 1:1) para proporcionar **10e**, 280 mg (78 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,83-6,62 (m, 4H), 6,55 - 6,46 (m, 2H), 5,91 - 5,70 (m, 2H), 5,79 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,05 (dd, *J* = 1,6 Hz, 17,2 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H),
 25 4,31 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,90-1,63 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 - 0,88 (m, 6H), 0,97 (s, 9H), 0,17 (s, 6H). CLEM (m/z) 777,55 [M+H], Tr = 4,35 min.

30 Se preparó 3-vinil-bencil éster del ácido **(S)-1-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico** añadiendo TMS(OTf) (0,17 ml, 0,64 mmol) a una solución de **10a** (400 mg, 0,49 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, se detuvo añadiendo iPr₂NEt (0,45 ml, 2,56 mmol) y se concentró al vacío para producir un sólido de color blanco.

35

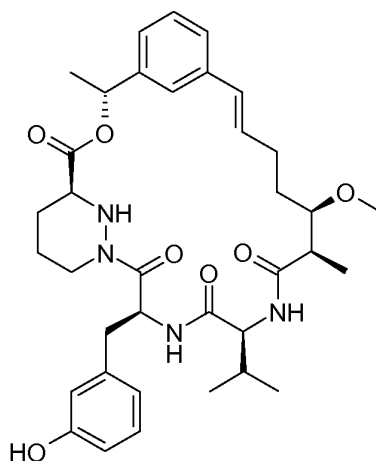
(E)-(5S,11S,14S,17R,18R)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18-metoxi-17-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosona-1(27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (10)



10

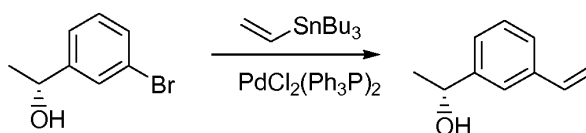
5 A **10e** (280 mg, 0,36 mmol) en diclorometano anhidro (120 ml) se le añadió catalizador Grubbs de 1^a generación (89 mg, 0,11 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se dejó durante 16 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 1:1 después 1:2) para proporcionar 213 mg (75 %) de un aceite de color pardo que se solidificó al vacío. Al residuo resultante (70 mg, 0,09 mmol), se le añadió THF anhidro (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Una solución de TBAF (0,5 ml, 0,47 mmol, 1,0 M en THF) y la reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, iHex/EtOAc, 1:1 a 1:2) para proporcionar **10** en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 44 %). RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,10 (s a, 1H), 7,41-7,21 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,06 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,65 (m, 2H) 2,26-1,91 (m, 5H), 1,82 - 1,55 (m, 6H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (2d, *J* = 2,7 Hz, 6H). CLEM (m/z) 635,42 [M+H], Tr = 5,01 min

20 **Ejemplo XIII. Compuesto 13: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18-metoxi-2,17-dimetil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosona-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona**



Compuesto 13

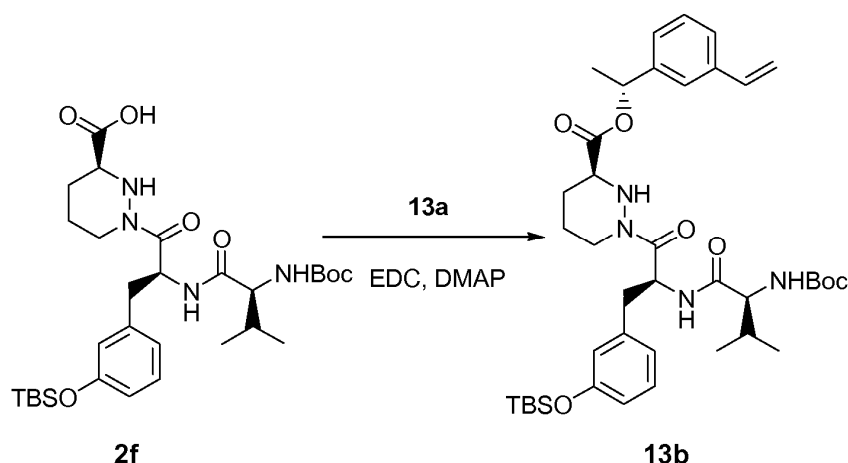
25 **(R)-1-(3-Vinil-fenil)-etanol (13a)**



13a

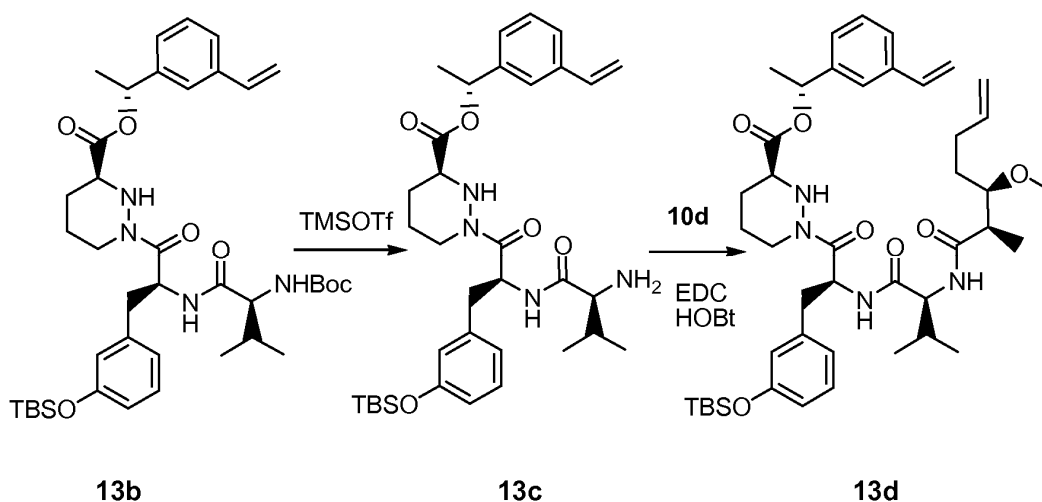
Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (360 mg, 0,512 mmol) a una solución desgasificada de (R)-1-(3-bromo-fenil)-etanol (1,03 g, 5,123 mmol) y tributil(vinil)estaño (1,8 ml, 6,15 mmol) en tolueno (10 ml) en una atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a 45 °C durante 18 h. Se añadieron tributil(vinil)estaño (2,56 mmol, 750 ul) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,256 mmol, 180 mg) y se continuó agitando durante 18 h. La reacción se enfrió y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se absorbió sobre SiO₂. La purificación por SiO₂ (3:1 de i-hexano / acetato de etilo) proporcionó **13a** en forma de un aceite de color amarillo (675 mg, 89 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (1H, s), 7,33 (3H, m), 6,75 (1H, dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz), 5,80 (1H, d, *J* = 17,6 Hz), 5,28 (1H, d, *J* = 10,7 Hz), 4,93 (1H, m), 1,81 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 1,52 (3H, d, *J* = 6,5 Hz),

10 **(R)-1-(3-Vinil-fenil)-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-terc-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (**13b**)**



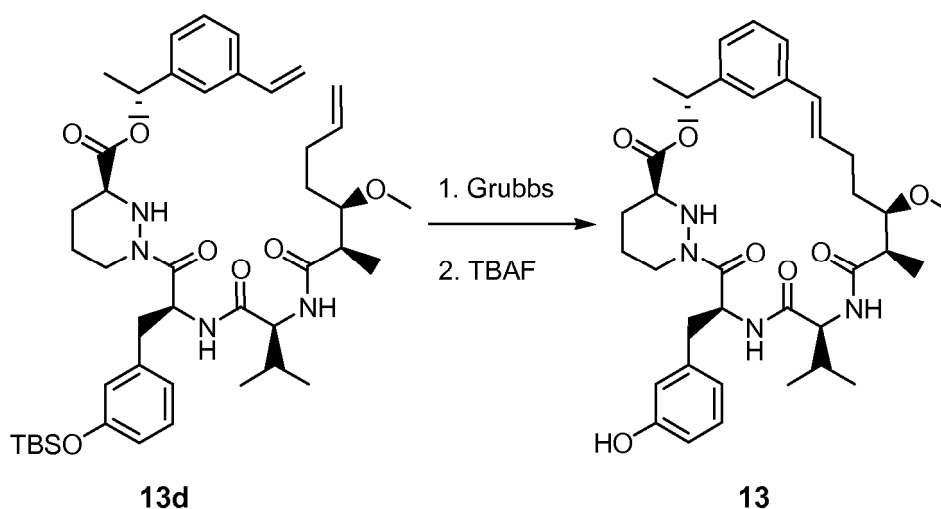
15 Se añadió 4-dimetilaminopiridina (165 mg, 1,35 mmol), seguido de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'etilcarbodiimida (2,16 mmol), 414 mg) a una solución de **2f** (818 mg, 1,35 mmol) y **13a** (300 mg, 2,025 mmol) en diclorometano (20 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se lavó con ácido cítrico, bicarbonato sódico saturado, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. La purificación, SiO (2:1 a 1:1 de i-hexano / acetato de etilo) proporcionó **13b** en forma de un aceite incoloro (537 mg, 54 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,37 (2H, m), 6,93 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 6,65-6,85 (3H, m), 6,62 (2H, m), 6,47 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,65-5,95 (3H, m), 5,30 (1H, m), 5,05 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,33 (1H, m), 3,96 (1H, s), 3,53 (1H, d, *J* = 11,2 Hz), 2,80-3,05 (3H, m), 2,73 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,12 (1H, c, *J* = 5,8 Hz), 1,89 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,55 (3H, d, *J* = 6,9 Hz), 1,46 (9H, s), 1,15-1,40 (2H, m), 0,98 (9H, s), 0,94 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 0,88 (3H, d, *J* = 6,9 Hz), 0,18 (6H, s). CLEM (m/z) 737,35 [M+H], Tr = 5,95 min.

30 **(R)-1-(3-Vinil-fenil)-etil éster del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-((S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (**13d**)**



Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (198 μ l, 1,093 mmol) a una solución de **13b** (537 mg, 0,729 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ y la reacción se agitó durante 60 minutos. A esto se le añadió base de Hunig (508 μ l, 2,92 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron para proporcionar **13c** en forma de un sólido ceroso que se usó sin purificación adicional. Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (123 mg, 0,729 mmol), seguido de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (196 mg, 1,02 mmol) a una solución de **13c** y **10d** (125 mg, 0,729 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó. La purificación, SiO₂ (3:1 de acetato de etilo / i-hexano) proporcionó **13d** en forma de una espuma incolora (318 mg, 55 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,57 (1H, m), 7,25-7,48 (4H, m), 5,83 (3H, m), 7,47 (1H, c, *J* = 7,4 Hz), 5,25 (2H, m), 4,98 (2H, m), 4,12 (1H, m), 4,02 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,00 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,00 (4H, m), 1,83 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,55 (2H, m), 1,46 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 0,92 (3H, d, *J* = 8 Hz), 0,92 (9H, s), 0,87 (3H, d, *J* = 6,9 Hz), 0,77 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 0,13 (6H, s). CLEM (m/z) 791,41 [M+H], Tr = 6,00 min.

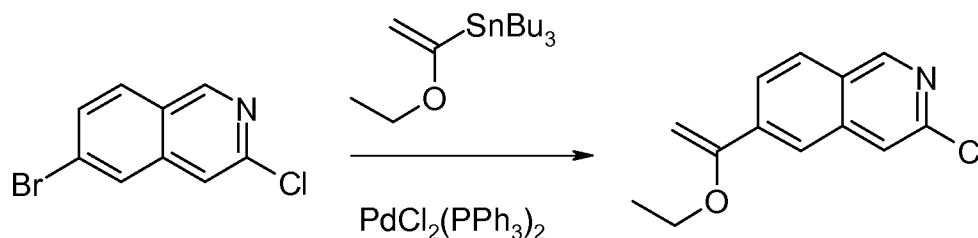
(E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18-metoxi-2,17-dimetil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacos-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (13)



Se añadió Grubbs / Hoveyda 2^a generación (25 mg, 0,04 mmol) a una solución de **13d** (318 mg, 0,402 mmol) en dicloroetano (150 ml) y la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La reacción se enfrió y se añadió SiO₂. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por SiO₂ (2:1 de acetato de etilo / i-hexano) para proporcionar una espuma de color pardo (214 mg, 70 %). El aceite de color pardo (214 mg, 0,28 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF) (449 μ l, 0,449 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió SiO₂ y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por SiO₂ (2:1 a 3:1 de acetato de etilo / i-hexano) y después se purificó de nuevo por TLC preparativa (3:1 de acetato de etilo / i-hexano) para proporcionar **13** en forma de un sólido incoloro (115 mg, 63 %). RMN ¹H (300 MHz, MeCN-d₃) δ 8,25 (1H, s), 7,34 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,22 (3H, m), 7,05 (3H, m), 6,96 (2H, m), 6,65 (1H, m), 6,03 (1H, m), 5,75 (2H, m), 5,48 (1H, dt, *J* = 9,2, 6,2 Hz), 4,36 (1H, d a, *J* = 13,4 Hz), 4,20 (1H, t, *J* = 8,5 Hz), 3,97 (1H, d, *J* = 12,3 Hz), 3,65 (1H, dt, *J* = 3,1, 11,8 Hz), 3,45 (3H, s), 3,35 (1H, m), 2,89 (2H, d, *J* = 6,3 Hz), 2,66 (2H, m), 1,60-2,10 (9H, m), 1,57 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 1,31 (3H, d, *J* = 7,4 Hz), 0,97 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 0,96 (3H, d, *J* = 6,9 Hz). CLEM (m/z) 649,35 [M+H], Tr = 4,96 min.

Ejemplo 14 (Referencia)

Compuesto 14 a: 3-Cloro-6-(1-etoxi-vinil)-isoquinolina.

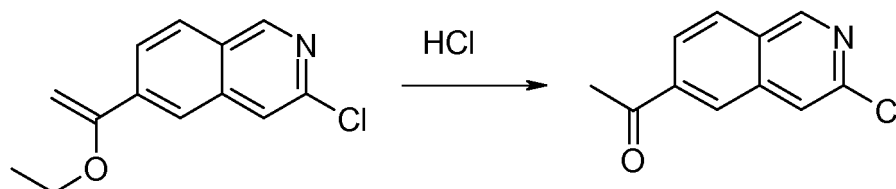


Una solución de 6-bromo-3-cloro-isoquinolina (972 mg, 4 mmol) y tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano (2,5 g, 2,5 ml, 7 mmol) en tolueno (12 ml) se desgaseó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (280 mg, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de

reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 20:1 a 10:1 de iso-hexanos / acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (964 mg). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,01 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,85-7,97 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 0,94 (s, 1H). CLEM (m/z) 234/236 [M+H], Tr = 5,40 min.

5

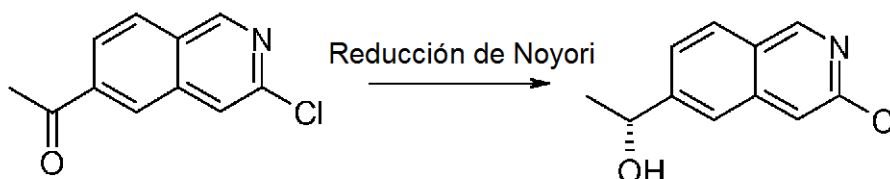
Compuesto 14b: 1-(3-Cloro-isoquinolin-6-il)-etanona.



Una solución de 3-cloro-6-(1-etoxi-vinil)-isoquinolina (934 mg, 4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y ácido clorhídrico (2 M, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un gradiente 9:1 a 4:1 de iso-hexanos / acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (732 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,77 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 8,37 (s a, H), 9,17 (s, 1H). CLEM (m/z) 206/208 [M+H], Tr = 4,40 min.

15

Compuesto 14c: (R)-1-(3-Cloro-isoquinolin-6-il)-etanol.



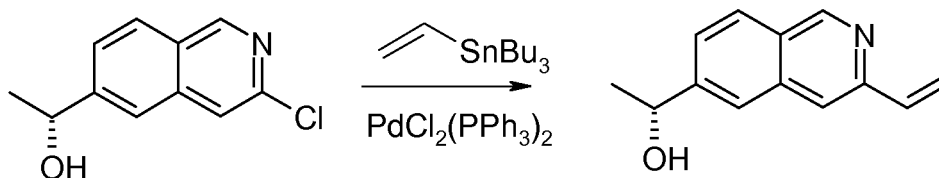
20

Se suspendió dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (3 mg, 0,005 mmol) y (1R,2R)-(-)-*N*-p-tosil-1,2-difeniletilenodiamina (4,4 mg, 0,012 mmol) en agua desgasificada (2 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. La solución de color amarillo resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanona (206 mg, 1 mmol), formiato sódico (340 mg, 5 mmol) y tetrahydrofurano desgasificado (1 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un gradiente de 4:1 a 2:1 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (193 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 2,14 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,08-5,16 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H). CLEM (m/z) 208/210 [M+H], Tr = 4,25 min.

25

30

Compuesto 14d: (R)-1-(3-Vinil-isoquinolin-6-il)-etanol.

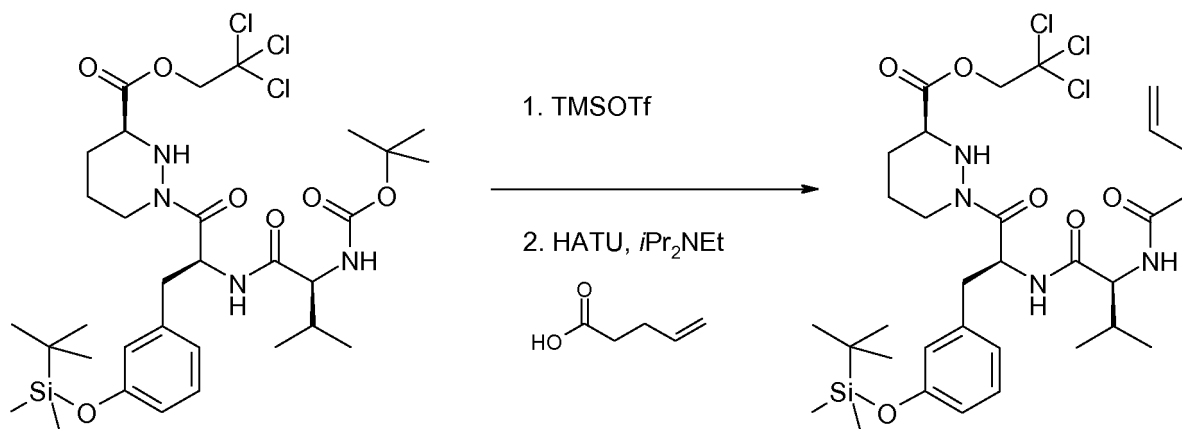


Se desgasificó 1,4-dioxano (5 ml) con nitrógeno, se añadieron (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol (208 mg, 1 mmol), tributil(vinil)estaño (951 mg, 0,9 ml, 3 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. Se añadió más cantidad de tributil(vinil)estaño (0,3 ml, 1 mmol) y dicloruro bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró con la ayuda de un filtro y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 4:1 a 2:1 de iso-hexanos/acetato de etilo, seguido de cromatografía de gel de sílice usando 3:1 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz,

45

CDCl_3 δ 1,60 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,11 (s a, 1H), 5,10 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,52 (dd, $J = 10,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 17,2, 10,7$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 9,19 (s, 1H). CLEM (m/z) 200 [M+H], Tr = 1,50 min.

5 **Compuesto 14e: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-((S)-3-metil-2-pent-4-enoilamino- butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico.**



10 Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (2,21 g, 3 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,00 g, 0,82 ml, 4,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 minutos. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,55 g, 2,1 ml, 12 mmol) y el disolvente se evaporó para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (3 mmol), que se usó directamente en bruto en la siguiente etapa. Una mezcla de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (3 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido 4-pentenoico (330 mg, 3,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,55 g, 2,1 ml, 12 mmol), seguido de hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamino (1,6 g, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un gradiente de 3:1 a 1:3 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,46 g, 68 %) en forma de una goma. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,20 (s, 6H), 0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,50-2,50 (m, 10H), 2,80-3,02 (m, 3H), 3,50 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 4,31 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 5,03 (dd, $J = 10,2, 1,5$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 17,2, 1,5$ Hz, 1H), 5,70-5,90 (m, 2H), 6,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,68-6,74 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H). CLEM (m/z) 719/721 [M+H], Tr = 3,89 min.

15

20

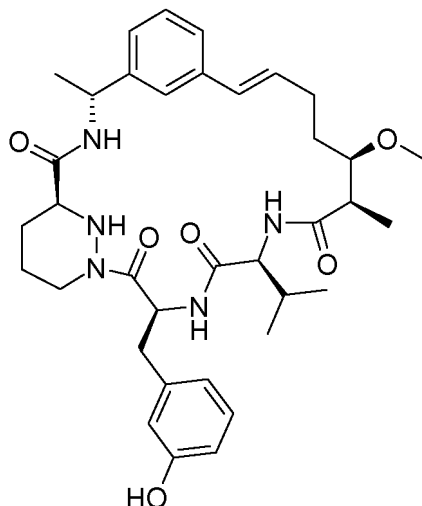
25

30

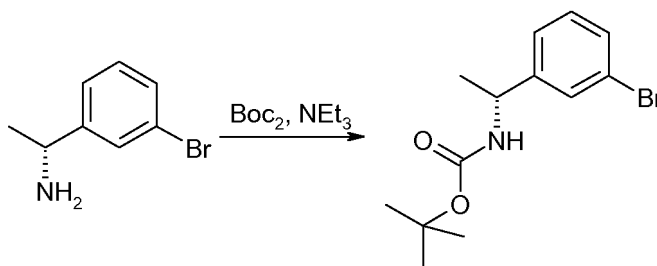
Ejemplo 16, Compuesto 16

(E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18-metoxi-2,17-dimetil-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosa-1(27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona.

5



Compuesto 16 a: Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3-bromo-fenil)-etil]-carbámico

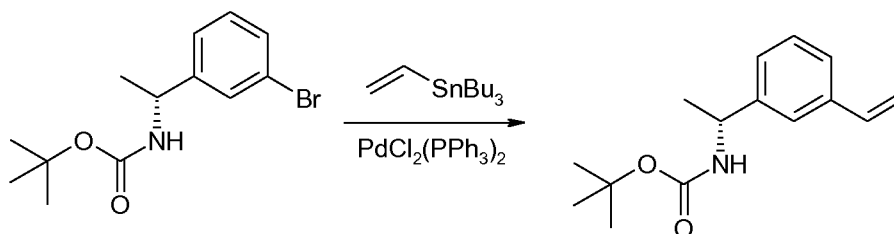


10

Una solución de (R)-bromo- α -metilbencilamina (1,023 g, 5,112 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató posteriormente con trietilamina (720 μ l, 5,112 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,784 g, 8,179 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de iso-hexanos/Et₂O para proporcionar el compuesto del título (1,552 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 12H), 4,77 (s, 2H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,39 (dt, J = 2,0, 7,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H).

15

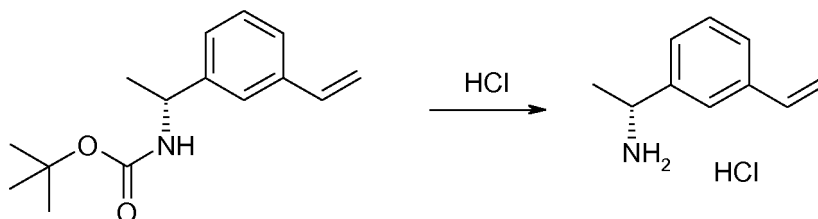
20 Compuesto 16b: Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3-vinil-fenil)-etil]-carbámico



25

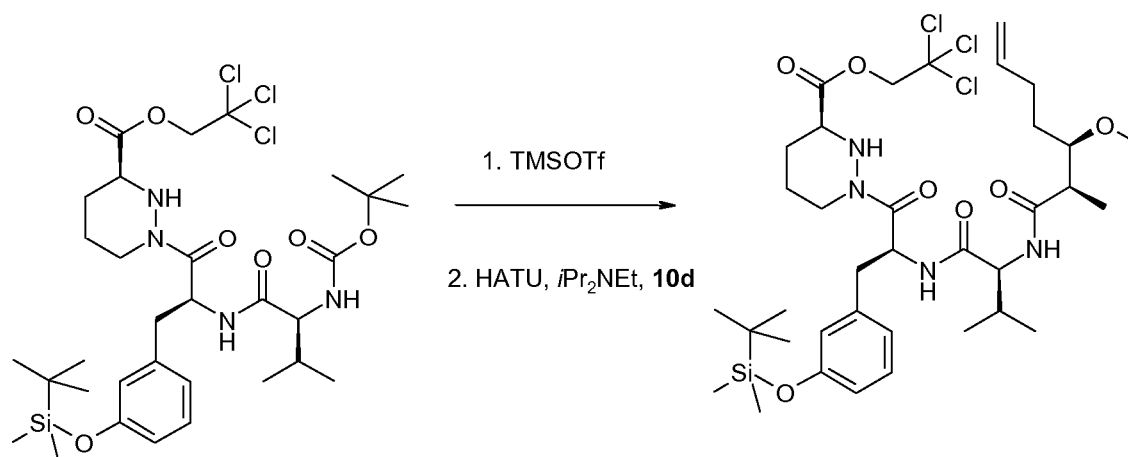
Una solución de éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3-bromo-fenil)-etil]-carbámico (10,26 g, 0,0342 mol) y tributil(vinil)estannano (32,5 g, 30 ml, 0,103 mol) en tolueno (175 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 minutos antes de la adición de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (2,38 g, 0,0034 mol). La mezcla agitada se calentó a 60 °C durante 16 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de hyflo-supercel, después se evaporó para dar un aceite de color oscuro. El aceite se purificó por cromatografía del gel de sílice usando 19:1 de iso-hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título (6,95 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39-1,51 (m, 12H), 4,80 (s, 2H), 5,24-5,32 (m, 1H), 5,77 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 4H).

30

Compuesto 16c: Clorhidrato de (R)-1-(3-vinilfenil)etilamina

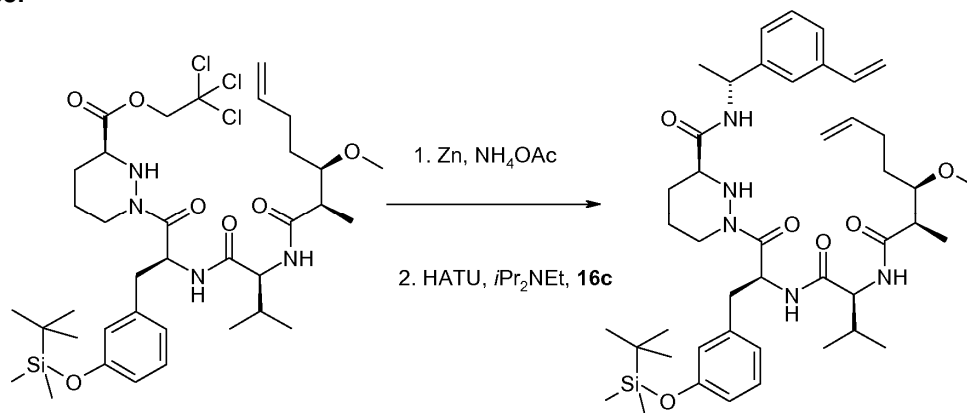
- 5 Se preparó una solución de *tert*-butil éster del ácido [(R)-1-(3-vinil-fenil)-etil]-carbámico (6,95 g, 28,1 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4 dioxano (4 M, 60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó a sequedad. El sólido resultante se redisolvió en tolueno y se evaporó. El sólido se trituró con éter dietílico, que se retiró mediante decantación. Después, el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (4,96 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 4,32-4,44 (m, 1H), 5,32 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 5,91 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,35-7,48 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 8,60 (s a, 3H).

Compuesto 16d: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico.



- 20 El compuesto **16d** se preparó de la misma manera que el compuesto **14e** usando ácido (2R,3R)-3-metoxi-2-metilhept-6-enoico **10d** en lugar de ácido 4-pentenoico con un rendimiento del 76 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,20 (s, 6H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,62-1,96 (m, 4H), 2,10-2,23 (m, 3H), 2,34-2,54 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,35 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 2H), 4,63 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 10,3, 1,8 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 17,2, 1,8 Hz, 1H), 5,71-5,91 (m, 2H), 6,52 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). CLEM (m/z) 791/793 [M+H], Tr = 6,04 min
- 25

Compuesto 16e: [(R)-1-(3-Vinil-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico.



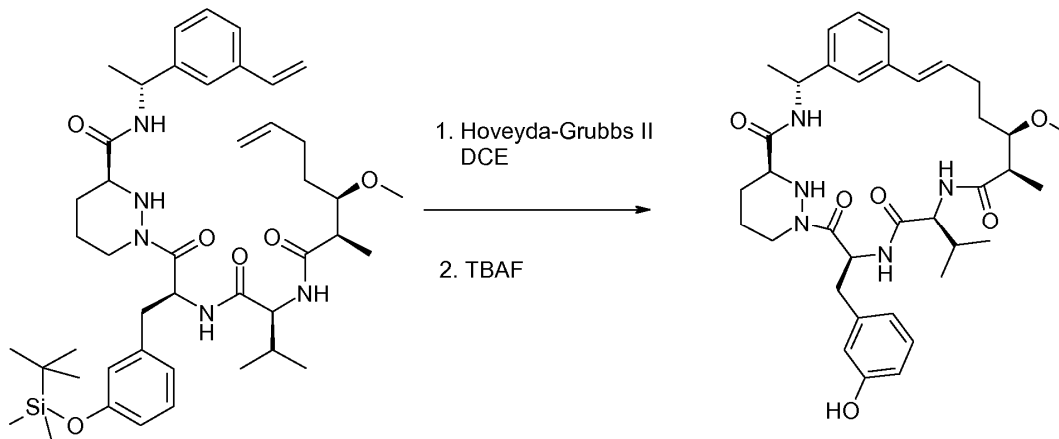
5 A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (560 mg, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) se le añadió polvo de cinc (1,0 g, 15,6 mmol), seguido de una solución de acetato de amonio (817 mg, 10,6 mmol) en agua (7 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 horas, La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el lecho de filtro se lavó con diclorometano. La fase acuosa se acidificó a pH 4-5 con ácido clorhídrico 2 M y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron pasando a través de una frita hidrófoba. El disolvente se evaporó y se secó para proporcionar ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (480 mg) que se usó en bruto en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 661 [M+H], Tr = 5,46 min.

Una mezcla de ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (480 mg, 0,72 mmol), clorhidrato de (R)-1-(3-vinilfenil)etilamina (159 mg, 0,86 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (372 mg, 0,5 ml, 2,88 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanamínio (380 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un gradiente de 1:1 de iso-hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo puro para proporcionar el compuesto del título (331 mg, 58 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,20 (s, 6H), 0,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,99 (m, 9H), 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,45-2,20 (m, 7H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,93-5,10 (m, 4H), 5,25 (dd, *J* = 10,9, 0,9 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J* = 10,9, 0,9 Hz, 1H), 5,49-5,58 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 17,6, 0,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 17,6, 0,9 Hz, 1H), 6,54-6,61 (m, 1H), 6,70-6,84 (m, 5H), 7,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,43 (m, 6H). CLEM (m/z) 790 [M+H], Tr = 5,91 min.

Ejemplo 16, Compuesto 16

(E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18-metoxi-2,17-dimetil-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosa-1 (27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona

5



10

Se añadió catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (22 mg, 0,035 mmol) a una solución en agitación de [(R)-1-(3-vinil-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (276 mg, 0,35 mmol) en 1,2-dicloroetano (135 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice y la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un gradiente de 1:1 de iso-hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo puro para proporcionar

15

(E)-2R,5S,11S,14S,17R,18R)-11-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-14-isopropil-18-metoxi-2,17-dimetil-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosa-1 (27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (59 mg, 22 %) en forma de una goma. CLEM (m/z) 762 [M+H], Tr = 5,01 min. Una solución de (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-11-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-14-isopropil-18-metoxi-2,17-dimetil-3,9,12,15,28-pentaazariciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosa-1(27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (59 mg, 0,077 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,12 ml, 0,123 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un gradiente de 1:3 de iso-hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo puro. El residuo se trituró con éter y el sólido resultante se recogió, se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,55-2,20 (m, 9H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,81-2,98 (m, 2H), 3,26-3,38 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,96 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 5,50-5,56 (m, 1H), 5,85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,01-6,08 (m, 1H), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,86-7,30 (m, 10H), 8,15-8,25 (s a, 1H).

20

25

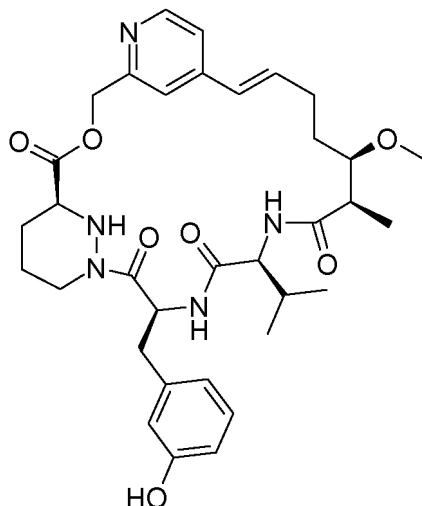
CLEM (m/z) 648 [M+H], Tr = 4,30 min.

30

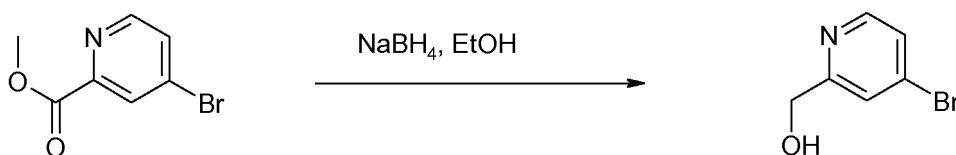
Ejemplo 17, Compuesto 17

(E)-(1S,14R,15R,18S,21S)-21-(3-Hidroxi-bencil)-18-isopropil-14-metoxi -15-metil-3-oxa-6,17,20,23,27-pentaaza-triciclo[21.3.1*5*,9*]octacosina-5,7,9(28),10-tetraeno-2,16,19,22-tetraona

5



Compuesto 17 a: (4-Bromo-piridin-2-il)-metanol.



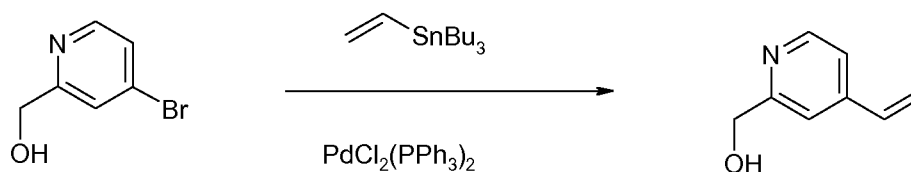
10

Se añadió en porciones borohidruro sódico (763 mg, 20,17 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (1,98 g, 9,166 mmol) en etanol (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de acetona (10 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,61 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,4-3,5 (s a, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (m a, 1H), 8,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H). CLEM (m/z) 188/200 [M+H], Tr = 1,55 min.

15

20

Compuesto 17b: (4-Vinil-piridin-2-il)-metanol.



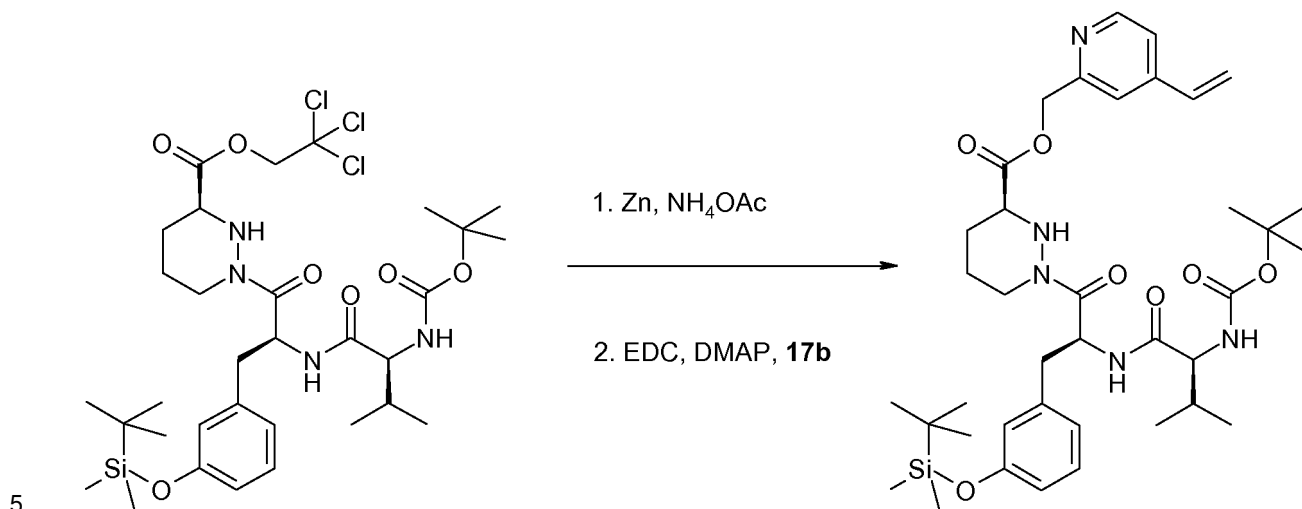
25

Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (94 mg, 0,134 mmol) a una solución desgasificada de (4-bromo-piridin-2-il)-metanol (252 mg, 1,34 mmol) y tributil(vinil)estaño (0,588 ml, 2,01 mmol) en tolueno (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas. Se añadieron más cantidades de tributil(vinil)estaño (0,176 ml, 0,67 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (47 mg, 0,067 mmol) y se continuó agitando durante 18 a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gel de sílice. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 1:2 a 1:4 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (282 mg, 1,34 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,60-3,80 (s a, 1H), 4,78 (s, 2H), 5,52 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

30

35

Compuesto 17c: 4-Vinil-piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico.



10 Se añadió acetato de amonio (548 mg, 7,11 mmol) a una mezcla de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (750 mg, 1,016 mmol) y polvo de cinc (664 mg, 10,16 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para proporcionar ácido (S)-1-((S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-((S)-3-metil-2-pent-4-enilamino-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (599 mg, 97 %) en forma de una espuma incolora que se usó en bruto en la siguiente etapa. Se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etil-carbodiimida (265 mg, 1,38 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (60 mg, 0,494 mmol) a una solución de ácido (S)-1-((S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-((S)-3-metil-2-pent-4-enilamino-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (599 mg, 0,987 mmol) y (4-vinil-piridin-2-il)-metanol (1,34 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se lavó con ácido cítrico acuoso y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 1:4 de iso-hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (386 mg, 54 %) en forma de una espuma incolora. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,20 (s, 6H), 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,5-2,2 (m, 7H), 2,6-3,1 (m, 3H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,27-5,31 (m, 2H), 5,57 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,67-6,82 (m, 4H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H). CLEM (m/z) 724 [M+H], Tr = 5,75 min.

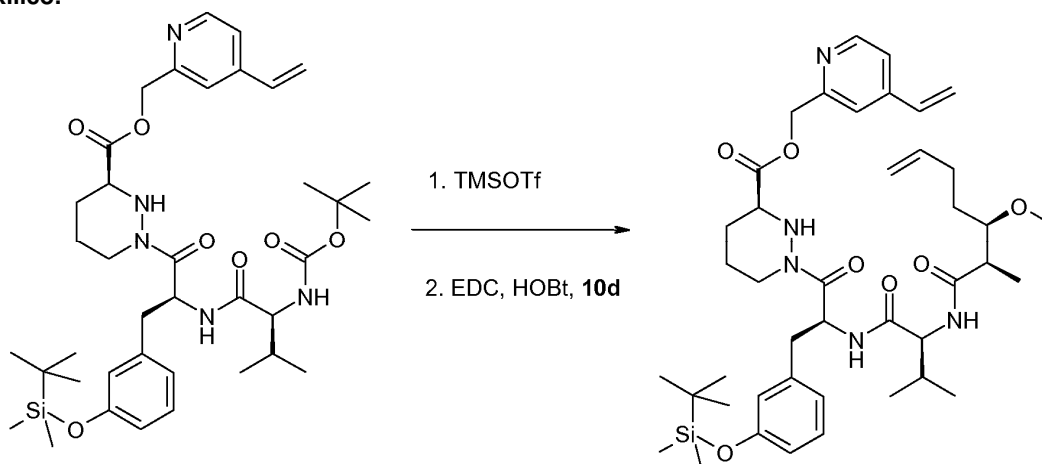
15

20

25

Compuesto 17d: 4-Vinil-piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-((S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico.

30

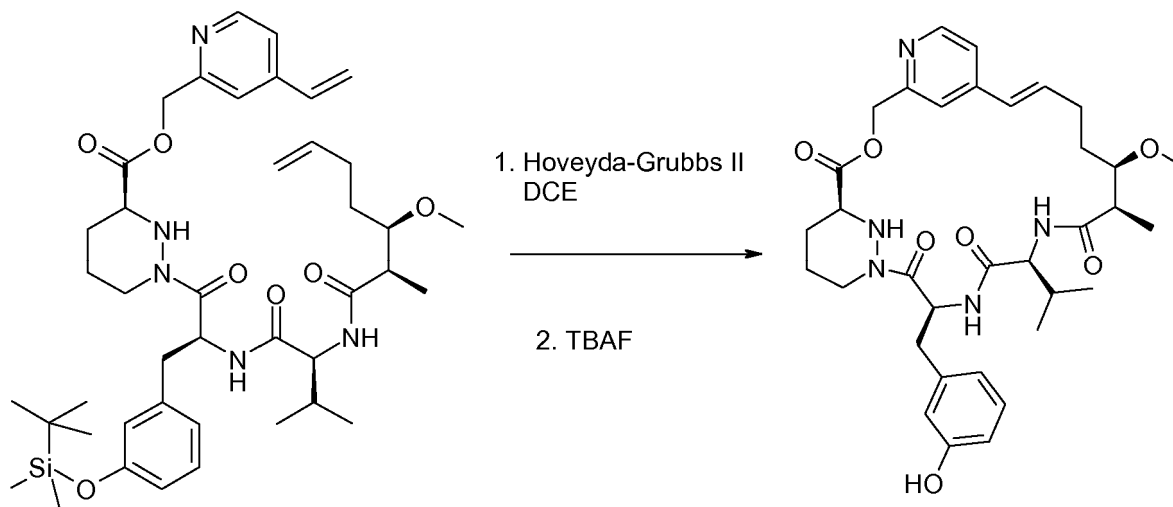


Una solución de 4-vinil-piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (377 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (173 mg, 0,14 ml, 0,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (268 mg, 0,36 ml, 2,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó para proporcionar 4-vinil-piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-((S)-2-formilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,52 mmol), que se usó directamente en bruto en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 624 [M+H], Tr = 4,30 min.

Una mezcla de 4-vinil-piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-((S)-2-formilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,52 mmol) y (2*R*,3*R*)- ácido 3-metoxi-2-metilhept-6-enoico **10d** (90 mg, 0,52 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (140 mg, 0,73 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (que contenía agua al 20 %, 85 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un gradiente de 1:3 de iso-hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo puro para proporcionar el compuesto del título (271 mg, 67 %) en forma de una goma. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,17 (s, 6H), 0,86-0,98 (m, 15H), 1,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,5-2,2 (m, 11H), 2,45-3,00 (m, 5H), 3,33-3,44 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,27-4,33 (m, 2H), 4,97 (dd, *J* = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,73-5,87 (m, 2H), 6,03 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,66-6,82 (m, 4H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H). CLEM (m/z) 778 [M+H], Tr = 5,78 min.

Ejemplo 17, Compuesto 17

(E)-(1*S*,14*R*,15*R*,18*S*,21*S*)-21-(3-Hidroxi-bencil)-18-isopropil-14-metoxi-15-metil-3-oxa-6,17,20,23,27-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosa-5,7,9(28),10-tetraeno-2,16,19,22-tetraona



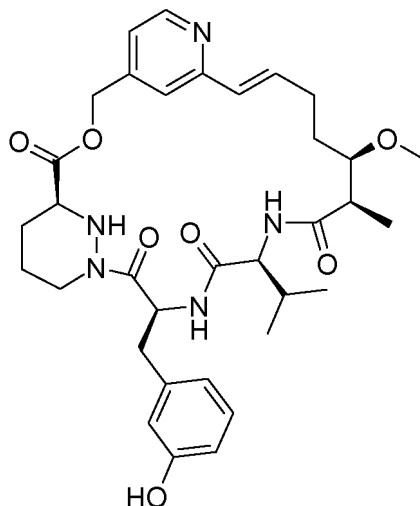
Se añadió catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (22 mg, 0,035 mmol) a una solución agitada de 4-vinil-piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-[(S)-2-((2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (276 mg, 0,35 mmol) en 1,2-dicloroetano (130 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un gradiente de 1:1 de iso-hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo puro para proporcionar (E)-(1*S*,14*R*,15*R*,18*S*,21*S*)-21-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-bencil]-18-isopropil-14-metoxi-15-metil-3-oxa-6,17,20,23,27-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosa-5(28),6,8,10-tetraeno-2,16,19,22-tetraona (160 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) 750 [M+H], Tr = 5,58 min.

Una solución de (E)-(1*S*,14*R*,15*R*,18*S*,21*S*)-21-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-bencil]-18-isopropil-14-metoxi-15-metil-3-oxa-6,17,20,23,27-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosa-5(28),6,8,10-tetraeno-2,16,19,22-tetraona (160 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,34 ml, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un gradiente de 9:1 de acetato etilo/acetona

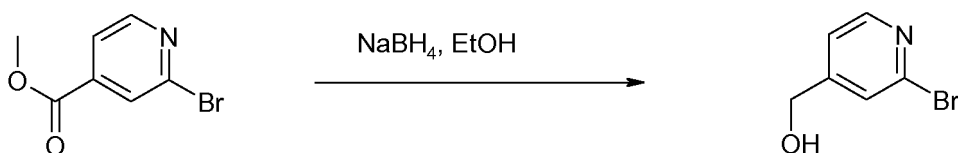
para proporcionar el compuesto del título (88 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,97 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,60-2,20 (m, 9H), 2,55-2,89 (m, 4H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 4,19-4,41 (m, 3H), 5,19 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,58-5,65 (m, 1H), 5,83 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,30-6,39 (m, 1H), 6,51 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H). CLEM (m/z) 636 [M+H], Tr = 4,18 min.

Ejemplo 18, Compuesto 18

10 (E)-(1S,14R,15R,18S,21S)-21-(3-Hidroxi-bencil)-18-isopropil-14-metoxi-15-metil-3-oxa-8,17,20,23,27-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacos-a-,7,9(28),10-tetraeno-2,16,19,22-tetraona

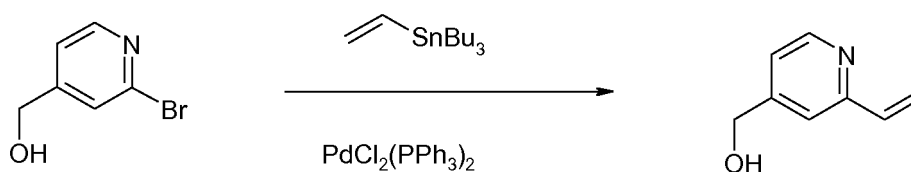


15 **Compuesto 18 a: (2-Bromo-piridin-4-il)-metanol.**



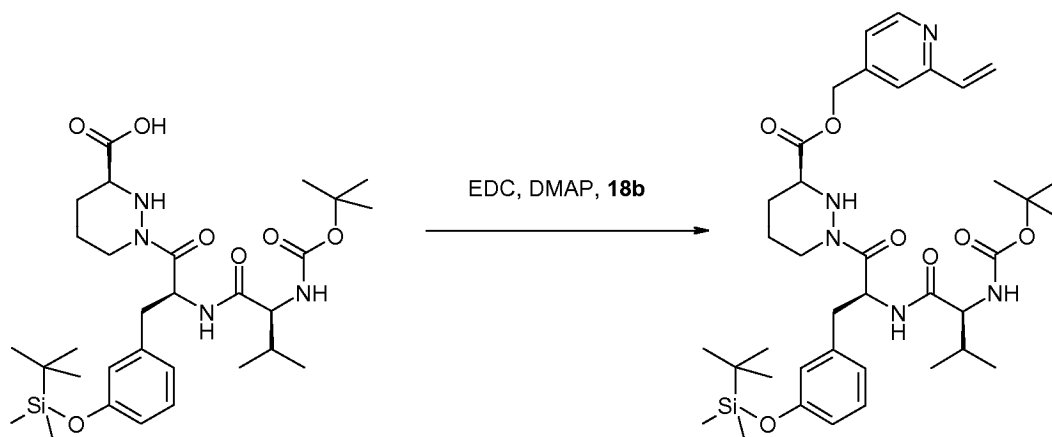
20 El compuesto **18a** se preparó de la misma manera que el compuesto **17a**, usando éster metílico del ácido 2-bromo-isonicotínico en lugar de éster metílico del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico, con un rendimiento del 87 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,00-2,30 (s a, 1H), 4,76 (s, 2H), 7,26 (dd, *J* = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H).

25 **Compuesto 18b: (2-Vinil-piridin-4-il)-metanol.**



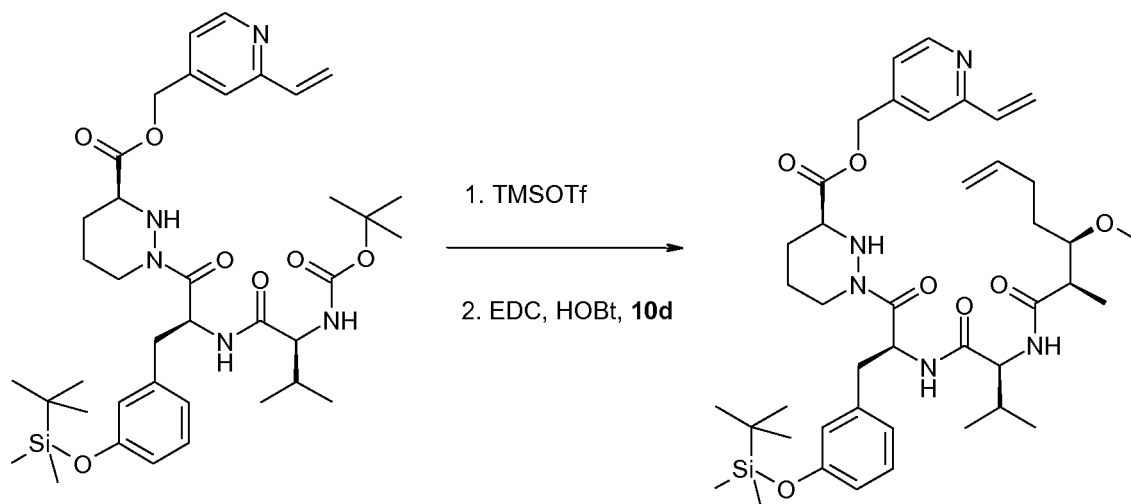
30 El compuesto **18b** se preparó de la misma manera que el compuesto **17b**, usando el compuesto **18a** en lugar del compuesto **17a**, con un rendimiento del 72 %. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 4,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 5,41-5,47 (m, 2H), 6,21 (dd, *J* = 17,4, 1,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 17,4, 10,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H). CLEM (m/z) 136 [M+H], Tr = 0,75 min.

Compuesto 18c: 2-Vinil-piridin-4-ilmetil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-terc-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico.



5 El compuesto **18c** se preparó de la misma manera que el compuesto **17c**, usando el compuesto **18b** en lugar del compuesto **17b**, con un rendimiento del 44 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,18 (s, 6H), 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,50-2,60 (m, 7H), 2,80-3,05 (m, 3H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,94-3,98 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 5,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 6,25 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,67-6,90 (m, 4H), 7,05-7,14 (m, 2H), 8,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H). CLEM (m/z) 724 [M+H], Tr = 5,30 min.

15 **Compuesto 18d:** 2-Vinil-piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-4-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico.



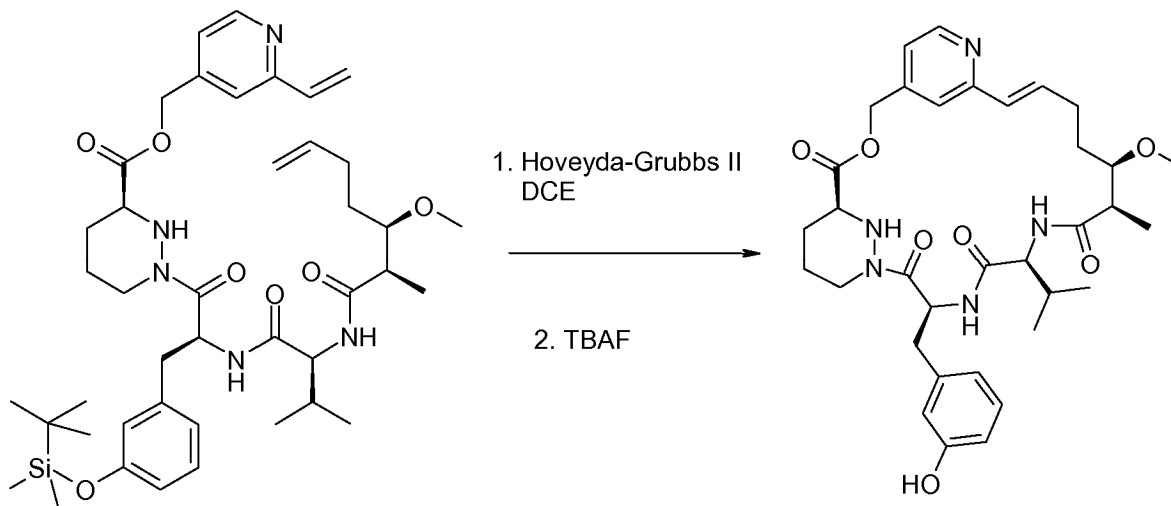
20 El compuesto **18d** se preparó de la misma manera que el compuesto **17d**, usando el compuesto **18c** en lugar del compuesto **17c**, con un rendimiento del 84 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,17 (s, 6H), 0,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94-0,97 (m, 12H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,45-2,20 (m, 11H), 2,45-3,01 (m, 5H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,51 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,20-4,33 (m, 2H), 4,95-5,21 (m, 4H), 5,54 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,73-5,90 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 6,50-6,55 (m, 1H), 6,69 (s a, 2H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H), 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H). CLEM (m/z) 778 [M+H], Tr = 5,65 min.

25

Ejemplo 18, Compuesto 18

(E)-(1S,14R,15R,18S,21S)-21-(3-Hidroxi-bencil)-18-isopropil-14-metoxi-15-metil-3-oxa-8,17,20,23,27-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosina-,7,9(28),10-tetraeno-2,16,19,22-tetraona.

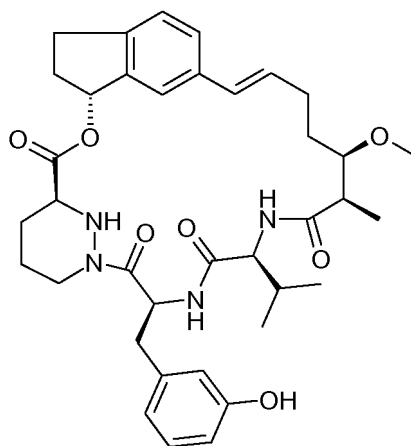
5



El compuesto **18** se preparó de la misma manera que el compuesto **17** usando el compuesto **18d** en lugar del compuesto **17d** con un rendimiento del 32 %. RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,60-2,20 (m, 9H), 2,55-2,90 (m, 4H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,60-3,66 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 3H), 5,16 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 5,57-5,65 (m, 1H), 5,92 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,61-6,71 (m, 2H), 6,77-6,82 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 4H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H). CLEM (m/z) 636 [M+H], Tr = 3,20 min.

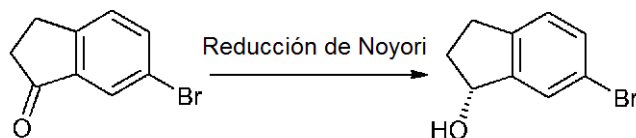
10

15 Ejemplo 19. Compuesto 19,



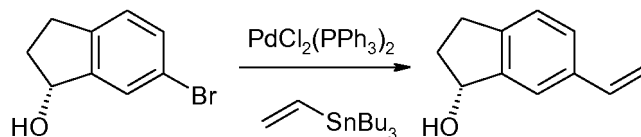
Compuesto 19a: (R)-6-Bromo-indan-1-ol

20



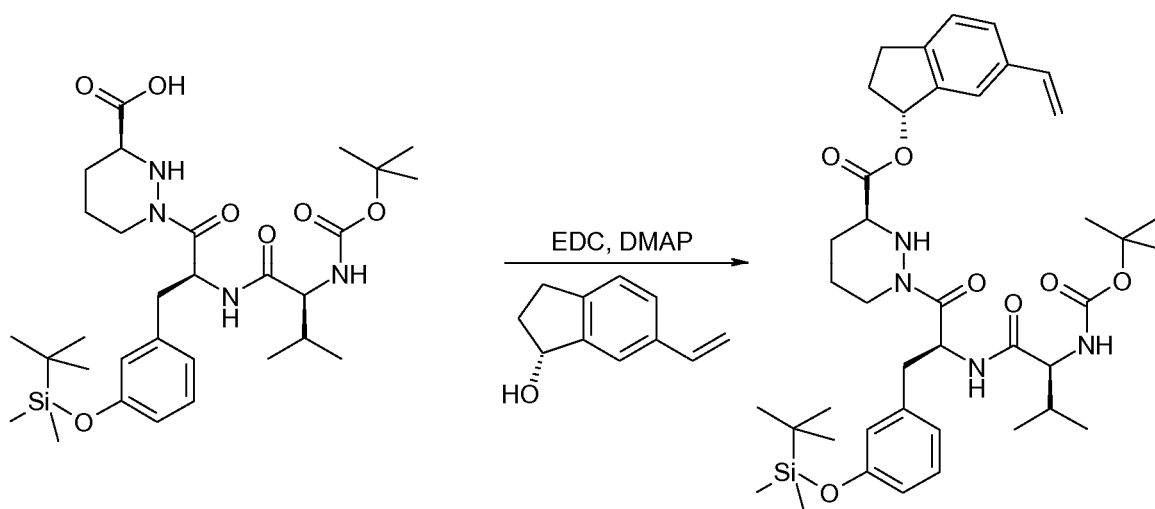
El compuesto **19a** se preparó de la misma manera que el compuesto **14c** usando 3-bromoindanona en lugar de 1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanona **14b** con un rendimiento del 95 %. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,76 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,97 (dddd, $J = 5,6, 6,9, 8,5, 12,7$ Hz, 1H), 2,53 (dddd, $J = 4,4, 6,9, 8,0, 12,9$ Hz, 1H), 3,01 (ddd, $J = 4,5, 8,7, 16,0$ Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 5,24 (c *app*, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,8, 8,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H).

25

Compuesto 19b: (R)-6-Vinil-indan-1-ol

5 El compuesto **19b** se preparó de la misma manera que el compuesto **14d** usando (R)-6-bromo-indan-1-ol (**19a**) en lugar de (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol (**14c**) con un rendimiento del 30 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,65 (s a, 1H), 1,98 (dddd, J = 5,4, 6,7, 8,5, 13,8 Hz, 1H), 2,53 (dddd, J = 4,7, 6,7, 8,2, 13,1 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,06 (ddd, J = 4,7, 8,7, 16,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 2H), 5,75 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 10,7, 17,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H).

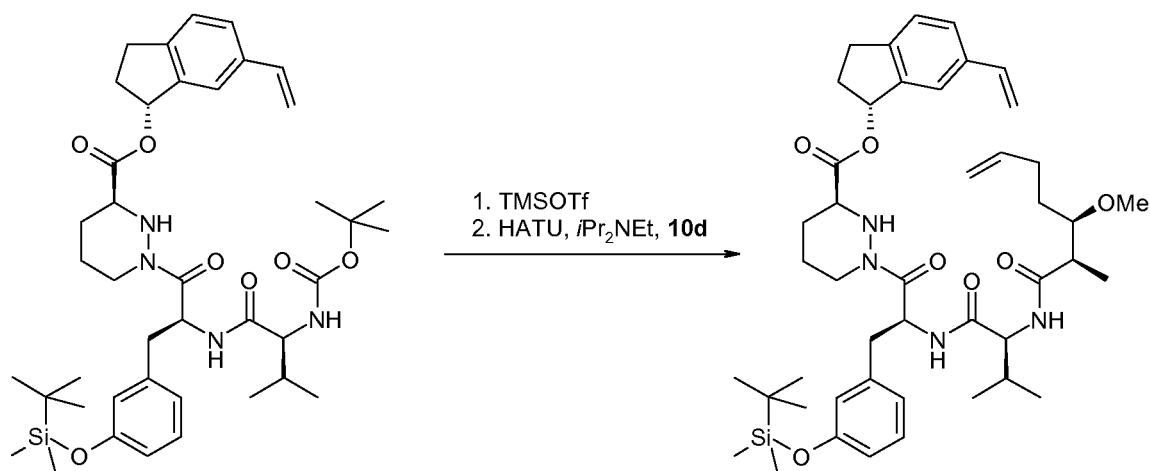
10 **Compuesto 19c: (R)-6-Vinil-indan-1-il éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico**



15 Una solución de ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (658 mg, 1,086 mmol) **2f**, preparada como se ha descrito anteriormente, (R)-6-vinil-indan-1-ol (208,7 mg, 1,303 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (132,7 mg, 1,086 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se trató con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (340,6 mg, 1,738 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de 1:0 a 1:1 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (762 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,13-0,22 (m, 6H), 0,86-0,99 (m, 15H), 1,47 (s, 10H), 1,72-1,91 (m, 3H), 1,99-2,20 (m, 2H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 1H), 2,81-3,01 (m, 3H), 3,04-3,17 (m, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,33 (d a, J = 12,7 Hz, 1H), 5,03-5,11 (m, 1H), 5,22-5,33 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 2H), 6,21 (dd, J = 3,6, 6,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,57-6,65 (m, 2H), 6,68-6,74 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H), 6,92 (t *app*, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H). CLEM (m/z) 771,4 [M+Na], Tr = 6,05 min.

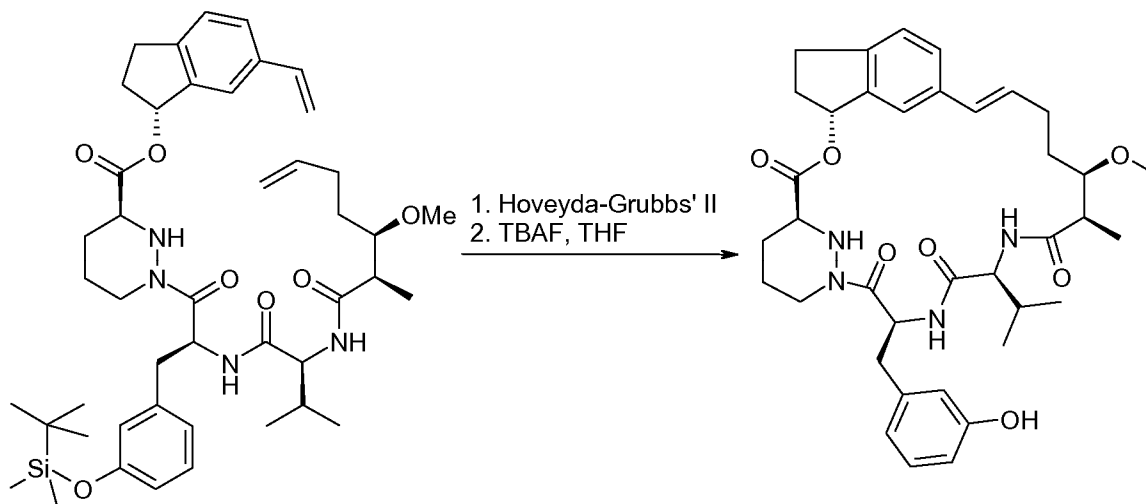
30

Compuesto 19d: (R)-6-Vinilindan-1-il éster del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



Una solución enfriada (0 °C) de (R)-6-vinil-indan-1-il éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (761,6 mg, 1,017 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (370 μ l, 2,033 mmol). Después de 1 h a 0 °C, la mezcla de reacción se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (710 μ l, 4,068 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar la amina correspondiente en forma de un sólido de color amarillo. A esta amina en bruto se le añadió ácido (2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoico **10d** (175,1 mg, 1,017 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (710 μ l, 4,068 mmol) y acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilo metanaminio (541,4 mg, 1,424 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de 1:0 a 1:2 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (507 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,14-0,21 (m, 6H), 0,89-1,00 (m, 15H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,34-1,56 (m, 2H), 1,62-1,91 (m, 4H), 2,10-2,23 (m, 3H), 2,40-2,61 (m, 3H), 2,63-2,77 (m, 1H), 2,84-3,01 (m, 4H), 3,03-3,17 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 5,6, 8,9 Hz, 2H), 4,97 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,69-5,90 (m, 3H), 6,21 (dd, *J* = 3,6, 6,9 Hz, 1H), 6,50 (t *app*, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 6,91 (t *app*, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H). CLEM (m/z) 825,4 [M+Na], Tr = 6,08 min.

Ejemplo 19, Compuesto 19

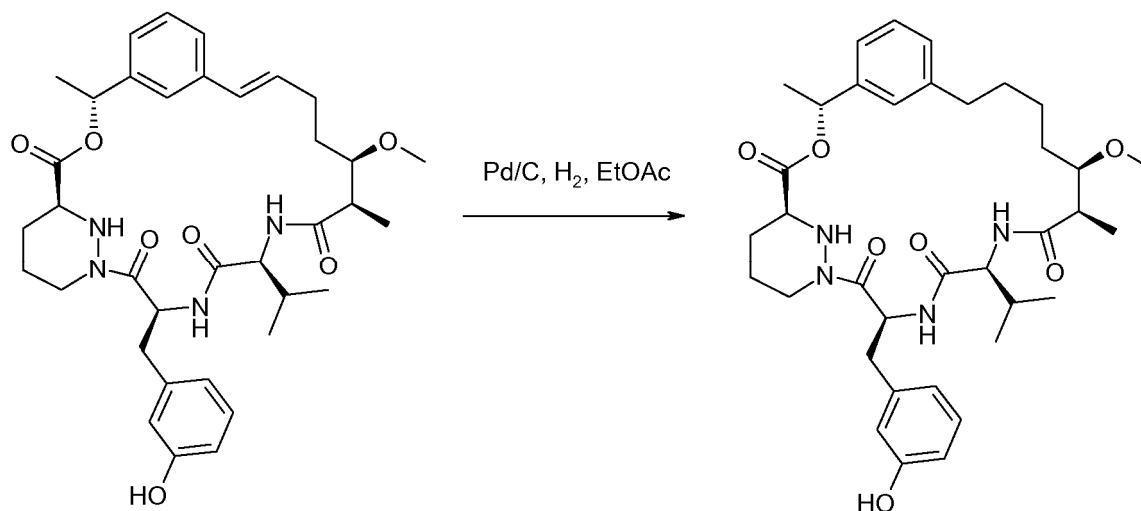


Una solución de (R)-6-vinil-indan-1-il éster del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (507 mg, 0,631 mmol) en dicloroetano (200 ml) se trató con catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (40 mg, 0,063 mmol). Después de

agitar durante 2 h a reflujo. Se añadió más cantidad de catalizador (40 mg, 0,063 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 4 h a reflujo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron unas pocas cucharadas de gel de sílice y los volátiles se retiraron al vacío. El macrociclo se purificó por cromatografía del gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de 1:0 a 1:2 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el macrociclo en una mezcla que se disolvió inmediatamente en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 1,1 ml, 1,066 mmol). Después de 1,5 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificaron por cromatografía de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de 1:0 a 0:1 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 0,74-0,91 (m, 10H), 1,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,25-1,45 (m, 2H), 1,50-1,76 (m, 5H), 1,84-2,12 (m, 2H), 2,17-2,32 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 3H), 2,68-3,04 (m, 5H), 4,11-4,25 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,59-5,73 (m, 1H), 6,09-6,24 (m, 2H), 6,30-6,48 (m, 5H), 6,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,21-7,37 (m, 3H), 8,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H). CLEM (m/z) 661,4 [M+H], 684,4 [M+Na], Tr = 5,26 min.

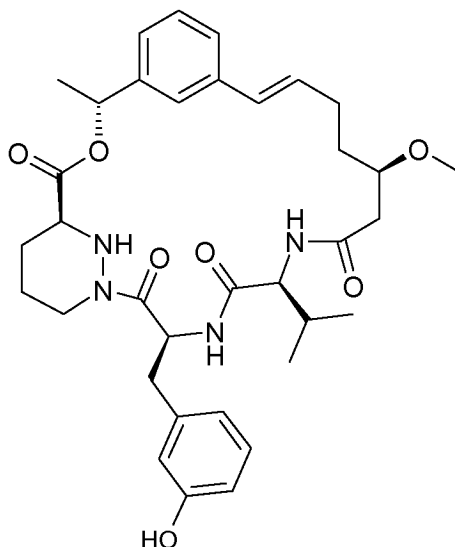
15 Ejemplo 20, Compuesto 20

(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18-metoxi-2,17-dimetil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacososa-1 (27),23,25-trieno-4,10,13,16-tetraona



Una solución de (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-11-(3-hidroxi-bencil)-14-isopropil-18-metoxi-2,17-dimetil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacososa-1(27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (12 mg, 0,0185 mmol) en acetato de etilo (2 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (10 mg) se hidrogenó a temperatura y a presión ambientales durante 1 hora. La mezcla de reacción se con la ayuda de un filtro y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 4:6 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (5,6 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,30-2,30 (m, 13H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,75-2,91 (m, 3H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,00 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,17-4,30 (m, 2H), 5,48-5,56 (m, 1H), 5,77 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02-7,15 (m, 7H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,95-8,05 (s a, 1H). CLEM (m/z) 651 [M+H], Tr = 5,20 min.

Ejemplo 22, Compuesto 22: (E)-(2R,5S,11S,14S,18R)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18-metoxi-2-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosona-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona



5

Compuesto 22 a: Éster metílico del ácido (R)-3-metoxi-hept-6-enoico



10

Una solución en agitación de ácido (R)-3-hidroxi-hept-6-enoico (*J.C.S. Chem. Commun.* 1983, 599-600, 0,4 g, 2,77 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se trató con tetrafluorborato de trimetiloxonio (1,64 g, 11,08 mmol) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (3,56 g, 16,62 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y después se trató con ácido clorhídrico 2 M (30 ml) y acetato de etilo (50 ml). La mezcla se filtró para retirar un sólido insoluble antes de separar las dos fases. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar una goma de color amarillo que se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 17:3 de iso-hexanos/acetato de etilo para dar el compuesto del título (225 mg, 47 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,51-1,75 (m, 2H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,38-2,62 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,58-3,75 (m, 1H), 3,71 (s, 3H) 4,91-5,10 (m, 2H), 5,73-5,90 (m, 1H).

15

20

Compuesto 22b: Ácido (R)-3-metoxi-hept-6-enoico

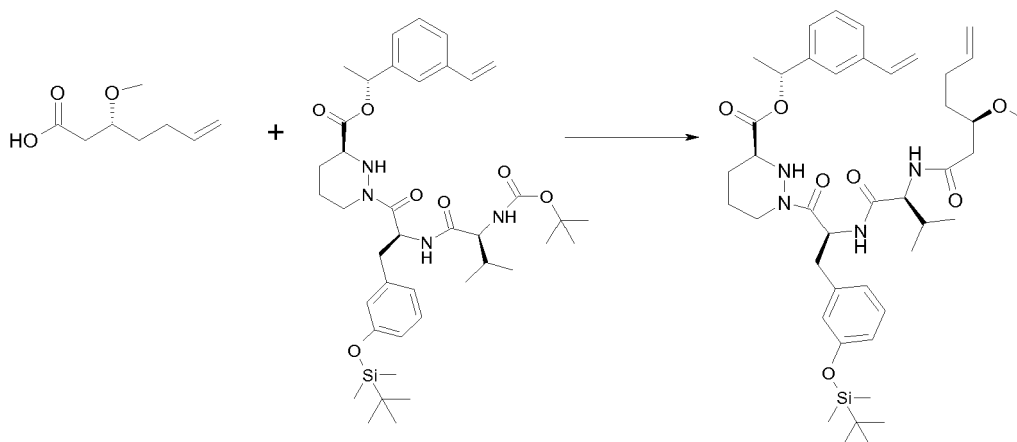


25

Se preparó una solución en agitación de éster metílico del ácido (R)-3-metoxi-hept-6-enoico (224 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió una solución de hidróxido de litio (62 mg, 2,6 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se añadió ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dar el producto del título (263 mg, 100 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,55-1,80 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 2H), 2,46-2,65 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,61-3,72 (m, 1H), 4,96-5,11 (m, 2H), 5,74-5,90 (m, 1H).

30

Compuesto 22c: (R)-1-(3-Vinil-fenil)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-[(S)-2-((R)-3-metoxi-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico

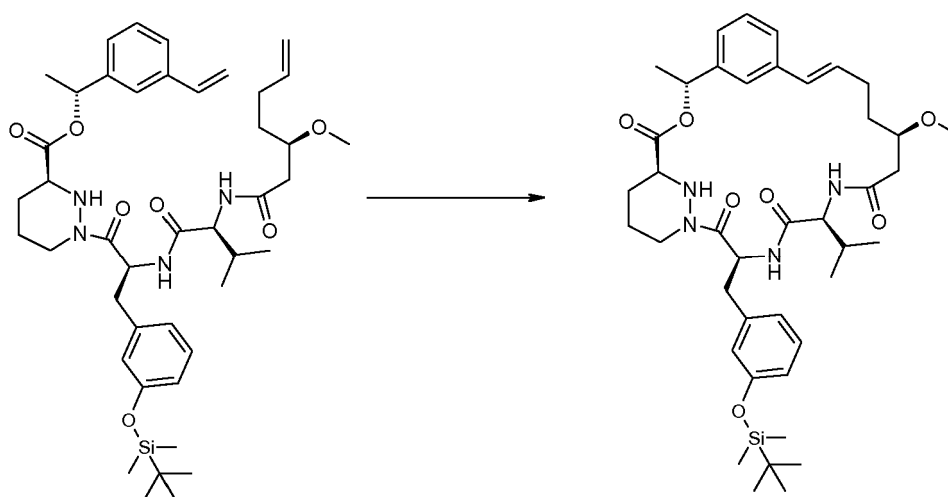


5

Una solución en agitación de (R)-1-(3-vinil-fenil)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (367 mg, 0,50 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se enfrió a 0 °C después se trató con trimetanosulfonato de trimetilsililo (135 μ l, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas, después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (350 μ l, 2,0 mmol) y la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió ácido (R)-3-metoxihept-6-enoico, seguido de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (134 mg, 0,70 mmol) e hidroxibenzotriazol (81 mg, 0,50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después se evaporó a sequedad antes de repartir entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). El material acuoso se extrajo con más cantidad de acetato de etilo (20 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó usando 13:7 de acetato de etilo/*iso*-hexanos para dar el compuesto del título (123 mg, 32 %) en forma de un sólido incoloro. RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,16 (s, 6H), 0,80-1,00 (m, 17H), 1,34-1,94 (m, 12H), 2,00-2,20 (m, 5H), 2,34-2,53 (m, 3H), 2,63-3,03 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,52-3,70 (m, 2H), 4,27-4,38 (m, 2H), 4,92-5,10 (m, 2H), 5,29 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,64-5,98 (m, 2H), 6,52-6,99 (m, 4H), 7,22-7,42 (m, 2H). CLEM (m/z) 777,0 [M+H], Tr = 5,96 min.

25

Compuesto 22d: (E)-(2R,5S,11S,14S,18R)-11-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-14-isopropil-18-metoxi-2-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacos-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona

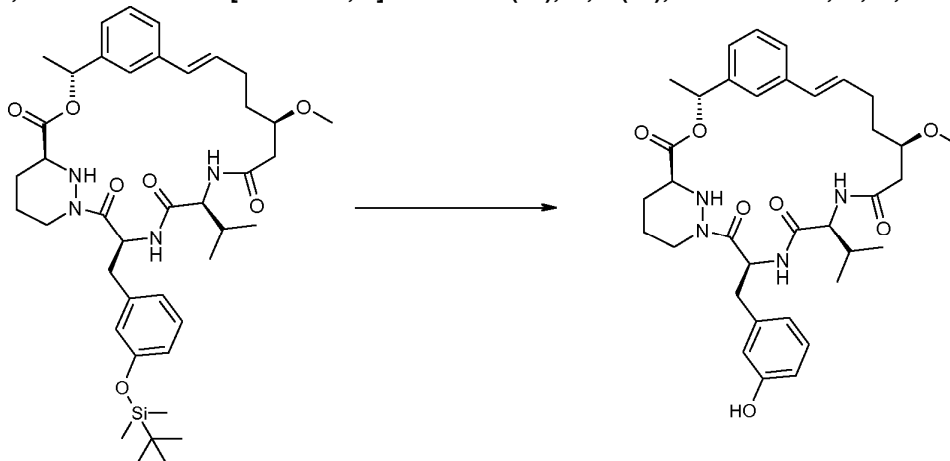


30

Una solución en agitación de (R)-1-(3-vinil-fenil)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-[(S)-2-((R)-3-metoxi-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (123 mg, 0,158 mmol) y catalizador de 2^a generación de Hoveyda-Grubbs (10 mg, 0,0158 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 ml) se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió antes de añadir gel de sílice. La mezcla se evaporó, después se purificó por cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo para dar el compuesto del título (54 mg, 46 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,16 (s, 6H), 0,80-1,00 (m, 17H), 1,34-1,94 (m, 12H), 2,00-2,20 (m, 5H), 2,34-2,53 (m,

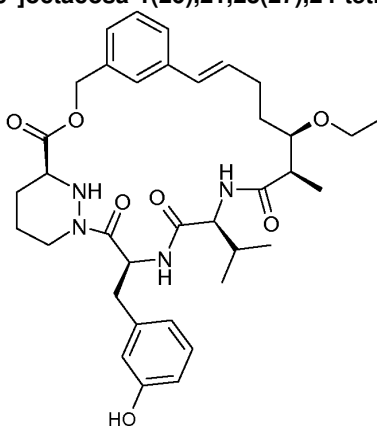
3H), 2,63-3,03 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,52-3,70 (m, 2H), 4,27-4,38 (m, 2H), 4,92-5,10 (m, 2H), 5,29 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,64-5,98 (m, 2H), 6,52-6,99 (m, 4H), 7,22-7,42 (m, 2H). CLEM (m/z) 749,3 [M+H], Tr = 5,91 min.

5 **Ejemplo 22, Compuesto 22: (E)-(2R,5S,11S,14S,18R)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18- metoxi-2-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosona-1(26),21,23(27),24-tetraeno- 4,10,13,16-tetraona**

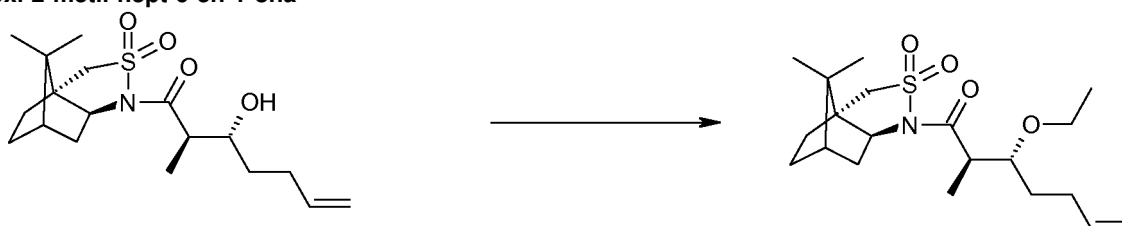


10 Una solución de (E)-(2R,5S,11S,14S,18R)-11-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-14-isopropil-18-metoxi-2-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosona-1 (26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (54 mg, 0,072 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (1 M, 108 μ l, 0,108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dar una goma de color pardo (56 mg). La goma se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 3:1 de acetato de etilo/iso-hexanos para dar una goma incolora (23 mg) que cristalizó al reposar. El sólido se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina en placas de sílice usando acetato de etilo para producir el compuesto del título (12 mg, 26 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,66-1,82 (m, 5H), 1,85-2,04 (m, 3H), 2,16-2,35 (m, 1H), 2,53-2,73 (m, 3H), 2,88 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,47-3,60 (m, 3H), 4,24-4,33 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,59-5,70 (m, 1H), 5,79-5,95 (m, 2H), 5,98-6,12 (m, 1H), 6,69-6,85 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,02-7,36 (m, 6H), 8,18 (s, 1H). CLEM (m/z) 635,3 [M+H], Tr = 5,42 min.

15 **Compuesto 24: (E)-(5S,11S,14S,17R,18R)-18-Etoxi-11-(3-hidroxi-bencil)-14-isopropil-17-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosona-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona**

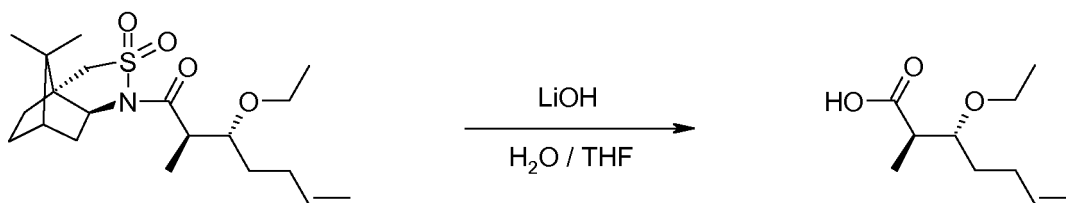


25 **Compuesto 24 a: (2R,3R)-1-((1R,5S)-10,10-Dimetil-3,3-dioxo-3lambda*6*-tia-4-aza-triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-4-il)-3-etoxi-2-metil-hept-6-en-1-ona**



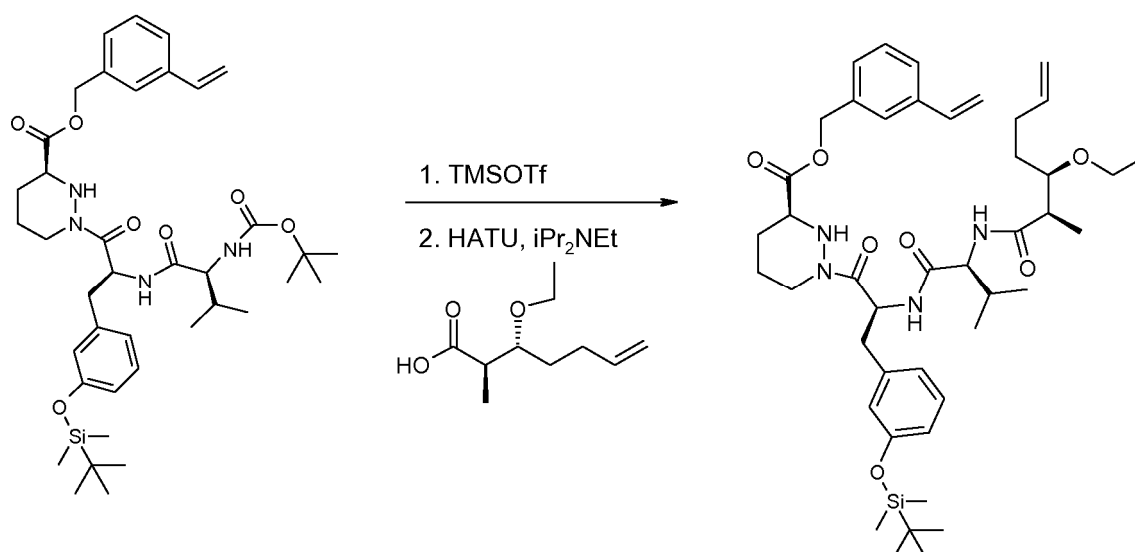
Se preparó una solución de (2R,3R)-1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{1,5}*]dec-4-il)-3-hidroxi-2-metil-hept-6-en-1-ona **10b** (1,04 g, 2,92 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) y se añadió 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (1,88 g, 8,76 mmol), seguido de una solución de tetrafluoroborato de trietiloxonio (1 M en diclorometano, 5,85 ml, 5,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. Se añadió una cantidad adicional de tetrafluoroborato de trietiloxonio (1 M en diclorometano, 5,85 ml, 5,85 mmol) y la reacción se agitó durante 16 más a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad adicional de tetrafluoroborato de trietiloxonio (1 M en diclorometano, 5,85 ml, 5,85 mmol) y la reacción se agitó durante 24 más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico 2 M (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar una pasta de color naranja (1,56 g). La pasta se purificó por cromatografía del gel de sílice usando 3:1 de iso-hexanos/acetato de etilo para dar el compuesto del título (245 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86-0,98 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 1,09-1,31 (m, 5H), 1,21 (s, 3H), 1,32-1,47 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,83-2,29 (m, 6H), 3,34-3,58 (m, 5H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,91-5,08 (m, 2H), 5,72-5,88 (m, 1H). CLEM (m/z) 384,1 [M+H], Tr = 3,62 min.

Compuesto 24b: Ácido (2R,3R)-3-etoxi-2-metil-hept-6-enoico



A una solución de (2R,3R)-1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{1,5}*]dec-4-il)-3-etoxi-2-metil-hept-6-en-1-ona (245 mg, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (acuosa 2 M, 5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M (15 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dar una goma incolora, que se purificó por cromatografía del gel de sílice usando 1:1 de iso-hexanos/éter para dar el compuesto del título (78 mg, 65 %) en forma de una goma incolora. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,55-1,65 (m, 2H), 2,05-2,30 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 3H), 4,95-5,10 (m, 2H), 5,75-5,90 (m, 1H).

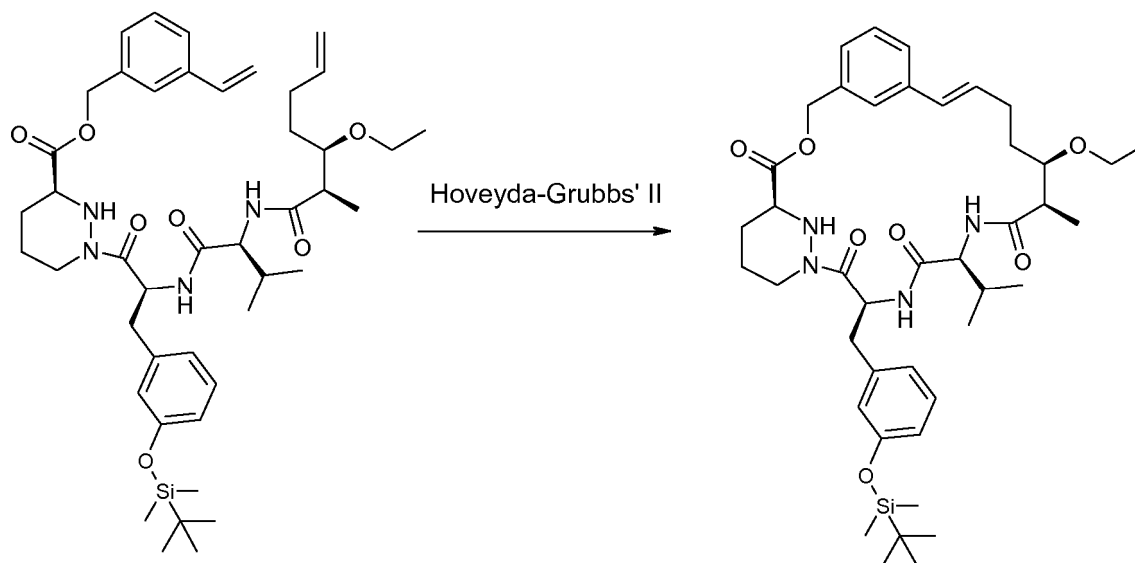
Compuesto 24c: 3-Vinil-bencil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



Una solución de 3-vinil-bencil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (300 mg, 0,42 mmol) en diclorometano anhidro (9 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (114 μl, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (293 μl, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se evaporó

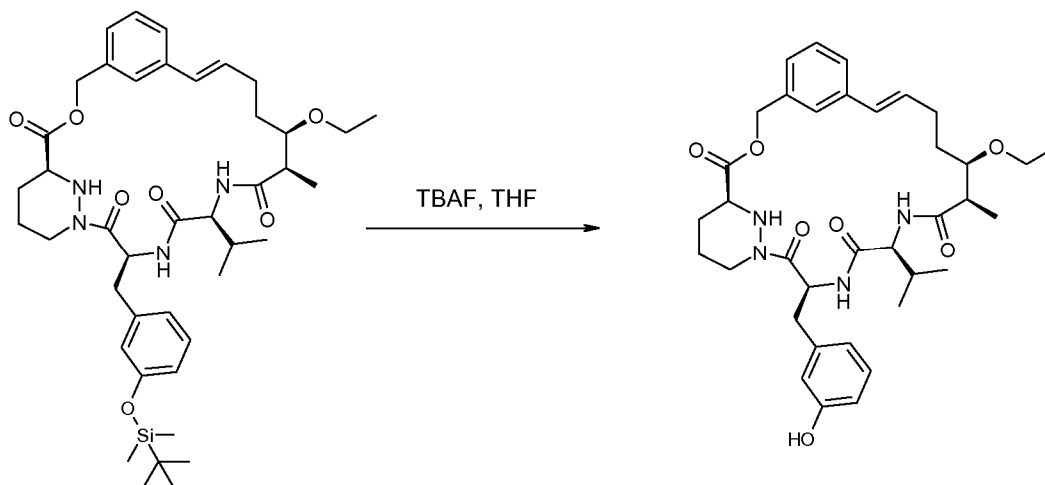
para dar la amina en bruto en forma de un sólido incoloro. Una solución de ácido (2R,3R)-3-etoxi-2-metil-hept-6-enoico (78 mg, 0,42 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (293 µl, 1,68 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (160 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos antes de añadir una solución de la amina en bruto en diclorometano (8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 1:1 de iso-hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título (200 mg, 60 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,17 (s, 6H), 0,88-0,99 (m, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,08-1,30 (m, 8H), 1,34-1,60 (m, 3H), 1,61-1,87 (m, 4H), 2,09-2,26 (m, 3H), 2,38-2,55 (m, 2H), 3,39-3,72 (m, 4H), 4,24-4,36 (m, 2H), 4,91-5,19 (m, 4H), 5,30 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,70-5,90 (m, 3H), 6,53-6,84 (m, 6H), 6,97-7,50 (m, 1H), 7,21-7,44 (m, 4H). CLEM (*m/z*) 791,4 [M+H], Tr = 6,01 min.

Compuesto 24d: (E)-(5S,11S,14S,17R,18R)-11-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-18-etoxi-14-isopropil-17-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacos-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona



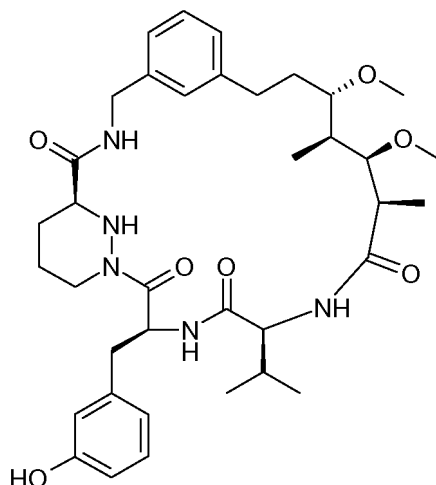
Se preparó una solución de 3-vinil-bencil éster del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-etoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (200 mg, 0,253 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se añadió catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (16 mg, 0,025 mmol). La solución en agitación se calentó a reflujo durante 1,5 horas después se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir gel de sílice. La mezcla se evaporó a sequedad y el sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (6 x 15 ml). EL extracto se evaporó para dar una goma de color pardo que se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 1:1 de acetato de etilo / iso-hexanos, después 3:1 de acetato de etilo/ iso-hexanos para producir el compuesto del título (128 mg, 66 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,14 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,91-1,01 (m, 5H), 0,94 (s, 9H), 1,20-1,37 (m, 6H), 1,30-1,57 (m, 3H), 1,63-2,00 (m, 5H), 2,10-2,40 (m, 4H), 2,44-2,75 (m, 3H), 2,77-2,99 (m, 2H), 3,34-3,49 (m, 1H), 3,53-3,78 (m, 3H), 4,02-4,14 (m, 2H), 4,43-4,57 (m, 1H), 5,05-5,33 (m, 2H), 5,81-5,95 (m, 1H), 6,23-6,53 (m, 2H), 6,57-6,72 (m, 3H), 6,76-6,86 (m, 1H), 6,99-7,13 (m, 3H). CLEM (*m/z*) 763,4 [M+H], Tr = 5,95 min.

Ejemplo 24, Compuesto 24: (E)-(5S,11S,14S,17R,18R)-18-Etoxi-11-(3-hidroxibencil)-14-isopropil-17-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosona-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona



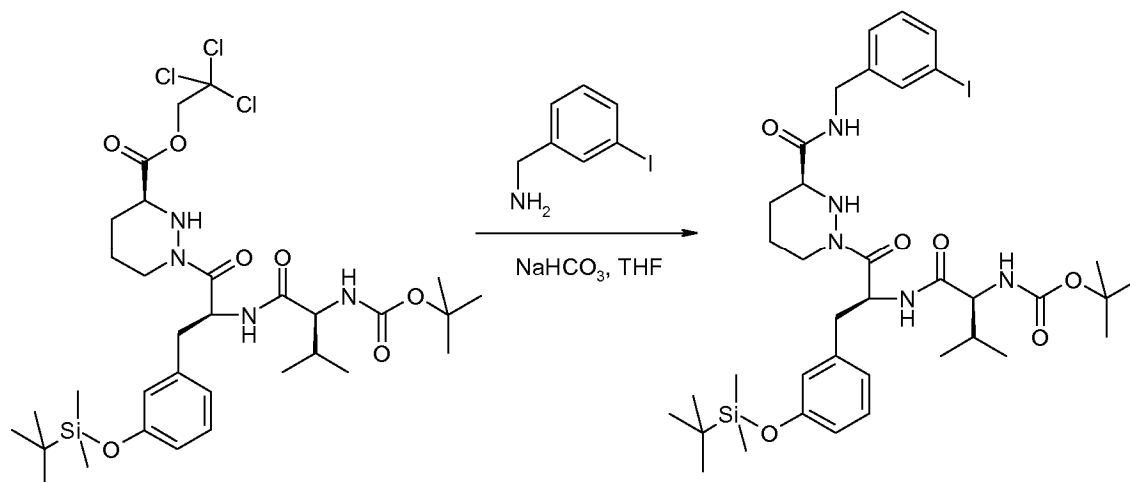
5 Una solución de fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (1 M, 0,25 ml, 0,25 mmol) se añadió a una solución en agitación de (E)-(5S,11S,14S,17R,18R)-11-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-18-etoxi-14-isopropil-17-metil-3-oxa-9,12,15,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosona-1 (26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (128 mg, 0,168 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 horas, después se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dar una goma de color pardo (122 mg) que se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 1:1 de acetato de etilo/ iso-hexanos, después 3:1 de acetato de etilo / iso-hexanos para producir el compuesto del título (58 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,80-0,95 (m, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,51-1,96 (m, 6H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,13-2,30 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,75-2,89 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,45-3,63 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 5,75-5,86 (m, 1H), 6,09-6,15 (m, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,60-6,72 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,21-7,35 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H). CLEM (m/z) 649,3 [M+H], Tr = 5,00 min.

20 **Ejemplo 25, Compuesto 25 (5S,11S,14S,17R,18R,19S,20S)-11-(3-Hidroxibencil)-14-isopropil-18,20-dimetoxi-17,19-dimetil-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*] octacosona-1(27),23,25-trieno-4,10,13,16- tetraona.**



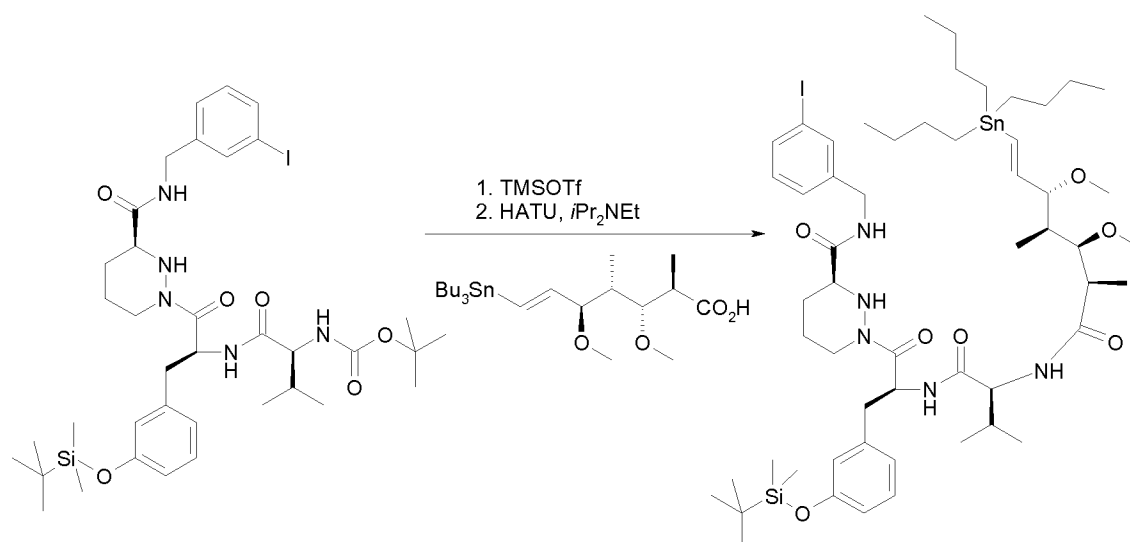
25

Ejemplo 25a: Éster *terc*-butílico del ácido ((S)-1-((S)-1-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-2-[(S)-3-(3-yodo-bencilcarbamoyl)-tetrahydro-piridazin-1-il]-2-oxo-etilcarbamoyl]-2-metil-propil)-carbámico



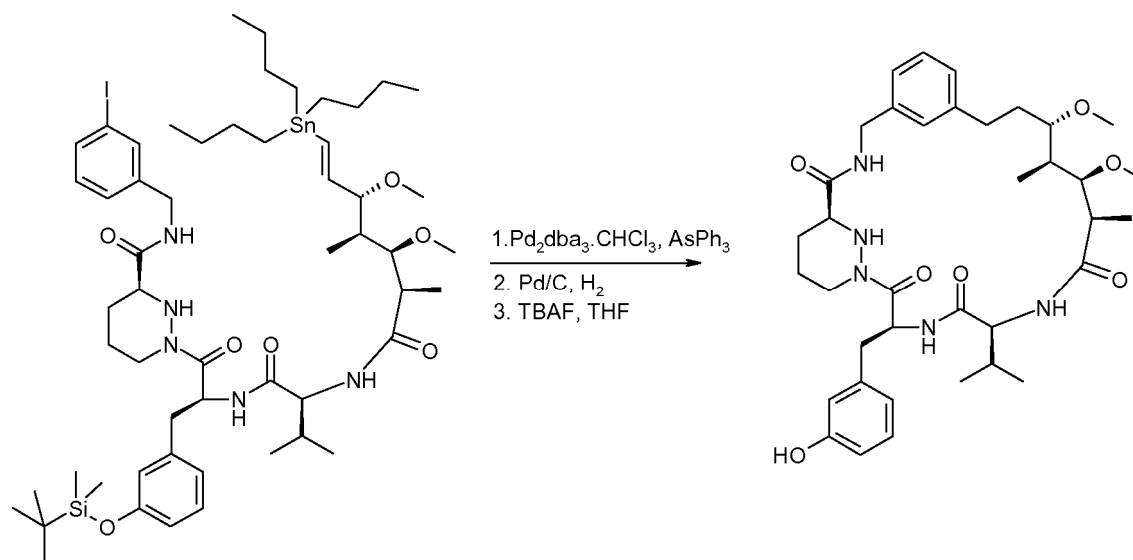
5 Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(S)-2-*terc*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (987 mg, 1,337 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con bicarbonato sódico (337 mg, 4,011 mmol) y 3-yodo-bencilamina (467 mg, 2,005 mmol). Después de agitar durante una noche, se añadieron acetato de etilo y sílice y los volátiles se retiraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice usando iso-hexanos/acetato de etilo, 1:0 después 1:2 para proporcionar el compuesto del título (374 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,17 (s, 3H), 0,18 (s, 3H), 0,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,53-2,66 (m, 1H), 2,81-3,01 (m, 3H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,98-4,09 (m, 1H), 4,31-4,51 (m, 2H), 4,79-4,88 (m, 1H), 5,75 (c, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,38-6,49 (m, 1H), 6,67-6,73 (m, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03-7,15 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H).

20 **Ejemplo 25b: 3-Yodo-bencilamida del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-[(S)-2-((E)-(2R,3R,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributilestannanil)-hept-6-enoilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico**



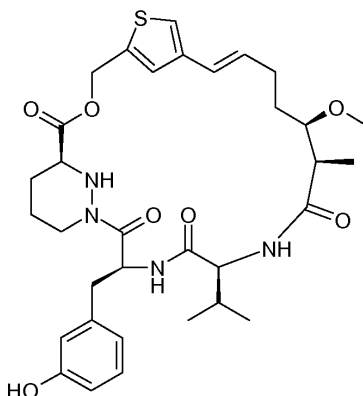
25 El compuesto **25b** se preparó de la misma manera que **3d** sustituyendo **25a** por **3a** (374 mg, 0,46 mmol) y **5b** por **3c** (292 mg, 0,40 mmol) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 27 %, 2 etapas). CLEM (m/z) 1210,5 [M+H], Tr = 7,02 min.

Ejemplo 25, Compuesto 25: (5S,11S,14S,17R,18R,19S,20S)-11-(3-Hidroxi-bencil)-14-isopropil-18,20-dimetoxi-17,19-dimetil-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21.3.1.1*5,9*]octacosano-1(27),23,25-trieno-4,10,13,16- tetraona



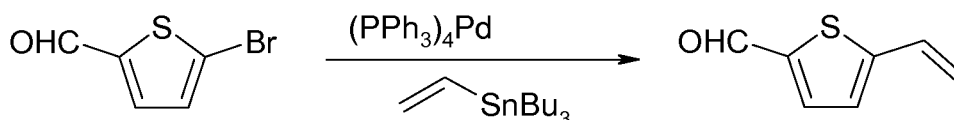
5 Una solución de 3-yodo-bencilamida del ácido
 (S)-1-((S)-3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-[(S)-2-((E)-(2R,3R,4R,5R)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-tributylestanna-
 nil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil}-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (150 mg, 0,124 mmol) en
 10 *N,N*-dimetilformamida anhidra (62 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, se trató con
N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,24 mmol), trifenilarsina (28 mg, 0,09 mmol) y aducto de
 15 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (26 mg, 0,02 mmol). La reacción se desgasificó tres veces mediante
 congelación-descongelación al vacío. El matraz de reacción se cubrió con una lámina de aluminio y se agitó a
 temperatura ambiente durante 2 días, después de lo cual los volátiles se retiraron al vacío. El producto se purificó por
 20 cromatografía de gel de sílice usando iso-hexanos/acetato de etilo, 2:1 después acetato de etilo/metanol al 2 % para
 proporcionar el compuesto del título (32 mg) en forma de un aceite de color rojo. CLEM (m/z) 792,61; [M+H] 814,54
 [M+Na], Tr = 5,66 min. El aceite se disolvió en etanol anhidro (1 ml) a temperatura ambiente y se trató con paladio al
 10 % sobre carbono (30 mg). El matraz de reacción se purgó con hidrógeno y la reacción se agitó vigorosamente
 25 durante 8 h. La reacción se filtró a través de celite. El filtrado se trató con hidróxido de paladio (30 mg) y el matraz se
 purgó con hidrógeno. Después de 30 minutos más de agitación, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se
 concentró al vacío para producir un aceite viscoso de color amarillo (30 mg). CLEM (m/z) 794,60; [M+H] 816,55
 [M+Na], Tr = 5,76 min. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (0,2 ml), se enfrió a 0 °C y se trató
 30 con una solución 1,0 M de fluoruro de tetra-*N*-butilamonio en tetrahidrofurano (0,2 ml, 0,2 mmol). Después de agitar a
 0 °C durante 1 hora, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos, antes de detenerse
 con una solución saturada de cloruro de amonio. La reacción se extrajo dos veces con diclorometano, los extractos
 orgánicos se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por
 cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo puro y después 98:2 de acetato de etilo/metanol para
 proporcionar el compuesto del título (8 mg, 10 %, 3 etapas) en forma de un aceite viscoso e incoloro. RMN ¹H (300
 MHz, CDCl₃) δ 0,94-1,03 (m, 9H), 1,37 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,48-1,96 (m, 9H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,61-2,74 (m, 1H),
 2,74-2,94 (m, 5H), 2,94-3,15 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,28 (dd, *J* = 15,0,
 4,9 Hz, 1H), 4,44-4,56 (m, 2H), 6,00-6,13 (m, 1H), 6,22 (*d*, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,35-6,44 (m, 1H), 6,62-6,75 (m, 2H),
 6,89-6,99 (m, 1H), 7,07-7,26 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 1H), 8,13 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H). CLEM (m/z) 680,5 [M+H], 702,48
 [M+Na], Tr = 4,89 min.

Ejemplo 26, Compuesto 26: (E)-(1S,13R,14R,17S,20S)-20-(3-Hidroxi-bencil)-17-isopropil-13-metoxi-14-metil-3-oxa-27-tia-16,19,22,26-tetraaza-triciclo[20.3.1.1*5,8*]heptacos-5,7,9-trieno-2,15,18,21-tetraona.



5

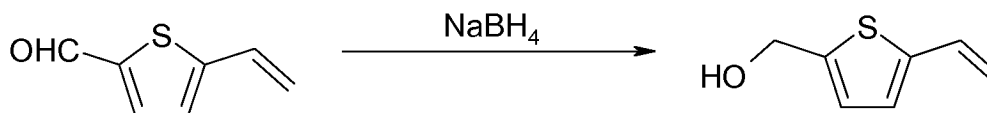
Ejemplo 26 a: 5-Vinil-tiofeno-2-carbaldehído



10 Una solución de 5-bromo-tiofeno-2-carbaldehído (1 g, 5,23 mmol) en tolueno anhidro (20 ml), a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (121 mg, 0,1 mmol) y tributilvinilestaño (2,3 ml, 7,85 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, después de lo cual se enfrió y los volátiles se retiraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 10:1 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (623 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,42 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 17,4, 10,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H).

15

Ejemplo 26b: (5-Vinil-tiofen-2-il)-metanol

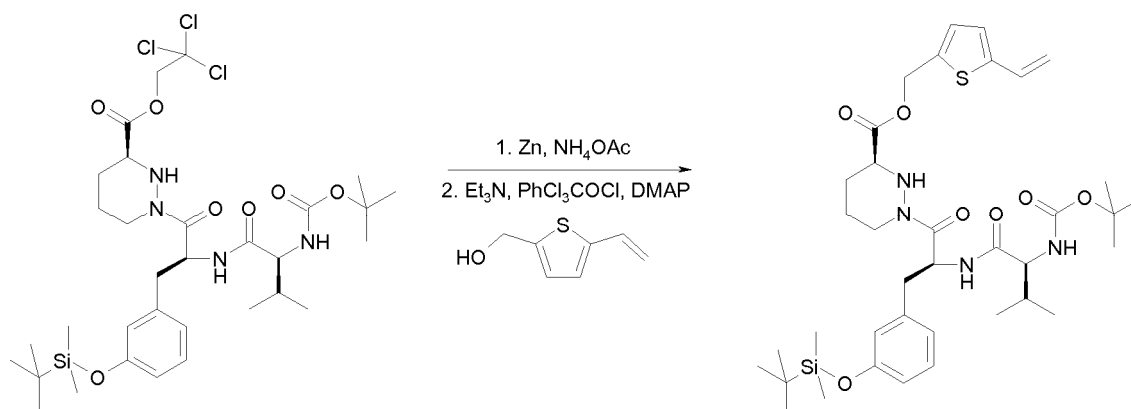


20

25 Una solución de 5-vinil-tiofeno-2-carbaldehído (900 mg, 6,4 mmol) en metanol anhidro (20 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se trató con borohidruro sódico (268 mg, 7,1 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 5 minutos, antes de detenerse con agua y de concentrarse al vacío. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, los extractos orgánicos se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 7:1 después 2:1 de iso-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 88 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,76 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 17,4, 10,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

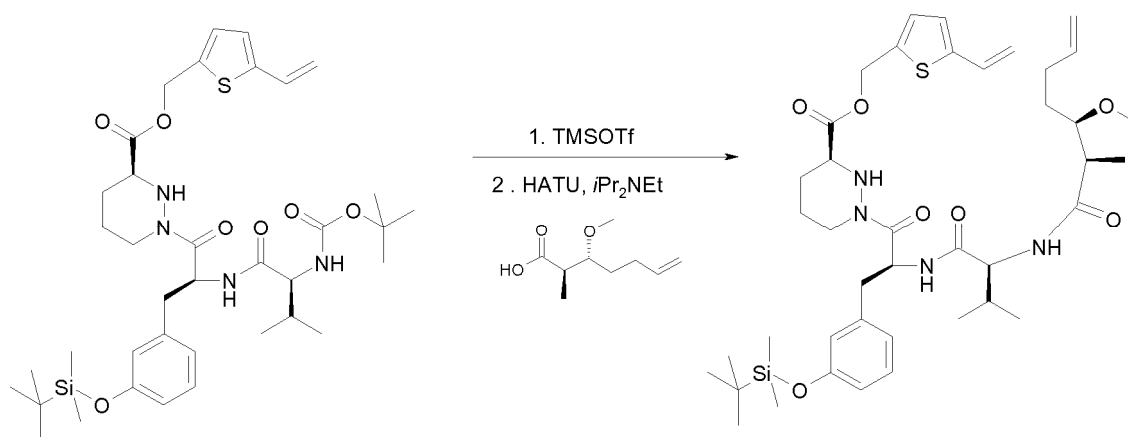
30

Ejemplo 26c: 5-Vinil-tiofen-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarboniloamino-3-metil-butirilamino)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



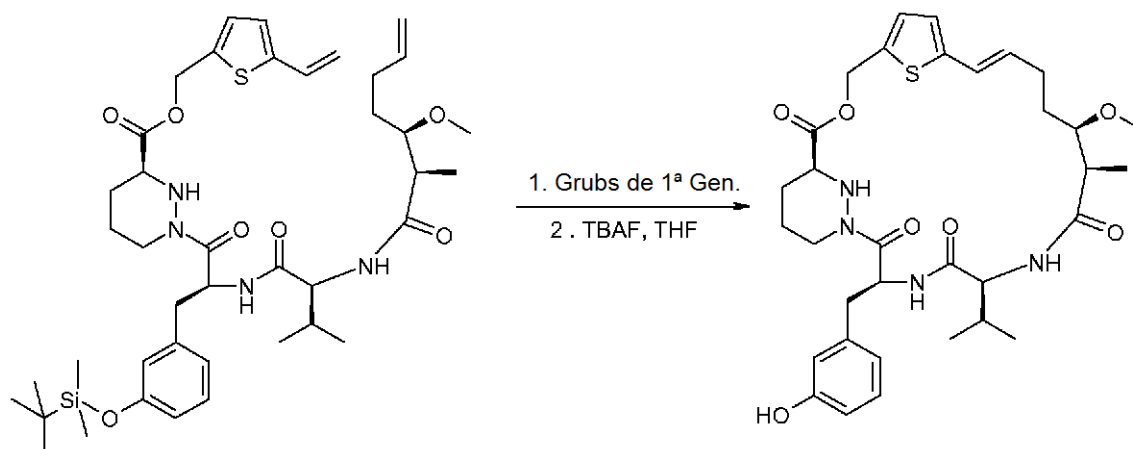
5 El compuesto **26c** se preparó de la misma manera que **3a** sustituyendo alil alcohol con **26b** (317 mg, 2,23 mmol) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 41 %) en forma de un aceite viscoso y transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,16-0,22 (m, 6H), 0,86-0,92 (m, 6H), 0,98 (s, 9H), 1,42-1,46 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,69-1,89 (m, 3H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,41-2,54 (m, 1H), 2,73-3,04 (m, 3H), 3,39-3,58 (m, 1H), 3,90-4,03 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 4,48 (d c, *J* = 11,8, 6,2 Hz, 1H), 5,04-5,15 (m, 1H), 5,18 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,24 (ABc, Δδ_{AB} = 0,04, *J*_{AB} = 12,9 Hz, 2H), 5,58 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,71-5,83 (m, 1H), 6,54-6,64 (m, 1H), 6,64-6,73 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 729,41 [M+H], Tr = 5,93 min.

15 **Ejemplo 26d: 5-Vinil-tiofen-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-((S)-3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico**



20 El compuesto **26d** se preparó de la misma manera que **10e** sustituyendo **26c** por **10a** (500 mg, 0,69 mmol) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 30 %, 2 etapas) en forma de un aceite viscoso y transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,19 (2 x s, 6H), 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,97-1,01 (m, 9H), 1,18 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,39-1,59 (m, 2H), 1,60-1,88 (m, 4H), 2,10-2,24 (m, 3H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,74-3,03 (m, 3H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 3H), 3,46-3,56 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 4,48 (d c, *J* = 11,8, 6,2 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 17,2, 1,3 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,24 (ABc, Δδ_{AB} = 0,04 *J*_{AB} = 12,9 Hz, 2H), 5,58 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,70-5,91 (m, 2H), 6,49-6,74 (m, 4H), 6,76-6,84 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,01-7,17 (m, 1H). CLEM (*m/z*) 783,42 [M+H], 806,48 [M+Na], Tr = 5,86 min.

Ejemplo 26, Compuesto 26: (E)-(1S,13R,14R,17S,20S)-20-(3-Hidroxi-bencil)-17-isopropil-13-metoxi-14-metil-3-oxa-6-tia-16,19,22,26-tetraaza-triciclo[20.3.1.1*5,8*]heptacos-5(27),7,9-trieno-2,15,18,21-tetraona



5

El compuesto **26** se preparó de la misma manera que **10** sustituyendo **26d** por **10e** (150 mg, 0,19 mmol) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 4 %, 2 etapas) en forma de un aceite viscoso de color pardo claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82-0,89 (m, 6H), 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,62-1,78 (m, 4H), 1,92-2,10 (m, 4H), 2,19-2,38 (m, 2H), 2,58-2,83 (m, 3H), 3,13-3,30 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,72 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 5,40 (ABC, ΔΔ_{AB} = 0,15, *J*_{AB} = 12,1 Hz, 2H), 5,64-5,85 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,63-6,73 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H). CLEM (m/z) 641,41 [M+H], 663,36 [M+Na], Tr = 4,74 min.

15 Ejemplos biológicos

Inhibición de la actividad de la peptidil proil isomerasa (PPIasa)

El ensayo de la PPIasa se basó en el procedimiento notificado por Janowski et al. (*Anal. Biochem.* **1997**, *252*, 299). El tampón de ensayo (1980 μl de una solución que contiene HEPES 35 mM pH 7,8, DTT 50 μM, y NP40 al 0,01 %) se pre-equilibró a 10 °C en una cubeta de cuarzo equipada con un agitador vertical. A esta solución se añadieron 10 μl de compuesto en DMSO (concentración final: DMSO al 0,5 %), seguido por 5 μl de una solución madre 2 μM de ciclofilina A (concentración final: 5 nM). La reacción se inició con la adición de 5 μl del tetrapéptido Succ-AAPF-pNA 40 mM (concentración final 100 μM) disueltos en una solución de 0,5 M de LiCl en trifluoroetanol. Tras el inicio de la reacción, se vigiló la absorbancia del sustrato peptídico a 330 nm durante cinco minutos utilizando un espectrofotómetro Beckman Coulter DU800. Las curvas de progreso se ajustaron con un modelo de desintegración monoexponencial para calcular las velocidades. Se calcularon los valores de la CI₅₀ con un ajuste logístico de cuatro parámetros utilizando el software GraphPad Prism.

30 Ensayo de unión competitiva de TR-FRET ciclofilina A

Se midió la potencia del inhibidor utilizando un ensayo de unión competitiva con una lectura de la transferencia de energía de resonancia de la fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). A un tampón de reacción que consiste en HEPES 35 M pH 7,8, NaCl 100 M, 0,01 % NP- 40 (Pierce), DTT 1 M, y DMSO al 1 % se añadió lo siguiente: 5 nM de ciclofilina A modificada en el extremo N con una etiqueta de afinidad de la histidina 8x (CypA); 150 nM de ciclosporina A modificada con un enlazador unido al fluoróforo Cy5 (CsA- Cy5); 1 nM de anticuerpo dirigido contra (6xHis) marcado con Eu (Perkin-Elmer); y un compuesto de ensayo a una de diversas concentraciones. El volumen total de la solución de ensayo fue de 100 μl. Después de dos horas de incubación, la TR-FRET se midió utilizando un lector de placas Perkin Elmer Envision (excitación a 340 nm, emisión medida a 590 nm y 665 nm). La señal se calculó como el cociente entre la emisión a 665 nm y la emisión a 590 nm. Se calculó un valor de la CI₅₀ utilizando un ajuste logístico de cuatro parámetros.

Cuando se ensayaron, se encontró que algunos compuestos de la presente invención inhibían la unión a la ciclofilina como de indica en la Tabla 1 a continuación. Las CI₅₀ se presentaron como intervalos donde A es ≤ 100 nM, B es de 101 a 1000 nM y C es de 1001 a 10.000 nM.

45

Tabla 1

Compuesto N ^o	CI ₅₀ , nM
5	A
10	A
13	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
22	A
24	A
25	B
26	B

Actividad antivírica

5 Otros aspectos de la invención se refieren al uso en métodos para inhibir las infecciones víricas, donde los métodos comprenden la etapa de tratar una muestra o sujeto sospechoso de necesitar dicha inhibición con una composición de la invención.

10 En el contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener un virus incluyen materiales naturales o preparados por la mano del hombre tales como organismos vivos; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de materiales biológicos (sangre, suero, orina, fluido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos, y similares); muestras de laboratorio; alimentos, agua, o muestras de aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Normalmente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que induce una infección vírica, frecuentemente un organismo patógeno tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio entre los que se incluyen agua y mezclas acuosas de disolventes orgánicos. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, y materiales preparados por el hombre tales como cultivos de células.

20 Si se desea, se puede observar la actividad antivírica de un compuesto de la invención tras la aplicación de la composición mediante cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar dicha actividad. Se contemplan métodos cuantitativos, cualitativos, y semicuantitativos para la determinación de dicha actividad. Normalmente se aplica uno de los métodos de cribado descritos anteriormente, sin embargo, son también aplicables cualesquiera otros métodos tales como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

25 Se puede medir la actividad antivírica de un compuesto de la invención utilizando protocolos de cribado normalizados que son conocidos. Por ejemplo, se puede medir la actividad antivírica de un compuesto utilizando los siguientes protocolos generales.

30 Ensayo de inmunodetección de flavivirus realizado en células

Se tripsinizaron células BHK21 o A549, se contaron y se diluyeron a 2×10^5 células/ml en medio Hams F-12 (células A549) o medio RPMI-1640 (células BHK21) suplementado con suero de feto bovino al 2 % (FBS) y penicilina/estreptomina al 1 %. 2×10^4 células por pocillo se dispensaron en placas transparentes de cultivo de tejido de 96 pocillos y se pusieron a 37° C, CO₂ al 5 % durante la noche. Al día siguiente, las células se infectaron con virus a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,3 en presencia de concentraciones variadas de compuestos de ensayo durante 1 hora a 37° C y CO₂ al 5 % durante otras 48 horas. Las células se lavaron una vez con PBS y se fijaron con metanol frío durante 10 min. Tras lavar dos veces con PBS, las células fijas se bloquearon con PBS que contenía FBS al 1 % y Tween-20 al 0,05 % durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió la solución del anticuerpo primario (4G2) a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contenía FBS al 1 % y Tween-20 al 0,05 % durante 3 horas. A continuación las células se lavaron tres veces con PBS seguido por una incubación de una hora con un anticuerpo contra IgG de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Tras lavar tres veces con PBS, se añadió una solución sustrato de 50 microlitros de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) (Sigma) a cada pocillo durante dos minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de ácido sulfúrico 0,5 M. Las placas se leyeron a una absorbancia de 450 nm para cuantificar la carga vírica. Tras la medida, las células se lavaron tres veces con PBS seguido por incubación con yoduro de propidio durante 5 min. La placa se leyó en un lector Tecan Safire™ (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para cuantificar el número de células. Se representaron gráficamente las curvas de dosis respuesta a partir de la absorbancia promedio frente al logaritmo de la concentración de los

compuestos de ensayo. Se calculó la CE_{50} mediante un análisis de regresión no lineal. Se puede usar un control positivo tal como la N-nonil-desoxinorimicina.

Ensayo del efecto citopático de flavivirus realizado en células

Para el ensayo contra el virus del Nilo occidental o el virus de la encefalitis japonesa, se tripsinizaron células BHK21 y se diluyeron hasta una concentración de 4×10^5 células/ml en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 2 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Para el ensayo contra el virus del dengue, se tripsinizaron células Huh7 y se diluyeron hasta una concentración de 4×10^5 células/ml en medio DMEM suplementado con FBS al 5 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Se dispuso una suspensión celular de 50 microlitros (2×10^4 células) por pocillo en placas de polímero PIT con fondo óptico de 96 pocillos (Nunc). Se hicieron crecer células durante la noche en medio de cultivo a 37 °C, CO₂ al 5 %, y a continuación se infectaron con el virus del Nilo occidental (por ejemplo, cepa B956) o el virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, cepa Nakayama) a una MOI = 0,3, o con el virus del dengue (por ejemplo, cepa DEN-2 NGC) a MOI = 1, en presencia de concentraciones diferentes de compuestos de ensayo. Las placas que contenían el virus y los compuestos se incubaron adicionalmente a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 72 horas. Al final de la incubación, se añadieron 100 microlitros de reactivo CellTiter-Glo™ en cada pocillo. El contenido se mezcló durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. Se registró la lectura de la luminiscencia utilizando un lector de placas. Se puede utilizar un control positivo tal como la N-nonil-desoxinorimicina.

Actividad antivírica en un modelo de ratón de la infección por Dengue.

Se ensayaron los compuestos *in vivo* en un modelo de ratón de la infección del virus del dengue (Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Ratones AG129 de seis a diez semanas de edad (B&K Universal Ltd, HII, Reino Unido) se alojaron en jaulas ventiladas individualmente. Los ratones se inyectaron por vía intraperitoneal con 0,4 ml de una suspensión del virus 2 del dengue TSV01. Se tomaron muestras de sangre mediante punción retroorbital bajo anestesia de isoflurano. Se recogieron muestras de sangre en tubos que contenían citrato sódico hasta una concentración final de 0,4 %, y se centrifugaron inmediatamente durante 3 minutos a 6000 g para obtener plasma. Se diluyó plasma (20 microlitros) en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y se congeló rápidamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo de placas. Se reservó el plasma restante para la determinación del nivel de citoquinas y de la proteína NS1. Los ratones desarrollan un aumento de la viremia del dengue en algunos días, alcanzando el máximo en el día 3 después de la infección.

Para el ensayo de la actividad antivírica, se disolvió un compuesto de la invención en vehículo fluido, por ejemplo, etanol al 10 %, PEG300 al 30 % y D5W al 60 % (dextrosa al 5 % en agua; o HCl 6 N (1,5 eq): NaOH 1 N (pH ajustado a 3,5): tampón citrato 100 mM pH 3,5 (0,9 % en v/v: 2,5 % en v/v: 96,6 % en v/v). Se dividieron treinta y seis ratones AG129 de 6-10 semanas de edad en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones se infectaron con el virus del dengue como se ha descrito anteriormente (día 0). Se dosificó el grupo 1 mediante sonda nasogástrica oral de 200 ml/ratón con 0,2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez al principio por la mañana y una vez posteriormente por la tarde) durante tres días consecutivos comenzando desde el día 0 (primera dosis justo antes de la infección con dengue). Los grupos 2, 3 y 4 se dosificaron de la misma manera con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Se puede usar un control positivo, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-3,4-diol, dosificado mediante sonda gástrica oral de 200 microlitros/ratón de la misma manera que los grupos anteriores. Se trató un grupo adicional solo con vehículo fluido.

En el día 3 después de la infección se tomaron muestras de aproximadamente 100 microlitros de sangre (anticoagulada con citrato de sodio) de los ratones mediante punción retroorbital bajo anestesia de isoflurano. Se obtuvo plasma de cada muestra de sangre mediante centrifugación y se congeló rápidamente en nitrógeno líquido para el análisis del ensayo de plagas. Se analizaron las muestras de plasma recogidas mediante el ensayo de plagas que se describe en Schul *et al.* Se analizaron también las citoquinas como se describe en Schul. Se analizaron los niveles de proteínas NS1 utilizando un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). Se indicó un efecto antivírico mediante la reducción en los niveles de citoquinas y/o en los niveles de proteínas NS1.

Normalmente, se obtuvieron reducciones en la viremia de aproximadamente 5-100 veces, más normalmente 10-60 veces, lo más normalmente 20-30 veces, con 5-50 mg/kg de dosificaciones dos veces al día de los compuestos de la invención.

Protocolo de ensayo de VHC

Se ensayó la actividad anti-VHC de los compuestos de la presente invención en una línea de células Huh-7 de hepatoma humano que contenía un replicón de VHC. El ensayo comprendió las siguientes etapas:

Etapa 1: Preparación del compuesto y dilución en serie.

Se realizó la dilución en serie en DMSO al 100 % en una placa de 384 pocillos. Se preparó una solución que contiene un compuesto a 225 veces la concentración de la dilución en serie final de partida se preparó en DMSO al 100 % y se añadieron 15 µl a los pocillos preespecificados en 3 o 13 columnas de una placa de 384 pocillos de polipropileno. Se cargó el resto de la placa de 384 pocillos con 10 µl de DMSO al 100 % excepto para las columnas 23 y 24, donde se añadieron 10 µl de un inhibidor de la proteasa (ITMN-191) del VHC 500 µM en DMSO al 100 % DMSO. El inhibidor de la proteasa del VHC se usó como control de la inhibición del 100 % de la replicación del VHC. A continuación se colocó la placa en una estación de trabajo Biomek FX para iniciar la dilución en serie. La dilución en serie se realizó durante diez ciclos de una dilución de 3 veces de la columna 3 a 12 o de la columna 13 a 22.

Etapa 2: preparación de la placa de cultivo celular y de la adición del compuesto

A cada pocillo de una placa de 384 pocillos de polipropileno negro, se añadieron 90 µl de medio celular que contenía 1600 células suspendidas del replicón Huh-7 del VHC mediante una estación de trabajo Biotek uFlow. Se transfirió un volumen de 0,4 µl de la solución del compuesto desde la placa de dilución en serie a la placa de cultivo de células mediante una estación de trabajo Biomek FX. La concentración de DMSO en el estado final del ensayo fue del 0,44 %. Se incubaron las placas durante 3 días a 37 C con CO₂ al 5 % y una humedad del 85 %.

Etapa 3: detección de la citotoxicidad e inhibición de la replicación vírica

a) Evaluación de la citotoxicidad: Se aspiró el medio en la placa de cultivo de células de 384 pocillos con un lavador de placas Biotek EL405. Se añadió un volumen de 50 µl de una solución que contenía 400 nM de calceína AM en PBS al 100 % a cada pocillo de la placa mediante una estación de trabajo Biotek uFlow. Se incubó la placa durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de medir la señal de la fluorescencia (emisión 490 nm, excitación 520 nm) con un lector de placas Envision de Perkin Elmer.

b) Evaluación de la inhibición de la replicación vírica: Se aspiró la solución de calceína-PBS de la placa de cultivo de 384 pocillos con un lavador de placas Biotek EL405. Un volumen de 20 µl de tampón de luciferasa Dual-Glo (Promega, reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, nº de cat. E298B) se añadió a cada pocillo de la placa mediante una estación de trabajo Biotek uFlow. La placa se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Un volumen de 20 µl de una solución que contenía una mezcla 1:100 de sustrato Dual-Glo Stop & Glo (Promega, reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, nº de cat. E313B) y tampón Dual-Glo Stop & Glo (Promega, reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, nº de cat. E314B) se añadió a continuación a cada pocillo de la placa con una estación de trabajo Biotek uFlow. Se incubó la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se midiera la señal de luminiscencia con un lector de placas Envision de Perkin Elmer.

Etapa 4: cálculo

Se determinó el porcentaje de citotoxicidad mediante la conversión de la calceína AM en un producto fluorescente. La señal fluorescente promedio procedente de los pocillos con el control de DMSO se definió como 100 % no tóxicos. La señal fluorescente promedio procedente del compuesto de ensayo del pocillo tratado se dividió por la señal promedio de los pocillos del control de DMSO y a continuación se multiplicó por 100 para conseguir el porcentaje de viabilidad. Se determinó el porcentaje de actividad de la replicación anti-VHC mediante la señal de luminiscencia procedente del pocillo de ensayo en comparación con los pocillos de los controles de DMSO. Se determinó la señal de fondo mediante la señal promedio de luminiscencia procedente de los pocillos tratados con inhibidores de la proteasa de VHC y se sustrajeron de la señal procedente de los pocillos de ensayo así como de los pocillos control de DMSO. Tras las diluciones en serie 3 veces, se calcularon los valores de la CE₅₀ y la CC₅₀ ajustando el % de inhibición de cada concentración a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 \% / [(CE_{50}/[I])^b + 1]$$

en el que b es el coeficiente de Hill. Véase, para referencia, Hill, A. V., The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Haemoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40: iv-vii. (1910).

Los valores del % de inhibición a una concentración específica, por ejemplo 2 µM, se pueden derivar también de la fórmula anterior.

Cuando se ensayaron, determinados compuestos de la presente invención se encontró que inhibían la replicación vírica que se relaciona en la Tabla 2. Las CE₅₀ se presentaron como intervalos donde A es ≤ 1 µM, B es 1,1 a 10 µm y C es 10,1 a 100 µM.

Tabla 2

Compuesto N°	CI ₅₀ , nM
5	A
13	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
22	A
24	A
25	B
26	C

5 Cuando se ensayaron, determinados compuestos de la presente invención se encontró que inhibían la replicación vírica que se relaciona en la Tabla 3. Las CE₅₀ se presentaron como % de inhibición.

Tabla 3

Compuesto N°	% de inhibición a 1 μM
5	67
10	59
13	93
16	75
17	56
18	54
19	70
20	92
22	70
24	65
25	34
26	9

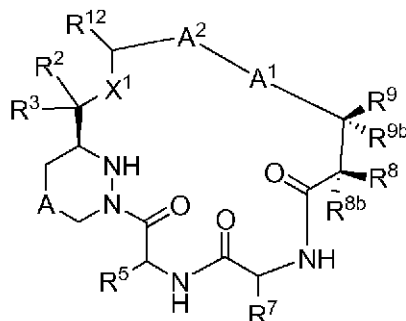
10 Los compuestos no limitantes, pero preferidos de la invención incluyen **5**.

15 Las respuestas farmacológicas y bioquímicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del principio activo concreto seleccionado o en el caso de que estén presentes vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación y el modo de administración empleado, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

20 Aunque las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran y describen en el detalle en el presente documento, la invención no se limita a lo anterior. Se proporcionan las descripciones detalladas anteriores como ilustrativas de la presente invención y no deben tomarse como constitutivas de ninguna limitación de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

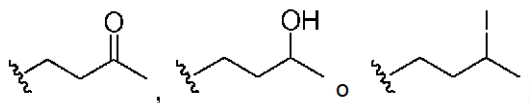


Fórmula I

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

- 10 X^1 es O, S, o NR^1 ;
cada R^1 es independientemente H, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_4) opcionalmente
sustituido o alquinilo (C_2-C_4) opcionalmente sustituido;
cada R^2 o R^3 es independientemente H, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_4) opcionalmente
15 sustituido, alquinilo (C_2-C_4) opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$ o $CON(R^1)_2$; o R^2 y R^3
cuanto se toman junto con el carbono al que ambos están unidos forman $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ o $-C(=NR^1)-$;
A es O, $S(O)_n$, NR^4 o alquileno (C_1-C_2) opcionalmente sustituido; cada n es independientemente 0, 1 o 2;
cada R^4 es independientemente H, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_4) opcionalmente
sustituido, alquinilo (C_2-C_4) opcionalmente sustituido, ciano, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $CON(R^7)_2$, $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$,
20 $S(O)_2OR^7$ o $S(O)_2N(R^7)_2$; R^5 es aril-alquilo (C_0-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_0-C_4)
opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_0-C_4) opcionalmente sustituido o alquilo (C_1-C_8) opcionalmente
sustituido, en donde cada aril-alquilo (C_0-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_0-C_4) opcionalmente
sustituido o alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;
cada R^6 es independientemente halo, CF_3 , OR^4 , CH_2OR^4 , SR^4 , $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$, $N(R^1)_2$, $NHC(O)OR^1$,
25 $NHC(O)N(R^1)_2$, $NHC(NR^1)R^1$, $NHC(NR^1)N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)N(R^1)_2$, CO_2R^1 , $S(O)_2OR^1$, $S(O)_2N(R^1)_2$,
 $NHS(O)_2OR^1$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NHS(O)_2N(R^1)_2$, $P(O)(OR^1)_2$, $P(O)(OR^1)(N(R^1)_2)$, $P(O)(R^1)(OR^1)$, $OP(O)(OR^1)_2$,
 $OP(O)(OR^1)(N(R^1)_2)$, $NHP(O)(OR^1)_2$ o $NHP(O)(OR^1)(N(R^1)_2)$;
cada R^7 es H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquinilo (C_2-C_8)
opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicililo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente
30 sustituido o heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido;
cada R^{16} es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquinilo (C_2-C_8)
opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicililo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente
sustituido o heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido;
35 cada R^8 , R^{8b} , R^9 , o R^{9b} es cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo
(C_2-C_8) opcionalmente sustituido, alquinilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,
heterocicililo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente
sustituido, cicloalquil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido,
40 OR^4 , SR^4 , $S(O)R^{16}$, $S(O)_2R^{16}$ o $N(R^4)_2$; con la condición de que cada R^8 , R^{8b} , R^9 y R^{9b} no sea H; y con la condición
de que cuando R^9 sea OH y R^{8b} y R^{9b} sean ambos H, entonces R^8 no sea



- 45 A^1 es alquileno (C_2-C_5) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_5) opcionalmente sustituido o alquinileno
(C_2-C_5) opcionalmente sustituido, aril-alquileno (C_0-C_2) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquileno (C_0-C_2)
opcionalmente sustituido o heterocicilil-alquileno (C_0-C_2) opcionalmente sustituido; en donde un átomo de carbono
 sp^3 de dicho alquileno (C_2-C_5) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_5) opcionalmente sustituido, alquinileno
(C_2-C_5) opcionalmente sustituido, aril-alquileno (C_0-C_2) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquileno (C_0-C_2)
opcionalmente sustituido o heterocicilil-alquileno (C_0-C_2) opcionalmente sustituido está opcionalmente

reemplazado por O, S(O)_n o NR⁴;

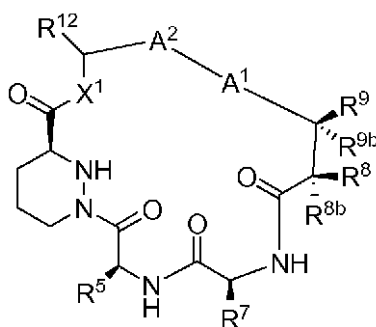
A² es arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, heterociclileno opcionalmente sustituido o cicloalquileo opcionalmente sustituido;

R¹² es H, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C₂-C₄) opcionalmente sustituido o alquinilo (C₂-C₄)

opcionalmente sustituido;

cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueniilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo, heterociclilo, aril-alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo o cicloalquil-alquilo (C₁-C₈) y en donde cuando R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R^{8b}, R^{9b}, R¹², R¹⁶, A, A¹ o A² están sustituidos, el sustituyente es, independientemente, uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, CF₃, N₃, N(R^a)₂, SR^a, OR^a, R^a, NHCOR^a, NHC(O)OR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(NR^a)R^a, NHC(NR^a)N(R^a)₂, C(O)R^a, C(O)N(R^a)₂, CO₂R^a, S(O)₂OR^a, S(O)₂N(R^a)₂, NHS(O)₂OR^a, NHS(O)₂N(R^a)₂, OP(O)(OR^a)₂, OP(O)(OR^a)(N(R^a)₂), NHP(O)(OR^a)₂ y NHP(O)(OR^a)(N(R^a)₂).

2. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la Fórmula II



Fórmula II

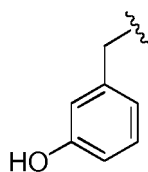
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que cada R^{8b} y R^{9b} es H.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁸ es metilo.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁷ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁷ es isopropilo y R⁵ es



7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R⁹ es O-alquilo (C₁-C₄).

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R⁹ es alquilo (C₁-C₄).

9. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X¹ es O o NR¹;

cada R¹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C₂-C₄) opcionalmente sustituido o alquinilo (C₂-C₄) opcionalmente sustituido;

cada R⁴ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C₂-C₄) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₄) opcionalmente sustituido, ciano, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, CON(R⁷)₂, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶, S(O)₂OR⁷ o S(O)₂N(R⁷)₂; R⁵ es aril-alquilo (C₀-C₄), opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; cada R⁶ es independientemente halo, CF₃, OR⁴, CH₂OR⁴, SR⁴, S(O)R¹⁶, S(O)₂R¹⁶, N(R¹)₂, NHCOR¹, NHC(O)OR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NHC(NR¹)R¹, NHC(NR¹)N(R¹)₂, C(O)R¹, C(O)N(R¹)₂, CO₂R¹, S(O)₂OR¹, S(O)₂N(R¹)₂, NHS(O)₂OR¹, NHS(O)₂R¹⁶, NHS(O)₂N(R¹)₂, P(O)(OR¹)₂, P(O)(OR¹)(N(R¹)₂), P(O)(R⁷)(OR¹), OP(O)(OR¹)₂, OP(O)(OR¹)(N(R¹)₂), NHP(O)(OR¹)₂ o NHP(O)(OR¹)(N(R¹)₂);

cada R¹⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido o heterociclil-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

5 cada R⁷ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido o aril-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido; cada R⁸, R^{8b}, R⁹ o R^{9b} es cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, u OR⁴;

A¹ es alquilenilo (C₂-C₅) opcionalmente sustituido, alqueniileno (C₂-C₅) opcionalmente sustituido o aril-alquilenilo (C₀-C₂) opcionalmente sustituido;

A² es arileno opcionalmente sustituido o heteroarileno opcionalmente sustituido;

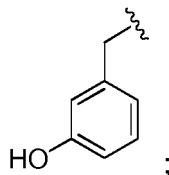
10 R¹² es H o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueniilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo, heterociclilo, aril-alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo o cicloalquil-alquilo (C₁-C₈); y

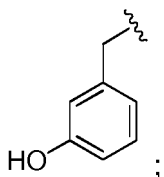
15 en donde cuando R¹, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R^{8b}, R^{9b}, R¹², R¹⁶, A¹ o A² están sustituidos, el sustituyente es, independientemente, uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, CF₃, N₃, N(R^a)₂, SR^a, OR^a, R^a, NHCOR^a, NHC(O)OR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(NR^a)R^a, NHC(NR^a)N(R^a)₂, C(O)R^a, C(O)N(R^a)₂, CO₂R^a, S(O)₂OR^a, S(O)₂N(R^a)₂, NHS(O)₂OR^a, NHS(O)₂N(R^a)₂, OP(O)(OR^a)₂ OP(O)(OR^a)(N(R^a)₂), NHP(O)(OR^a)₂ y NHP(O)(OR^a)(N(R^a)₂).

10. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

20 X¹ es O o NH;
R⁵ es



25 cada R⁷ es alquilo (C₁-C₄) o

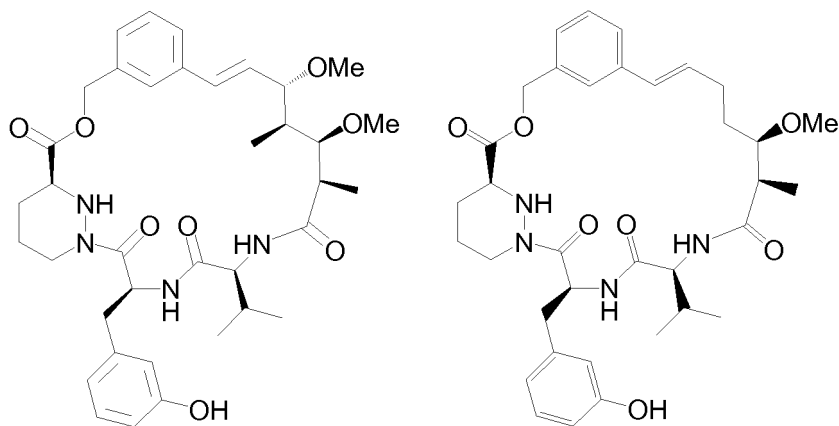


cada R⁸, R^{8b}, R⁹, o R^{9b} es cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₄), OH u O-alquilo (C₁-C₄);

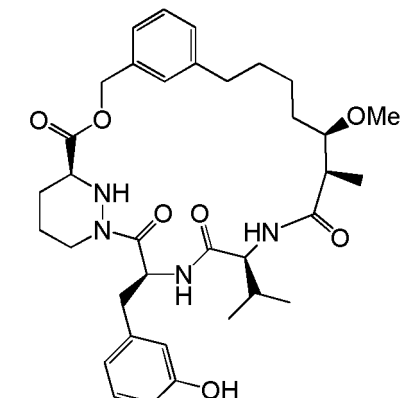
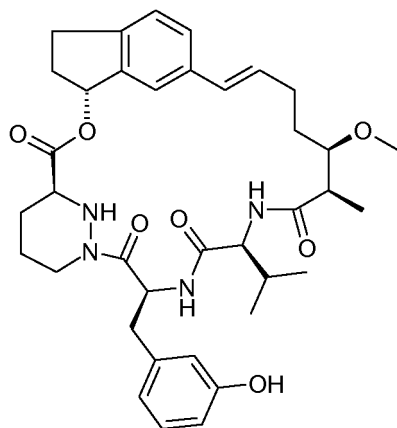
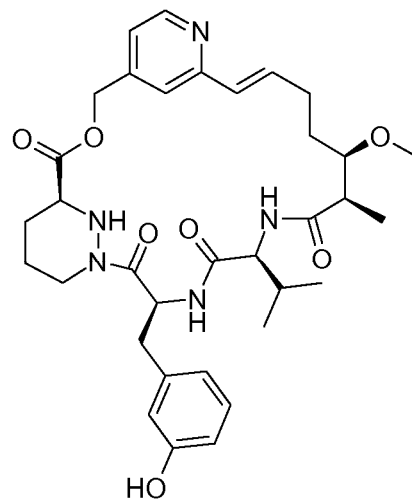
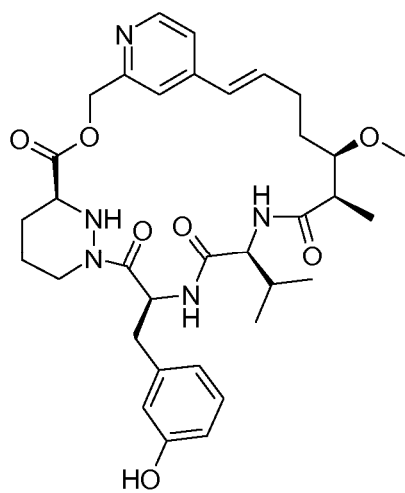
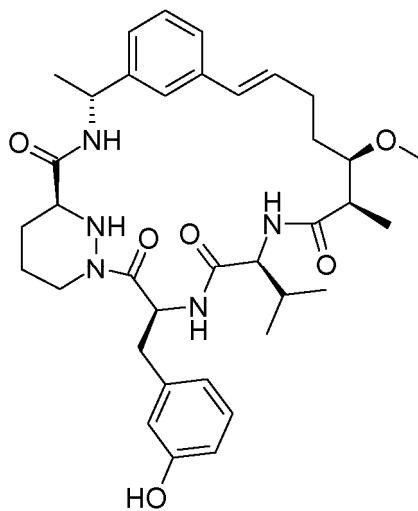
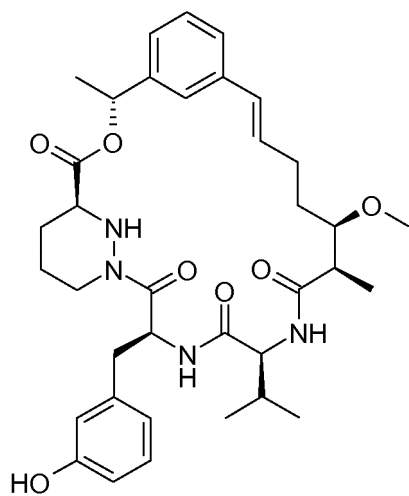
30 A¹ es alquilenilo (C₂-C₅), alqueniileno (C₂-C₅) o fenileno, en donde los grupos alquilenilo o alqueniileno están cada uno opcionalmente sustituido con OH u O-alquilo (C₁-C₄);

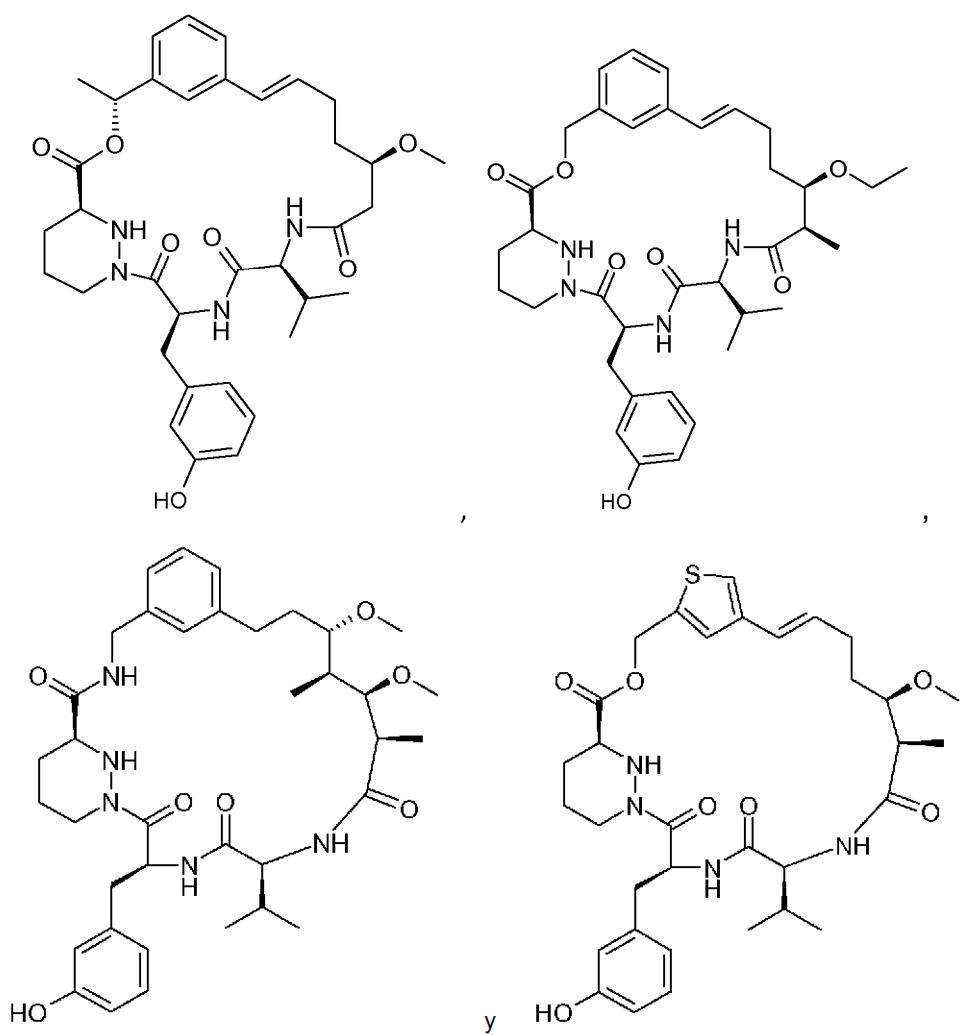
A² es fenileno, piridinileno o tienileno; y R¹² es H o alquilo (C₁-C₄).

11. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en



35





- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 10
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa de VHC, inhibidores de la NS5a del VHC, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la NS5B polimerasa de VHC, inhibidores no nucleósidos de la NS5B polimerasa de VHC y agonistas de TLR-7; o mezclas de los mismos.
- 15
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una de sus sales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar la infección vírica por *Flaviviridae*.
15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la enfermedad está producida por el virus de la Hepatitis C.
- 20
16. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 15 en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa de VHC, inhibidores de la NS5a del VHC, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la NS5B polimerasa de VHC, inhibidores no nucleósidos de la NS5B polimerasa de VHC y agonistas de TLR-7; o mezclas de los mismos.