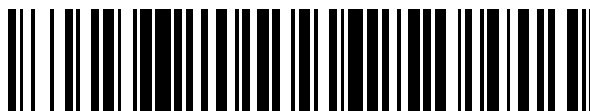


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 554**

51 Int. Cl.:

C07F 7/08 (2006.01)

A61K 31/695 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011** **E 11707763 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015** **EP 2545060**

54 Título: **Compuestos de sililo tricíclicos condensados y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades víricas**

30 Prioridad:

09.08.2010 US 371935 P

09.03.2010 US 312016 P

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

05.02.2016

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

NAIR, ANILKUMAR GOPINADHAN;
KEERTIKAR, KERRY M.;
KIM, SEONG HEON;
KOZLOWSKI, JOSEPH A.;
ROSENBLUM, STUART;
SELYUTIN, OLEG B.;
WONG, MICHAEL;
YU, WENSHENG y
ZENG, QINGBEI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 558 554 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

Compuestos de sililo tricíclicos condensados y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades víricas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de sililo tricíclicos condensados, a composiciones que comprenden al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado, y al uso de los compuestos de sililo tricíclicos condensados para el tratamiento o para la prevención de una infección por el VHC en un paciente.

Antecedentes de la invención

El virus de la hepatitis C (VHC) es un importante patógeno en los seres humanos. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por el VHC desarrolla una grave enfermedad hepática progresiva, que incluye cirrosis y carcinoma hepatocelular, que a menudo son mortales. El VHC es un virus de ARN monocatenario con envoltura de sentido (+) que ha sido implicado como el principal agente causal de la hepatitis no A, no B (NANBH), particularmente en la NANBH sanguínea (BB-NANBH) (véase la Publicación Internacional nº WO 89/04669 y la Publicación de Patente Europea nº EP 381 216). El NANBH debe distinguirse de los otros tipos de enfermedad hepática inducida por virus, tales como el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis delta (HDV), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV), así como de otras formas de enfermedad hepática tales como el alcoholismo y la cirrosis biliar primaria.

Se ha demostrado que la infección persistente por el VHC está relacionada con la hepatitis crónica, y como tal, la inhibición de la replicación del VHC es una estrategia viable para la prevención del carcinoma hepatocelular. Los actuales tratamientos para la infección por el VHC incluyen una monoterapia con interferón α y una terapia de combinación que comprende interferón α y ribavirina. Se ha demostrado que estos tratamientos son eficaces en algunos pacientes con una infección crónica por el VHC, pero adolecen de una baja eficacia y de unos efectos secundarios desfavorables, y actualmente se están realizando esfuerzos dirigidos al descubrimiento de inhibidores de la replicación del VHC que sean útiles para el tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con el VHC.

Los actuales esfuerzos de investigación dirigidos hacia el tratamiento del VHC incluyen el uso de oligonucleótidos antisentido, de ácidos biliares libres (tales como el ácido ursodesoxicólico y el ácido quenodesoxicólico) y de ácidos biliares conjugados (tal como el ácido tauroursodesoxicólico). También se han propuesto los ésteres del ácido fosfonofórmico como potencialmente útiles para el tratamiento de diversas infecciones víricas, que incluyen el VHC. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna se ha visto obstaculizado por el grado de heterogeneidad de la cepa vírica y la evasión inmunitaria y la ausencia de protección frente a una reinfección, incluso con el mismo inóculo.

A la luz de estas trabas en el tratamiento, el desarrollo de inhibidores de molécula pequeña dirigidos contra objetivos víricos específicos se ha transformado en el principal foco de la investigación anti-VHC. La determinación de las estructuras cristalinas de la proteasa NS3, de las helicasas de ARN NS3, NS5A, y de la polimerasa NS5B, con y sin ligandos unidos, ha proporcionado un importante conocimiento estructural útil para el diseño racional de inhibidores específicos.

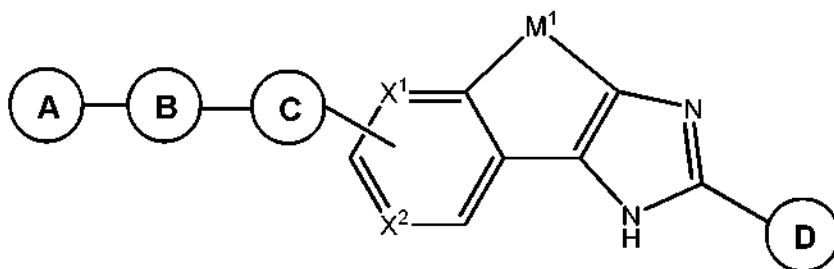
Recientemente la atención se ha centrado en la identificación de inhibidores de la NS5A del VHC. La NS5A del VHC es una fosfoproteína de 447 aminoácidos que carece de una función enzimática definida. Aparece en forma de bandas de 56 kd y de 58 kd en los geles dependiendo del estado de fosforilación (Tanji, et al. J. Virol. 69: 3980 - 3986 (1995)). La NS5A del VHC reside en el complejo de replicación y puede ser responsable de desde la replicación del ARN hasta de la producción de virus infecciosos (Huang, Y, et al., Virology 364: 1 - 9 (2007)).

Se han comunicado inhibidores multicíclicos de la NS5A del VHC. Véanse las Publicaciones de Patente de Estados Unidos nº US20080311075, US20080044379, US20080050336, US20080044380, US20090202483 y US2009020278. Los inhibidores de la NS5A del VHC con fracciones tricíclicas condensadas se divulgan en las Publicaciones de Patente Internacional nº WO 10/065681, WO 10/065668 y WO 10/065674.

Otros inhibidores de la NS5A del VHC y su uso para la reducción de la carga vírica en seres humanos infectados por el VHC se han descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos nº US20060276511.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona los Compuestos de Fórmula (I)



(I)

o una sal o un estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable, en los que:

- 5 A es -alquileo-N(R⁷)(R¹¹), -alquileo-N(R¹⁶)(R¹¹), heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 10 miembros o R¹⁵, en los que dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 10 miembros o dicho grupo R¹⁵ puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 10 miembros o grupo R¹⁵ puede estar opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁴, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹², de forma que dos grupos R¹² en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros;
- 10 B es un grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o un grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en el que dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros y dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros puede estar opcionalmente condensado con un anillo de benceno, de piridina o de pirimidina, y en el que dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o su homólogo condensado y dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros o su homólogo condensado, puede estar opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁶ y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹²;
- 15 C es un enlace, -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C=C-, fenileno, heteroarileno monocíclico o heteroarileno bicíclico, en el que dicho grupo fenileno, dicho grupo heteroarileno monocíclico o dicho grupo heteroarileno bicíclico puede estar opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁶ y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹²; D es -alquileo-N(R⁷)(R¹¹), -alquileo-N(R¹⁶)(R¹¹), heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 10 miembros o R¹⁵, en el que dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 10 miembros o dicho grupo R¹⁵ puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en el que dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 10 miembros o grupo R¹⁵ puede estar opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁴, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹², de forma que dos grupos R¹² en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros;
- 20 M¹ es un enlace, -C(R⁷)₂-, -O-, -N(R⁶)-, -S(O)₂-, -C(R²)=C(R²)-, -C(R²)=N-, -N=C(R²)-, -C(R⁷)₂-, -O-C(R⁷)₂-, -C(R⁷)₂-N(R⁶)-, o -N(R⁶)-C(R⁷)₂-, de forma que dos grupos R⁷ geminales de M¹, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;
- 25 X¹ es -C(R⁵)- o -N-;
- 30 X² es -C(R⁵)- o -N-;
- 35 cada aparición de R¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, -alquileo-O-(alquilo C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en los que dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido hasta con tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C₁-C₆, -Si(R¹³)₃, -CN, -OR³, -N(R³)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR³, -C(O)N(R³)₂, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR³, -NHC(O)OR³, -OC(O)R¹⁰, -SR³ y -S(O)₂R¹⁰; cada aparición de R² es independientemente H, alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), halo, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, o -Si(R¹³)₃;
- 40 cada aparición de R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -alquileo-C₁-C₆-OC(O)(alquilo C₁-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en los que dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente e independientemente sustituido hasta con tres grupos elegidos independientemente de entre -OH, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-

C₆, -NH(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)₂;

cada aparición de R⁴ es independientemente H, -alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)₂, -C(O)R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)₂, -C(O)-[C(R⁷)₂]_q-R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)C(O)-R¹, -C(O)[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)SO₂-R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)C(O)O-R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qC(O)O-R¹ o -alquileneno-N(R⁶)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)-C(O)O-R¹;

cada aparición de R⁵ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, -Si(R¹³)₃, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

cada aparición de R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en los que dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente e

independientemente sustituido con hasta dos grupos R⁸, y en los que dos grupos R⁶ que están unidos a un átomo de nitrógeno común, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden unirse opcionalmente

para formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; cada aparición de R⁷ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -alquileneno-O-(alquilo C₁-C₆), sililalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en los que dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros,

dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente e independientemente sustituido con hasta tres grupos R⁸, y en el que dos grupos R⁷ geminales,

junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NH)-, -C(=N-OH)-, -C(=N-alquilo C₁-C₆)-, -C(=N-O-alquilo C₁-C₆)-, -C(=N-(cicloalquilo de 3 a 7 miembros))-, -C(=N-O-(cicloalquilo de 3 a 7 miembros))-, -C(=N-(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros))-, -C(=N-O-

(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros))-, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, de forma que ningún grupo -C(R⁷)₂- adyacente puede unirse para formar un grupo -C(=O)-

-C(=O)-, -C(=S)-C(=S)-, -C(=O)-C(=S)- o -C(=S)-C(=O)-;

cada aparición de R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, halo, -haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -C(O)NH-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂ y

-NHC(O)-(alquilo C₁-C₆) o -Si(R¹³)₃;

cada aparición de R¹⁰ es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, o heteroarilo;

cada aparición de R¹¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)₂, -C(O)R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)₂, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)C(O)-R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)C(O)O-R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qC(O)O-R¹, -C(O)[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)SO₂-R¹ o -alquileneno-N(R⁶)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)-C(O)O-R¹;

cada aparición de R¹² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, halo, -CN, -OR³, -N(R³)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR³, -C(O)N(R³)₂, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR³, -NHC(O)OR³, -OC(O)R¹⁰, -SR³, -S(O)₂R¹⁰ o Si(R¹³)₃ y en los que dos grupos R¹² junto con el (los)

átomo(s) de carbono al (los) que está(n) unido(s), pueden unirse opcionalmente para formar un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

cada aparición de R¹³ se elige independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, haloalquilo C₁-C₆, -CN y -OR³, en los que dos grupos R¹³,

junto con el átomo de silicio a los que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo que contiene silicio de 4 a 7 miembros;

cada aparición de R¹⁵ es independientemente un anillo sililheterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo sililheterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros bicíclico en los que dichos anillos sililheterocicloalquilos

contienen como miembros del anillo heteroátomo:

(i) un -Si(R¹³)₂-;

(ii) un -N(R⁴)-; y

(iii) un miembro heteroátomo del anillo opcional y adicional elegido de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que un grupo R¹⁵ puede estar opcionalmente e independientemente sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo con R¹²;

cada aparición de R¹⁶ es independientemente:

(i) alquilo C₁-C₆ sustituido con -Si(R¹³)₃;

(ii) cicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con -Si(R¹³)₃;

(iii) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros sustituido con -Si(R¹³)₃;

(iv) fenilo sustituido con -Si(R¹³)₃;

(v) heteroarilo de 6 miembros sustituido con -Si(R¹³)₃, en el que dicho heteroarilo tiene uno o dos átomos de nitrógeno del anillo y ningún otro heteroátomo en el anillo; o

(vi) -(CH₂)_r-R¹⁷

y en los que cuando R¹⁶ es dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo fenilo o dicho grupo heteroarilo, entonces R¹⁶ puede estar opcionalmente sustituido hasta

con tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -C(O)NH-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂ y -NHC(O)-(alquilo C₁-C₆); cada aparición de R¹⁷ es independientemente:

(i) un anillo sililcicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene un miembro del anillo -Si(R¹³)₂-; o

(ii) un anillo sililheterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene un miembro del anillo $-\text{Si}(\text{R}^{13})_2-$, y entre uno y dos miembros del anillo heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, de forma que el grupo $-\text{Si}(\text{R}^{13})_2-$ debe estar unido únicamente a los átomos de carbono del anillo; o

(iii) un anillo sililheterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros que tiene un miembro del anillo $-\text{Si}(\text{R}^{13})_2-$, y entre uno y tres miembros del anillo heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

y en los que un grupo R^{17} puede estar opcionalmente e independientemente sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo con hasta dos grupos R^{12} ; cada aparición de q es independientemente un número entero que varía entre 1 y 4; y cada aparición de r es independientemente un número entero que varía entre 0 y 6, en el que al menos uno de A y D es R^{15} o -alquilen- $\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{11})$.

Los compuestos de Fórmula (I) (también denominados en el presente documento como "compuestos de sililo tricíclicos condensados") y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles, por ejemplo, para la inhibición de la replicación vírica o de la actividad de replicación del VHC, y para el tratamiento o la prevención de una infección por el VHC en un paciente. Sin estar ceñidos a ninguna teoría específica, se cree que los compuestos de sililo tricíclicos condensados inhiben la replicación vírica del VHC mediante la inhibición de la NS5A del VHC.

Los detalles de la invención se establecen en la siguiente descripción detallada anexa.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de sililo tricíclicos condensados, a composiciones que comprenden al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado, y a los compuestos de sililo tricíclicos condensados para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección por el VHC en un paciente.

Definiciones y abreviaturas

Los términos usados en el presente documento tienen su significado habitual, y el significado de dichos términos es independiente en cada aparición de los mismos. Esto, no obstante y excepto cuando se establezca de otro modo, se aplica a las siguientes definiciones a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones. Los nombres químicos, los nombres comunes y las estructuras químicas pueden usarse de forma intercambiable para describir la misma estructura. Si un compuesto químico es denominado tanto mediante el uso de una estructura química como de un nombre químico y existe ambigüedad entre la estructura y el nombre, predomina la estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí mismo o junto con otros términos, salvo que se indique de otro modo. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica tanto al "alquilo" como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo," "haloalquilo," "-O-alquilo," etc...

Según se usa en el presente documento, y a lo largo de esta divulgación, debe entenderse que los siguientes términos, salvo que se indique de otro modo, tienen los siguientes significados:

un "paciente" es un ser humano o un mamífero no humano. En una forma de realización, un paciente es un ser humano. En otra forma de realización, un paciente es un chimpancé.

El término "cantidad eficaz", según se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad del compuesto de sililo tricíclico condensado y/o de un agente terapéutico adicional, o a una composición del mismo que es eficaz en la producción del deseado efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo cuando es administrada a un paciente que padece una infección vírica o un trastorno relacionado con un virus. En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad eficaz puede referirse a cada agente individual o a la combinación como un todo, en la que las cantidades de todos los agentes administrados son eficaces conjuntamente, pero en las que el agente componente de la combinación puede no estar presente individualmente en una cantidad eficaz.

El término "prevenir", según se usa en el presente documento con respecto a una infección vírica por el VHC o un trastorno relacionado con un virus VHC, se refiere a la reducción de la probabilidad de una infección por el VHC.

El término "alquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido por un enlace. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y contener desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono. En una forma de realización, un grupo alquilo contiene desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. En diferentes formas de realización, un grupo alquilo contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$). Algunos ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que

pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alqueno-O-alquilo, alquiltio, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. En una forma de realización, un grupo alquilo es lineal. En otra forma de realización, un grupo alquilo es ramificado. Salvo que se indique de otro modo, un grupo alquilo está sin sustituir.

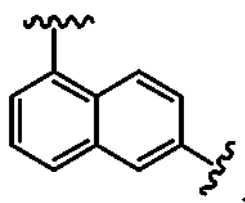
El término "alqueno", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido por un enlace. Un grupo alqueno puede ser lineal o ramificado y contener desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono. En una forma de realización, un grupo alqueno contiene desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra forma de realización, un grupo alqueno contiene desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo. Un grupo alqueno puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alqueno-O-alquilo, alquiltio, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. El término "alqueno C₂-C₆" se refiere a un grupo alqueno que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono. Salvo que se indique de otro modo, un grupo alqueno está sin sustituir.

El término "alquino", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido por un enlace. Un grupo alquino puede ser lineal o ramificado y contener desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono. En una forma de realización, un grupo alquino contiene desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra forma de realización, un grupo alquino contiene desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, 2-butenilo y 3-metilbutinilo. Un grupo alquino puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alqueno-O-alquilo, alquiltio, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. El término "alquino C₂-C₆" se refiere a un grupo alquino que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono. Salvo que se indique de otro modo, un grupo alquino está sin sustituir.

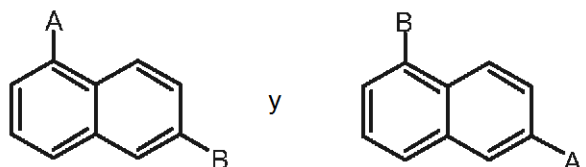
El término "alqueno", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un enlace. Algunos ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-. En una forma de realización, un grupo alqueno tiene desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra forma de realización, un grupo alqueno es ramificado. En otra forma de realización, un grupo alqueno es lineal. En una forma de realización, un grupo alqueno es -CH₂-. El término "alqueno C₁-C₆" se refiere a un grupo alqueno que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

El término "arilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono. En una forma de realización, un grupo arilo contiene desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. En una forma de realización, un grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanóilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. En una forma de realización, un grupo arilo es fenilo. Salvo que se indique de otro modo, un grupo arilo está sin sustituir.

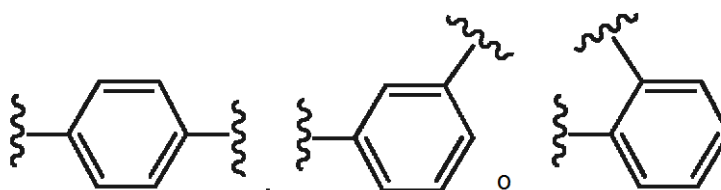
El término "arileno", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido a partir de un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un carbono del anillo de un grupo arilo. Un grupo arileno puede derivar de un sistema anular monocíclico o multicíclico que comprende desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono. En una forma de realización, un grupo arileno contiene desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono. En otra forma de realización, un grupo arileno es un grupo naftileno. En otra forma de realización, un grupo arileno es un grupo fenileno. Un grupo arileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. Un grupo arileno es divalente y cualquier enlace disponible en un grupo arileno puede conectarse con cualquier grupo flanqueante del grupo arileno. Por ejemplo, el grupo "A-arileno-B," en el que el grupo arileno es:



se entiende que representa ambos:

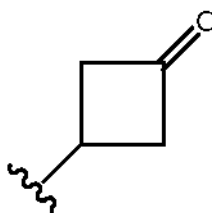


- 5 En una forma de realización, un grupo arileno puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanoílo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos arileno incluyen fenileno y naftaleno. En una forma de realización, un grupo arileno está sin sustituir. En otra forma de realización, un grupo arileno es:



- 10 Salvo que se indique de otro modo, un grupo arileno está sin sustituir.

- El término "cicloalquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular mono o multicíclico, no aromático que comprende desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo.
- 15 En una forma de realización, un cicloalquilo contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En otra forma de realización, un cicloalquilo contiene desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra forma de realización, un cicloalquilo contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo. El término "cicloalquilo" también incluye un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Algunos ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Algunos ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos incluyen 1-decalinilo, norbornilo y adamantilo. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. En una forma de realización, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. El término
- 20 "cicloalquilo de 3 a 7 miembros" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo. Salvo que se indique de otro modo, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. Un átomo de carbono del anillo de un grupo cicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de dicho grupo cicloalquilo (también denominado en el presente documento "grupo cicloalcanoílo") incluye, pero no se limita a, ciclobutanoílo:



- El término "cicloalqueno", según se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular mono o multicíclico, no aromático que comprende desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo y que contiene al menos un doble enlace endocíclico. En una forma de realización, un cicloalqueno contiene desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7 átomos de carbono en el anillo. En otra forma de realización, un cicloalqueno contiene 5 o 6 átomos en el anillo. Algunos ejemplos no limitantes de cicloalquenos

monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo, y similares. Un grupo cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. Un átomo de carbono del anillo de un grupo cicloalquilo puede estar funcionalizado como un grupo carbonilo. En una forma de realización, un grupo cicloalqueno es ciclopentenilo. En otra forma de realización, un grupo cicloalqueno es ciclohexenilo. El término "cicloalqueno de 4 a 7 miembros" se refiere a un grupo cicloalqueno que tiene desde 4 hasta 7 átomos de carbono en el anillo. Salvo que se indique de otro modo, un grupo cicloalqueno está sin sustituir.

El término "halo", según se usa en el presente documento, significa -F, -Cl, -Br o -I.

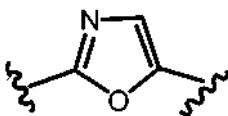
El término "haloalquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un halógeno. En una forma de realización, un grupo haloalquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. En otra forma de realización, un grupo haloalquilo está sustituido con entre 1 y 3 átomos de F. Algunos ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl y -CCl₃. El término "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo haloalquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

El término "hidroxialquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo -OH. En una forma de realización, un grupo hidroxialquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo incluyen -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH y -CH₂CH(OH)CH₃. El término "hidroxialquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo hidroxialquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

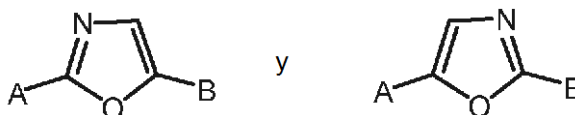
El término "heteroarilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que entre 1 y 4 de los átomos del anillo es independientemente O, N o S y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. En una forma de realización, un grupo heteroarilo tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo. En otra forma de realización, un grupo heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En otra forma de realización, un grupo heteroarilo es bicíclico. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. Un grupo heteroarilo está unido a través de un átomo de carbono del anillo, y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. El término "heteroarilo" también incluye un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo de benceno. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares, y todas las formas isómeras de los mismos. El término "heteroarilo" también se refiere a fracciones de heteroarilo parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares. En una forma de realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En otra forma de realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros. En otra forma de realización, un grupo heteroarilo comprende un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros condensado con un anillo de benceno. Salvo que se indique de otro modo, un grupo heteroarilo está sin sustituir.

El término "heteroarileno", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido a partir de un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un carbono del anillo o de un heteroátomo del anillo de un grupo heteroarilo. Un grupo heteroarileno puede derivar de un sistema anular monocíclico o multicíclico que comprende desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que desde 1 hasta 4 de los átomos del anillo son cada uno independientemente O, N o S y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. Un grupo heteroarileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. Un grupo heteroarileno está unido a través de un átomo de carbono del anillo o mediante un átomo de nitrógeno con una valencia abierta, y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarileno puede ser opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. El término "heteroarileno" también incluye un grupo heteroarileno, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo de benceno. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilenos incluyen piridileno, pirazinileno, furanileno, tienileno, pirimidinileno, piridonileno (incluyendo los obtenidos a partir de piridonilos N-sustituidos), isoxazolileno, isotiazolileno, oxazolileno, oxadiazolileno, tiazolileno, pirazolileno, tiofenileno, furazanileno, pirrolileno, triazolileno, 1,2,4-tiadiazolileno, pirazinileno, piridazinileno, quinoxalinileno, ftalazinileno, oxindolileno, imidazo[1,2-a]piridinileno, imidazo[2,1-b]tiazolileno, benzofurazanileno, indolileno, azaindolileno, bencimidazolileno, benzotienileno, quinolinileno, imidazolileno, bencimidazolileno, tienopiridileno, quinazolinileno, tienopirimidileno, pirrolopiridileno, imidazopiridileno, isoquinolinileno, benzoazaindolileno, 1,2,4-triazinileno, benzotiazolileno y similares, y todas las formas isómeras de los mismos. El término "heteroarileno" también se refiere a fracciones de heteroarileno parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolileno, tetrahidroquinolileno, y similares. Un grupo

heteroarileno es divalente y cualquier enlace disponible en un anillo heteroarileno puede conectarse a cualquier grupo flanqueante del grupo heteroarileno. Por ejemplo, el grupo "A-heteroarileno-B," en el que el grupo heteroarileno es:

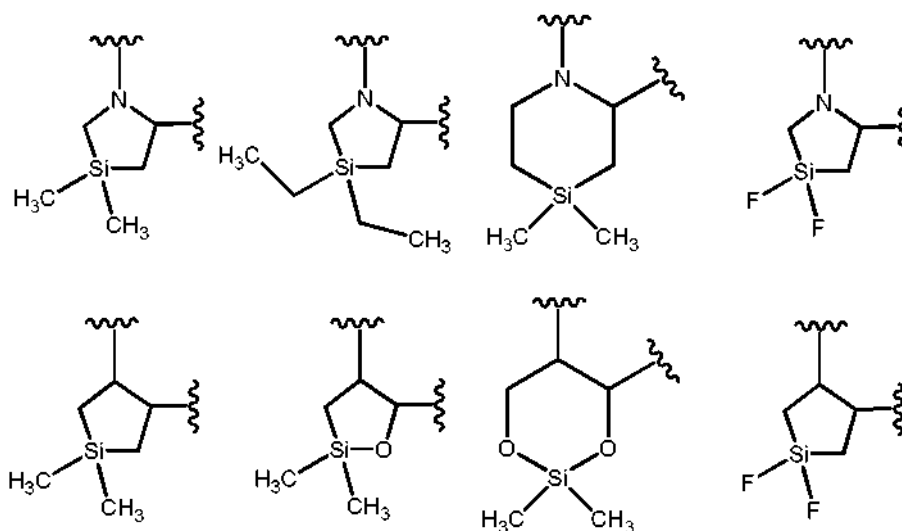


5 se entiende que representa ambos:

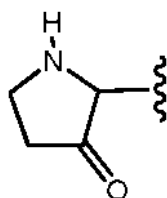


10 En una forma de realización, un grupo heteroarileno es un grupo heteroarileno monocíclico o un grupo heteroarileno
bicíclico. En otra forma de realización, un grupo heteroarileno es un grupo heteroarileno monocíclico. En otra forma
de realización, un grupo heteroarileno es un grupo heteroarileno bicíclico. En otra forma de realización más, un
grupo heteroarileno tiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo. En otra forma
de realización, un grupo heteroarileno es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En otra forma de realización,
15 un grupo heteroarileno es bicíclico y tiene 9 o 10 átomos en el anillo. En otra forma de realización, un grupo
heteroarileno es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros. En otra forma de realización, un grupo heteroarileno
es un heteroarileno monocíclico de 6 miembros. En otra forma de realización, un grupo heteroarileno bicíclico
comprende un grupo heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros condensado con un anillo de benceno. Salvo que
se indique de otro modo, un grupo heteroarileno está sin sustituir.

20 El término "heterocicloalquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico o
multicíclico, saturado, no aromático, que comprende desde 3 hasta aproximadamente 11 átomos en el anillo, en el
que entre 1 y 4 de los átomos del anillo son independientemente O, S, N o Si, y el resto de los átomos del anillo son
átomos de carbono. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un carbono del anillo, un átomo de
25 silicio del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, un grupo heterocicloalquilo es
monocíclico y tiene desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra forma de
realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico tiene desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7
átomos en el anillo. En otra forma de realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico y tiene desde
aproximadamente 7 hasta aproximadamente 11 átomos en el anillo. En otra forma de realización más, un grupo
30 heterocicloalquilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En una forma de realización, un grupo
heterocicloalquilo es monocíclico. En otra forma de realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico. No hay
ningún átomo de oxígeno ni/o de azufre adyacente presente en el sistema anular. Cualquier grupo -NH en un anillo
heterocicloalquilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, en forma de un grupo -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) y
similares; dichos grupos heterocicloalquilo protegidos son considerados parte de esta invención. El término
35 "heterocicloalquilo" también incluye un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está
condensado con un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar
opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y
son como se definen en el presente documento a continuación. El átomo de nitrógeno o de azufre del
heterocicloalquilo puede ser opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Algunos
40 ejemplos no limitantes de anillos heterocicloalquilo monocíclicos incluyen oxetanilo, piperidilo, pirrolidinilo,
piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, delta-lactama,
delta-lactona, silaciclopentano, silapirrolidina y similares, y todos los isómeros de los mismos. Algunos ejemplos
ilustrativos no limitantes de un grupo heterocicloalquilo que contiene sililo incluyen:



Un átomo de carbono del anillo de un grupo heterocicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de dicho grupo heterocicloalquilo es:

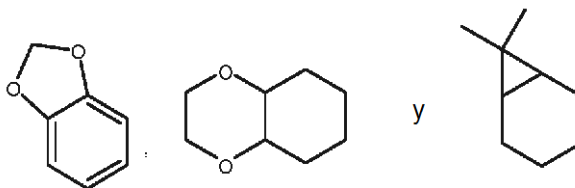


En una forma de realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros. En otra forma de realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros. El término "cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos en el anillo. El término "cicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene desde 4 hasta 7 átomos en el anillo. El término "heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo bicíclico que tiene desde 7 hasta 11 átomos en el anillo. Salvo que se indique de otro modo, un grupo heterocicloalquilo está sin sustituir.

El término "heterocicloalqueno", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, en el que el grupo heterocicloalquilo contiene desde 4 hasta 10 átomos en el anillo, y al menos un doble enlace endocíclico carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Un grupo heterocicloalqueno puede estar unido a través de un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo. En una forma de realización, un grupo heterocicloalqueno tiene desde 4 hasta 7 átomos en el anillo. En otra forma de realización, un grupo heterocicloalqueno es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En otra forma de realización, un grupo heterocicloalqueno es bicíclico. Un grupo heterocicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en el sistema anular, en el que el "sustituyente en el sistema anular" es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterocicloalqueno puede ser opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalqueno incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, dihidrofuranilo fluoro-sustituido, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopirano, y similares y similares. Un átomo de carbono del anillo de un grupo heterocicloalqueno puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. En una forma de realización, un grupo heterocicloalqueno es un heterocicloalqueno de 5 miembros. En otra forma de realización, un grupo heterocicloalqueno es un heterocicloalqueno de 6 miembros. El término "heterocicloalqueno de 4 a 7 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalqueno que tiene desde 4 hasta 7 átomos en el anillo. Salvo que se indique de otro modo, un grupo heterocicloalqueno está sin sustituir.

El término "sustituyente en el sistema anular", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye a un hidrógeno disponible del sistema anular. Los sustituyentes en el sistema anular pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, -alqueno-arilo, -arilo-alquilo, -alqueno-heteroarilo, -alqueno-heteroarilo, -alquino-heteroarilo, -OH, hidroxialquilo, haloalquilo, -O-alquilo, -O-haloalquilo, -alqueno-O-alquilo, -O-arilo, -O-alqueno-arilo, acilo, -

- C(O)-arilo, halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)O-arilo, -C(O)O-alquilenarilo, -S(O)-alquilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-heteroarilo, -S-alquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-alquilenarilo, -S-alquilenarilo, -S(O)₂-alquilenarilo, -S(O)₂-alquilenarilo, -Si(alquilo)₂, -Si(arilo)₂, -Si(heteroarilo)₂, -Si(alquil)(arilo), -Si(alquil)(cicloalquilo), -Si(alquil)(heteroarilo), cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alquilo), -N(Y₁)(Y₂), -alquilenarilo, -C(O)N(Y₁)(Y₂) y -S(O)₂N(Y₁)(Y₂), en los que Y₁ e Y₂ pueden ser iguales o diferentes y se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y -alquilenarilo. "Sustituyente en el sistema anular" también puede significar una única fracción que sustituye simultáneamente a dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) de un sistema anular.
- Algunos ejemplos de dicha fracción son metilendioxi, etilendioxi, -C(CH₃)₂- y similares, que forman fracciones tales como, por ejemplo:



- El término "sililalquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo -Si(R^x)₃, en el que cada aparición de R^x es independientemente alquilo C₁-C₆, fenilo o un grupo cicloalquilo de entre 3 y 6 miembros. En una forma de realización, un grupo sililalquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. En otra forma de realización, un grupo sililalquilo contiene una fracción -Si(CH₃)₃. Algunos ejemplos no limitantes de grupos sililalquilo incluyen -CH₂-Si(CH₃)₃ y -CH₂CH₂-Si(CH₃)₃.

- El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo indicado está sustituido por una selección de entre el grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo indicado en las circunstancias existentes, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o de variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a su formulación en un agente terapéutico eficaz.

- El término "en una forma sustancialmente purificada", según se usa en el presente documento, se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto sea aislado a partir de un proceso sintético (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción), de una fuente natural o de una combinación de los mismos. El término "en una forma sustancialmente purificada" también se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se haya obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el artesano experto (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), con una pureza suficiente como para ser caracterizable mediante las técnicas analíticas habituales descritas en el presente documento o bien conocidas por el artesano experto.

- También debería apreciarse que se asume que cualquier carbono, así como heteroátomo, con valencias no satisfechas en el texto, en los esquemas, en los ejemplos y en las tablas del presente documento, tiene un número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

- Cuando un grupo funcional de un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en una forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos habituales en la materia, así como mediante referencia a los libros de texto habituales, tales como, por ejemplo, T. W. Greene et al, Projective Groups in Organic Syntheses (1991), Wiley, Nueva York.

- Cuando cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, alquilo, R⁶, R^a, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I), su definición en cada aparición es independiente de su definición en todas las demás apariciones, salvo que se indique de otro modo.

- Según se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos de sililo tricíclicos condensados pueden formar sales que también están en el ámbito de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de sililo tricíclico condensado en el presente documento incluye la referencia a las sales del mismo, salvo que se indique de otro modo. El término "sal(es)", según se emplea

en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de sililo tricíclico condensado contiene tanto fracciones básicas, tales como, pero no se limitan a, una fracción de piridina o imidazol, como una fracción ácida, tal como, pero no se limita a, un ácido carboxílico, pueden formarse iones bipolares ("sales internas") y están incluidas en el término "sal(es)" según se usa en el presente documento. En una forma de realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable (es decir, no tóxica, fisiológicamente aceptable). En otra forma de realización, la sal es distinta a una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales de los compuestos de Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de sililo tricíclico condensado con una cantidad de un ácido o de una base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso, seguido de una liofilización.

Algunos ejemplos de sales de adición ácida incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos ("mesilatos"), naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. En una forma de realización, un compuesto de fórmula (I) está presente en forma de su sal de diclorhidrato. En otra forma de realización, un compuesto de fórmula (I) está presente en forma de su sal de dimesilato. Adicionalmente, los ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, en P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zürich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1 - 19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 - 217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento como referencia.

Algunos ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, de litio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como dicitclohexilamina, t-butil amina, colina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógenos básicos pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de un alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo y de butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, de dietilo y de dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo y de estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y de fenetilo) y otros.

Todas esas sales ácidas y sales básicas pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables en el ámbito de la invención, y todas las sales ácidas y básicas son consideradas equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para los fines de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, mediante una cromatografía y/o una cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante una reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los compuestos estereoquímicamente puros también pueden prepararse mediante el uso de materiales de partida quirales o mediante el empleo de técnicas de resolución salina. También, algunos de los compuestos de sililo tricíclicos condensados pueden ser atropisómeros (por ejemplo, los biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse también directamente mediante el uso de técnicas cromatográficas quirales.

También es posible que los compuestos de sililo tricíclicos condensados puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están englobadas en el ámbito de la invención. Por ejemplo, todas las formas cetoenólicas y de iminoenamina de los compuestos están incluidas en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, los isómeros geométricos, los isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales de los compuestos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotámeras, los atropisómeros y las formas diastereoméricas, están contemplados en el ámbito de esta invención. Si un compuesto de sililo tricíclico condensado incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como las mezclas, están englobadas en el ámbito de la invención.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se ha definido por la IUPAC 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal",

"solvato", "éster" y similares, pretende aplicarse por igual a la sal, al solvato y al éster de los enantiómeros, de los estereoisómeros, de los rotámeros, de los tautómeros, de los isómeros de posición o de los racematos de los compuestos inventivos.

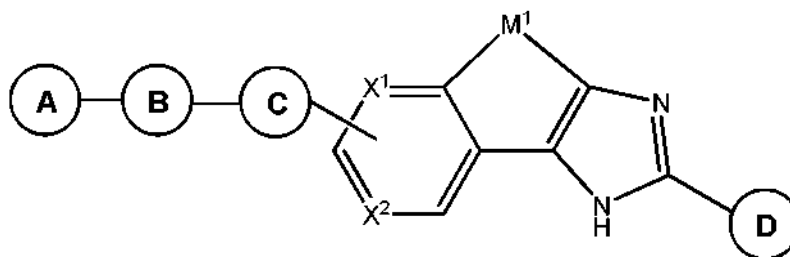
- 5 En los compuestos de Fórmula (I), los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos puede estar artificialmente enriquecido en un isótopo en particular que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la Fórmula genérica I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno
- 10 (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo predominante del hidrógeno que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar unas ciertas ventajas terapéuticas, tales como un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de las necesidades de dosis, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos de Fórmula (I) enriquecidos isotópicamente pueden prepararse sin una excesiva experimentación mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y en los Ejemplos del presente documento mediante el uso de los apropiados reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente. En una forma de realización, un compuesto de Fórmula (I) tiene uno o más de sus átomos de hidrógeno sustituidos por deuterio.

- 20 Las formas polimorfas de los compuestos de sililo tricíclicos condensados, y las sales de los compuestos de sililo tricíclicos condensados, pretenden estar incluidas en la presente invención.

A continuación se usan las siguientes abreviaturas y tienen los siguientes significados: Ac es acilo; AcOH es ácido acético; $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ es eterato de trifluoruro de boro; BOC o Boc es *tert*-butiloxycarbonilo; Boc_2O es anhídrido de Boc; Boc-Pro-OH es prolina protegida por Boc; L-Boc-Val-OH es L-valina protegida por Boc; n-BuLi es n-butil-litio; dba es dibencilidenacetona; DCM es diclorometano; DIPEA es diisopropiletilamina; DME es dimetoxietano; DMF es *N,N*-dimetilformamida; dppf es difenilfosfinoferroceno; DMSO es dimetilsulfóxido; EtOAc es acetato de etilo; Et_2O es éter dietílico; Et_3N es trietilamina; HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ es acetato de mercurio; HPLC es cromatografía líquida de alta resolución; HRMS es espectrometría de masas de alta resolución; KOAc es acetato de potasio; el reactivo de Lawesson es 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro; LCMS es cromatografía líquida / espectrometría de masas; LRMS es espectrometría de masas de baja resolución; mCPBA es ácido m-cloroperbenzoico; MeOH es metanol; MTBE es *tert*-butilmetil éter; NBS es N-bromosuccinimida; NH_4OAc es acetato de amonio; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ es tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0); $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II); $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ es el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloro paladio (II) con diclorometano; pinacol $_2\text{B}_2$ es bis(pinacolato) diboro; PPTS es p-toluenosulfonato de piridinio; RPLC es cromatografía líquida en fase inversa; SEM-Cl es cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo; TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio; TBAI es yoduro de tetrabutilamonio; TBDMSCl es cloruro de *tert*-butildimetilsililo; TFA es ácido trifluoroacético; THF es tetrahidrofurano; TLC es cromatografía en capa fina; XPhos es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; y Z-Pro-OH es *N*-benciloxycarbonil-L-prolina.

40 Los compuestos de Fórmula (I)

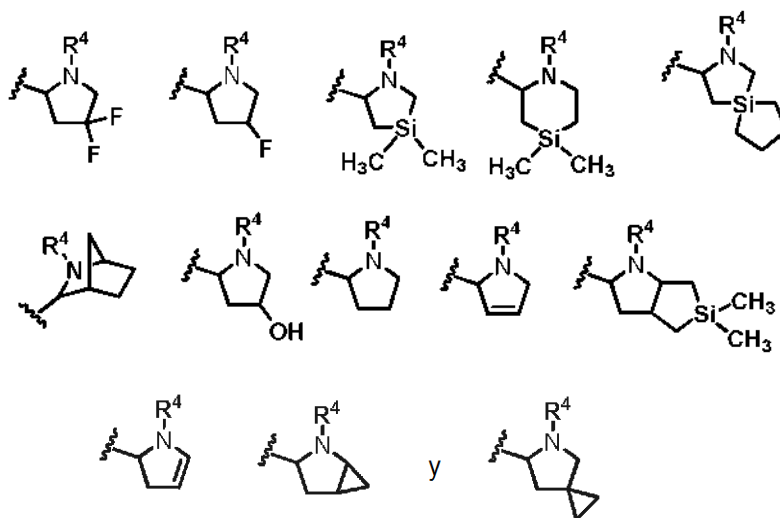
La presente invención proporciona compuestos de sililo tricíclicos condensados de Fórmula (I):



(I)

- 45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que A, B, C, D, M^1 , X^1 y X^2 se han definido anteriormente para los compuestos de Fórmula (I).

En una forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), A se elige de entre:

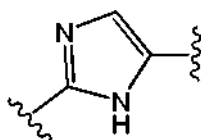


5

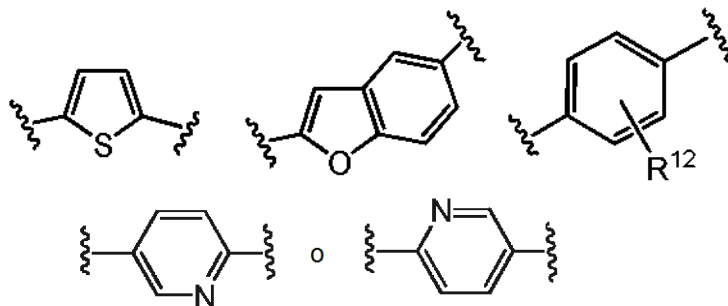
En una forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), B es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros.

En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), B es:

10



En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), C es

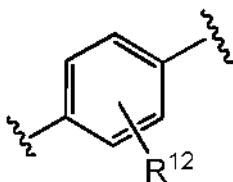


15

en las que R^{12} es un sustituyente anular individual seleccionado de entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -O-(alquilo C_1-C_6), -O-(hidroxialquilo C_1-C_6) y -O-(alquilenos C_1-C_6)-OC(O)-(alquilo C_1-C_6).

20

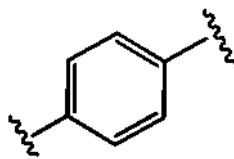
En una forma de realización adicional, para los compuestos de Fórmula (I), C es:



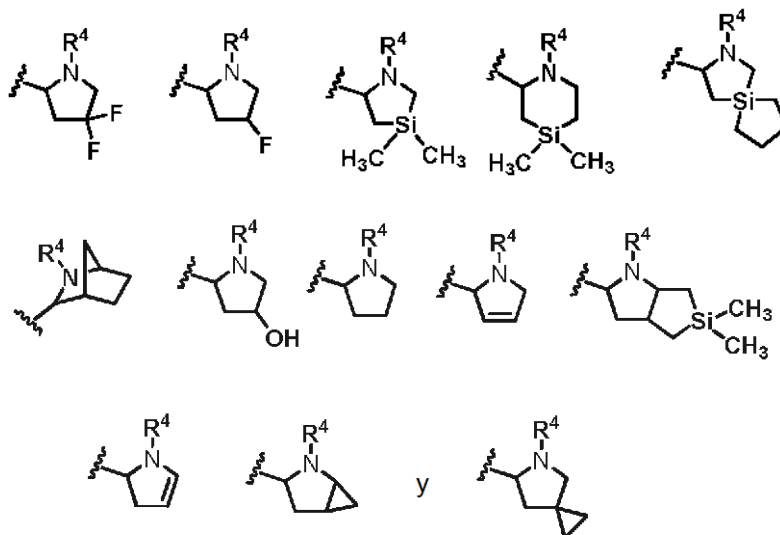
25

en la que R^{12} es un sustituyente anular opcional seleccionado de entre F, -OCH₃, piridilo, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OC(O)CH₃, ciclopropilo y tiofenilo.

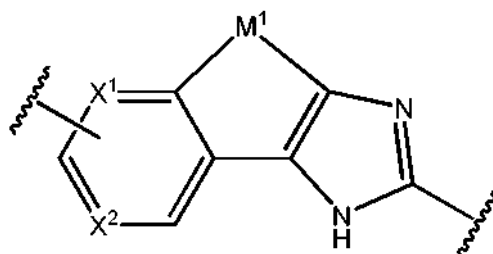
En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), C es:



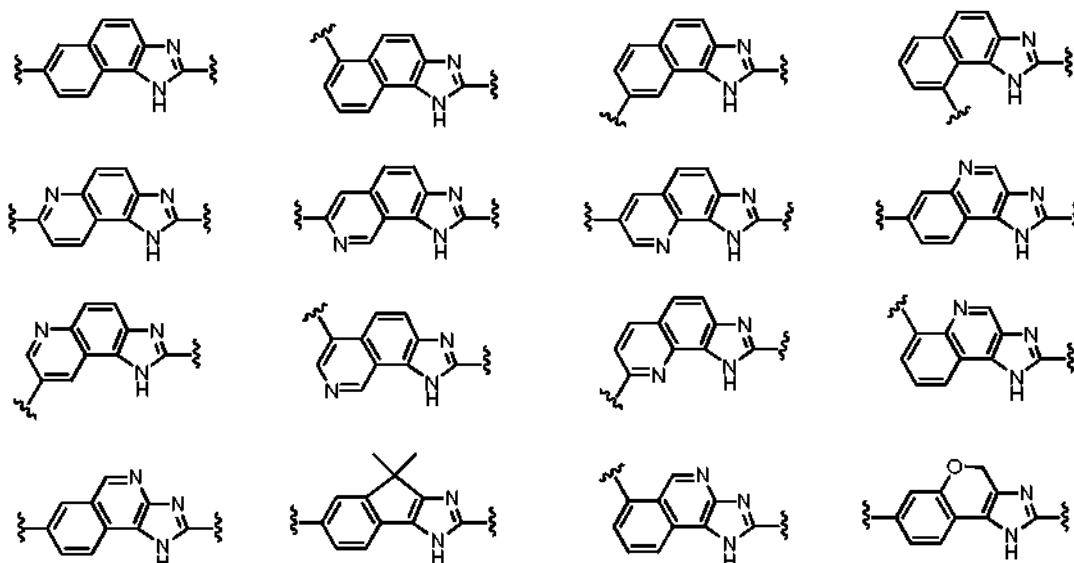
En una forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), D se elige de entre:

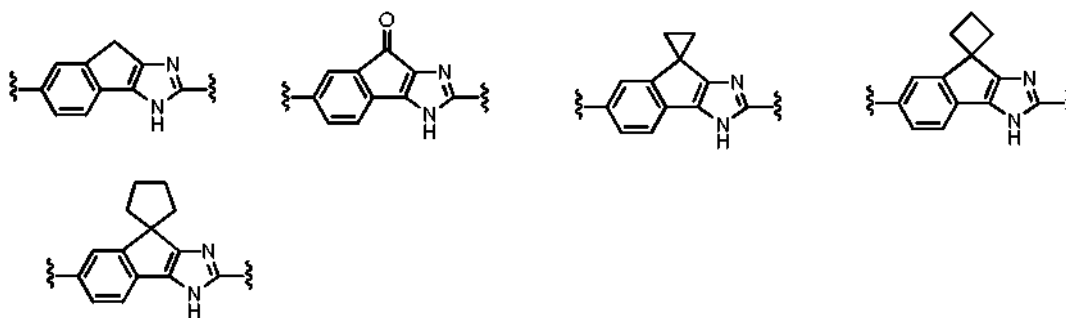


En una forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), el grupo:



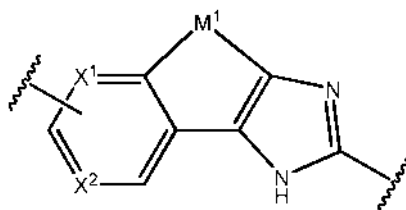
tiene la estructura:



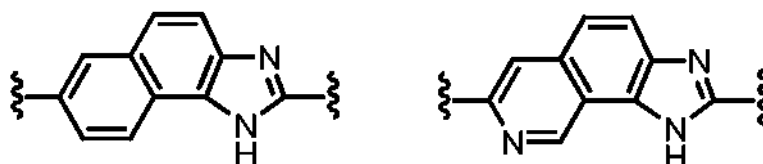


0

5 En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), el grupo:

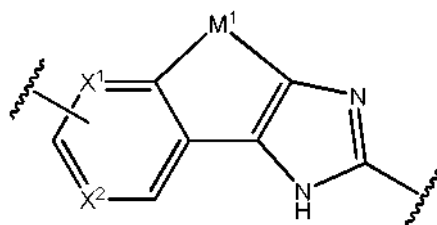


tiene la estructura:



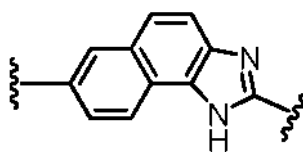
10

En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), el grupo:

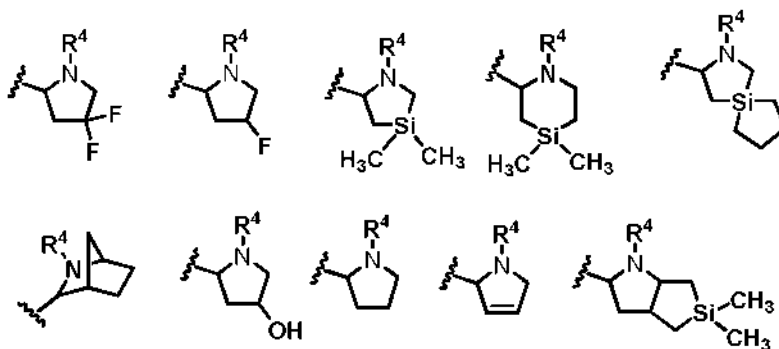


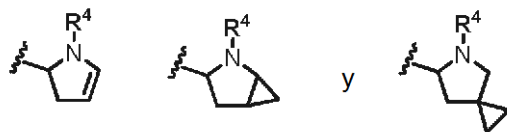
15

tiene la estructura:

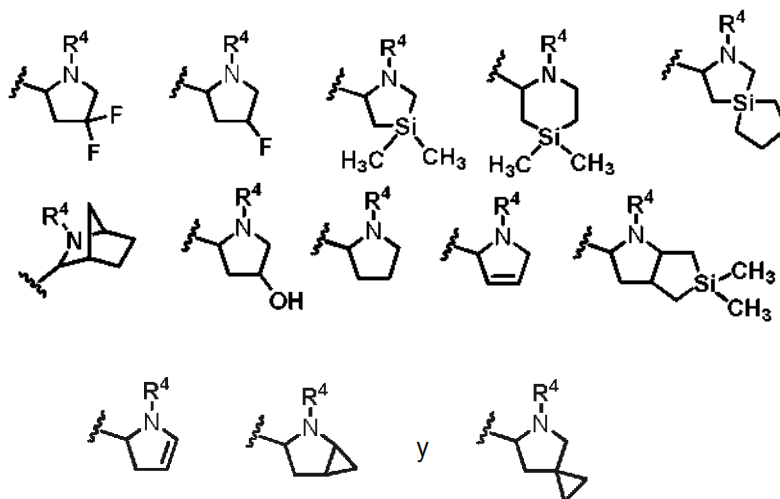


20 En una forma de realización, para los compuestos de Fórmula (I), A y D se eligen cada uno de independientemente de entre:



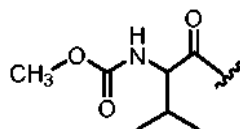


En una forma de realización adicional, para los compuestos de Fórmula (I), A y D se eligen cada uno de
5 independientemente de entre:



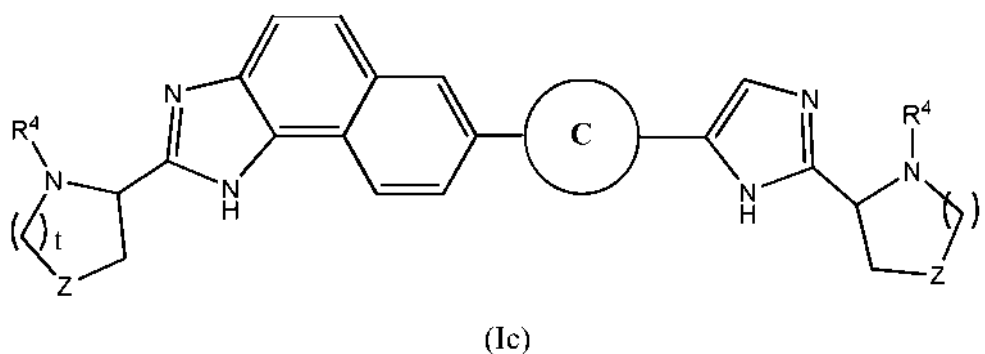
10

y cada aparición de R^4 es



15

En una forma de realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la fórmula (Ic):



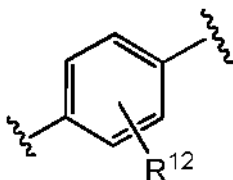
20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

C es fenileno, heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarileno bicíclico de 9 miembros, en los que
25 dicho grupo fenileno, dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros o dicho grupo heteroarileno
bicíclico de 9 miembros puede estar opcionalmente e independientemente sustituido con hasta dos grupos, que
pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 o 6
miembros, -O-(alquilo C_1-C_6), -O-(hidroxialquilo C_1-C_6) u -O-(alquilenilo C_1-C_6)-OC(O)-(alquilo C_1-C_6);
cada aparición de Z es independientemente -Si(R^x) $_2$ -, -C(R^y) $_2$ - o -S(O) $_2$ -, de forma que al menos una aparición de
Z es -Si(R^x) $_2$;
cada aparición de R^x es independientemente alquilo C_1-C_6 o dos grupos R^x que están unidos al mismo átomo de
30 Si, se combinan para formar un grupo -(CH $_2$) $_4$ - o -(CH $_2$) $_5$ -; y
cada aparición de R^y es independientemente H o F;

cada aparición de R^1 es independientemente alquilo C_1-C_6 ;
 cada aparición de R^4 es independientemente $-C(O)CH(R^7)NHC(O)OR^1$;
 cada aparición de R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , sililalquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; y cada aparición de t es independientemente 1 o 2.

5

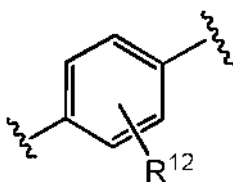
En una forma de realización, para los compuestos de Fórmula (Ic), C es:



10

y en la que R^{12} es un sustituyente anular individual seleccionado de entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-O-(\text{hidroxialquilo } C_1-C_6)$ y $-O-(\text{alquileno } C_1-C_6)-OC(O)-(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (Ic), C es:

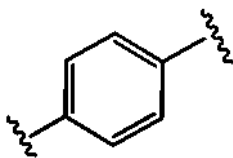


15

y en la que R^{12} es un sustituyente individual y opcional del anillo, seleccionado de entre F, $-OCH_3$, piridilo, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

20

En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (Ic), C es:



25

En otra forma de realización más, para los compuestos de Fórmula (Ic), cada aparición de t es 1.

En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (Ic), una aparición de Z es $-Si(R^x)_2-$ y la otra es $-C(R^y)_2-$.

30

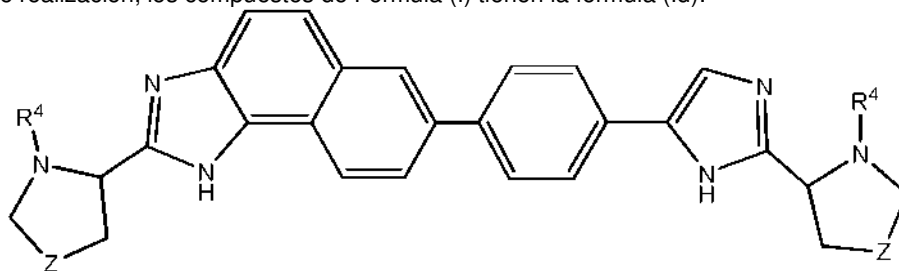
En otra forma de realización más, para los compuestos de Fórmula (Ic), cada aparición de Z es $-Si(R^x)_2-$.

En una forma de realización adicional, para los compuestos de Fórmula (Ic), cada aparición de Z es $-C(R^y)_2-$.

En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (Ic), una aparición de Z es $-Si(CH_3)_2-$ y la otra es $-C(R^y)_2-$.

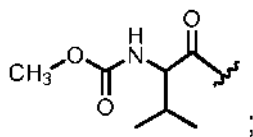
35

En una forma de realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la fórmula (Id):



(Id)

en la que cada aparición de R^4 es:



cada aparición de Z es independientemente $-\text{Si}(\text{R}^x)_2-$ o $-\text{C}(\text{R}^y)_2-$;

- 5 cada aparición de R^x es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o dos grupos R^x que están unidos al mismo átomo de Si, se combinan para formar un grupo $-(\text{CH}_2)_4-$ o $-(\text{CH}_2)_5-$; y
cada aparición de R^y es independientemente H o F, de forma que al menos una aparición de Z es $-\text{Si}(\text{R}^x)_2-$.

- 10 En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (Id), una aparición de Z es $-\text{Si}(\text{R}^x)_2-$ y la otra es $-\text{C}(\text{R}^y)_2-$.

En otra forma de realización, para los compuestos de Fórmula (Id), cada aparición de Z es $-\text{Si}(\text{R}^x)_2-$.

- 15 En otra forma de realización más, para los compuestos de Fórmula (Id), una aparición de Z es $-\text{CF}_2-$.

En otra forma de realización más, para los compuestos de Fórmula (Id), una aparición de Z es $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$ y la otra es $-\text{CF}_2-$.

- 20 En una forma de realización, las variables A, B, C, D, M^1 , X^1 y X^2 en los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente entre sí.

En otra forma de realización, un compuesto de Fórmula (I) está en una forma sustancialmente pura. Otras formas de realización de la presente invención incluyen las siguientes:

- 25 (a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
(b) La composición farmacéutica de (a), que comprende un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos contra el VHC, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.
30 (c) La composición farmacéutica de (b), en la que el agente antivírico contra el VHC es un antivírico seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VHC e inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC.
(d) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de Fórmula (I) y (ii) un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos contra el VHC, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos; en la que el compuesto de Fórmula (I) y el segundo agente terapéutico se emplean cada uno en
35 una cantidad que hace que la combinación sea eficaz para la inhibición de la replicación del VHC, o para el tratamiento de una infección por el VHC y/o para la reducción de la probabilidad o de la gravedad de los síntomas de una infección por el VHC.
(e) La combinación de (d), en la que el agente antivírico contra el VHC es un agente antivírico seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VHC e inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC.
40 (f) Una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para su uso en la inhibición de la replicación del VHC en un sujeto en necesidad del mismo.
(g) Una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una infección por el VHC y/o en la reducción de la probabilidad o de la gravedad de los síntomas de una infección por el VHC en un sujeto en necesidad del mismo
45 (h) El uso de (g), en el que el compuesto de Fórmula (I) se administra junto con una cantidad eficaz de al menos un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos contra el VHC, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.
(i) El uso de (h), en el que el agente antivírico contra el VHC es un agente antivírico seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VHC e inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC.
50 (j) La composición farmacéutica de (a), de (b) o de (c) o la combinación de (d) o de (e) para su uso en la inhibición de la replicación del VHC en un sujeto en necesidad de la misma.
(k) La composición farmacéutica de (a), de (b) o de (c) o la combinación de (d) o de (e) para su uso en el tratamiento de una infección por el VHC y/o en la reducción de la probabilidad o de la gravedad de los síntomas de una infección por el VHC en un sujeto en necesidad de la misma.

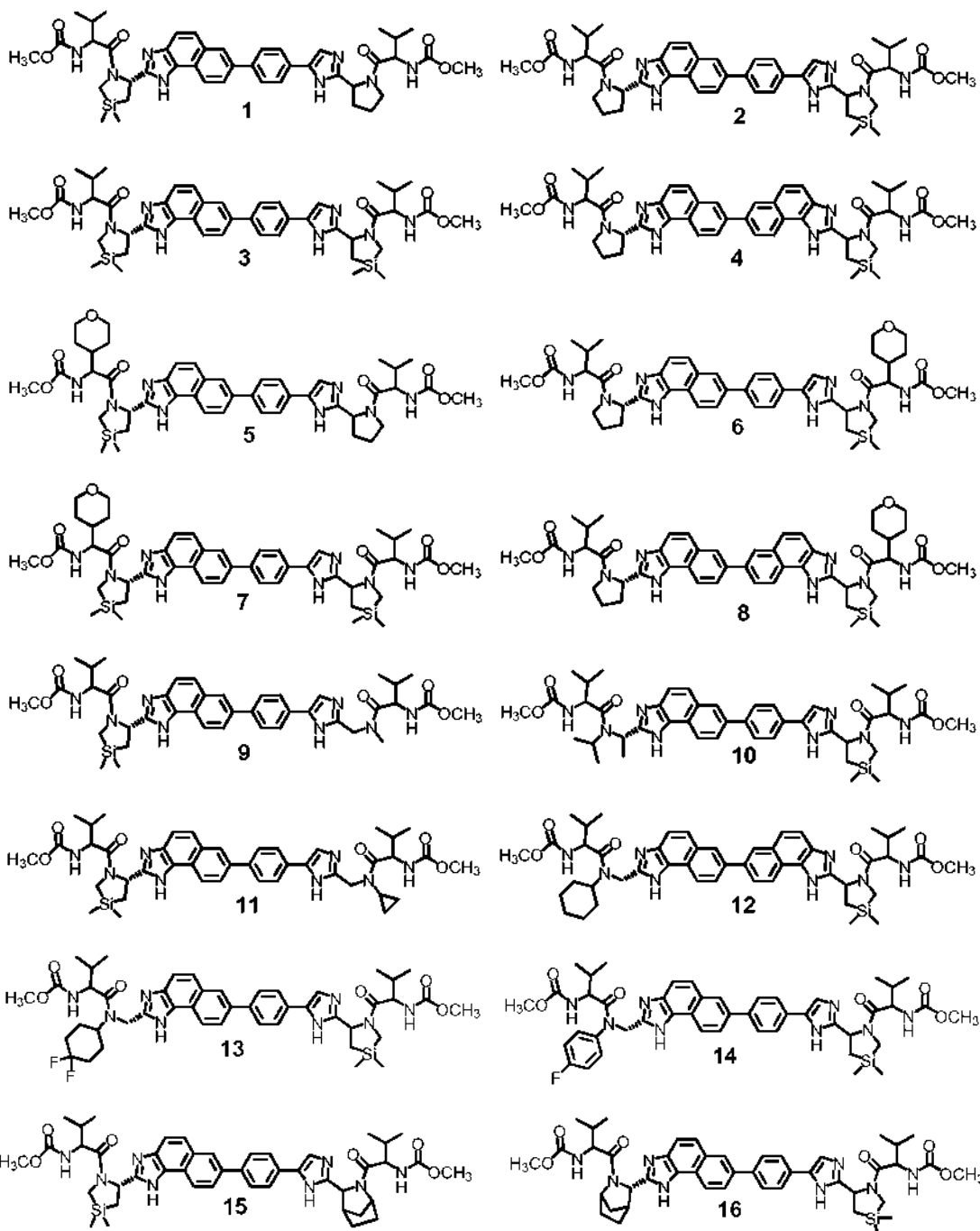
- 55 La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención para el uso (i) en, (ii) como un medicamento para, o (iii) en la preparación de un medicamento para: (a) la inhibición de la replicación del VHC o (b) el tratamiento de una infección por el VHC y/o la reducción de la probabilidad o de la gravedad de los síntomas de una infección por el VHC. En estos usos, los compuestos de la presente invención pueden emplearse opcionalmente
60 junto con uno o más segundos agentes terapéuticos seleccionados de entre agentes antivíricos contra el VHC, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores.

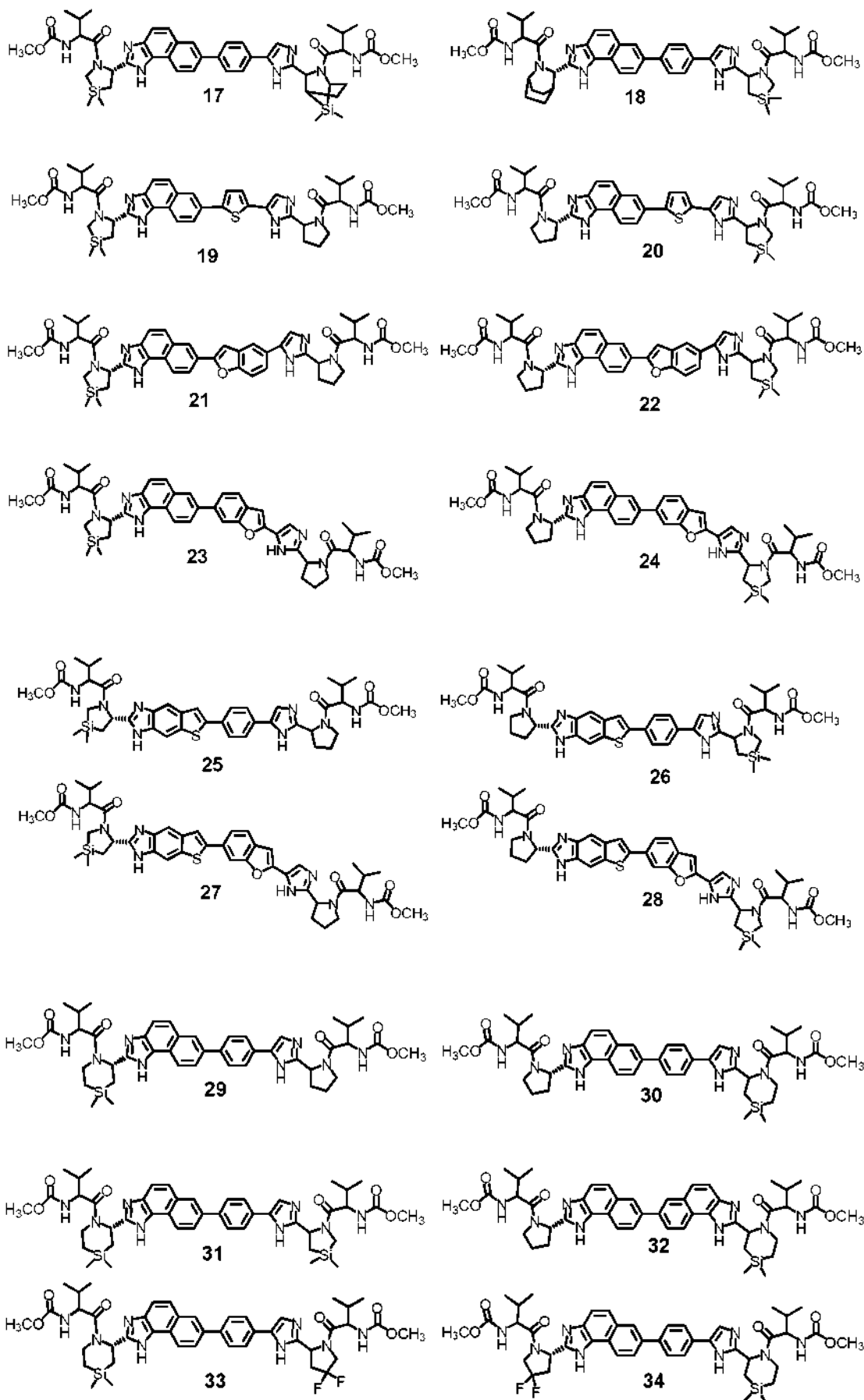
Algunas formas de realización de la invención adicionales incluyen las composiciones farmacéuticas, las

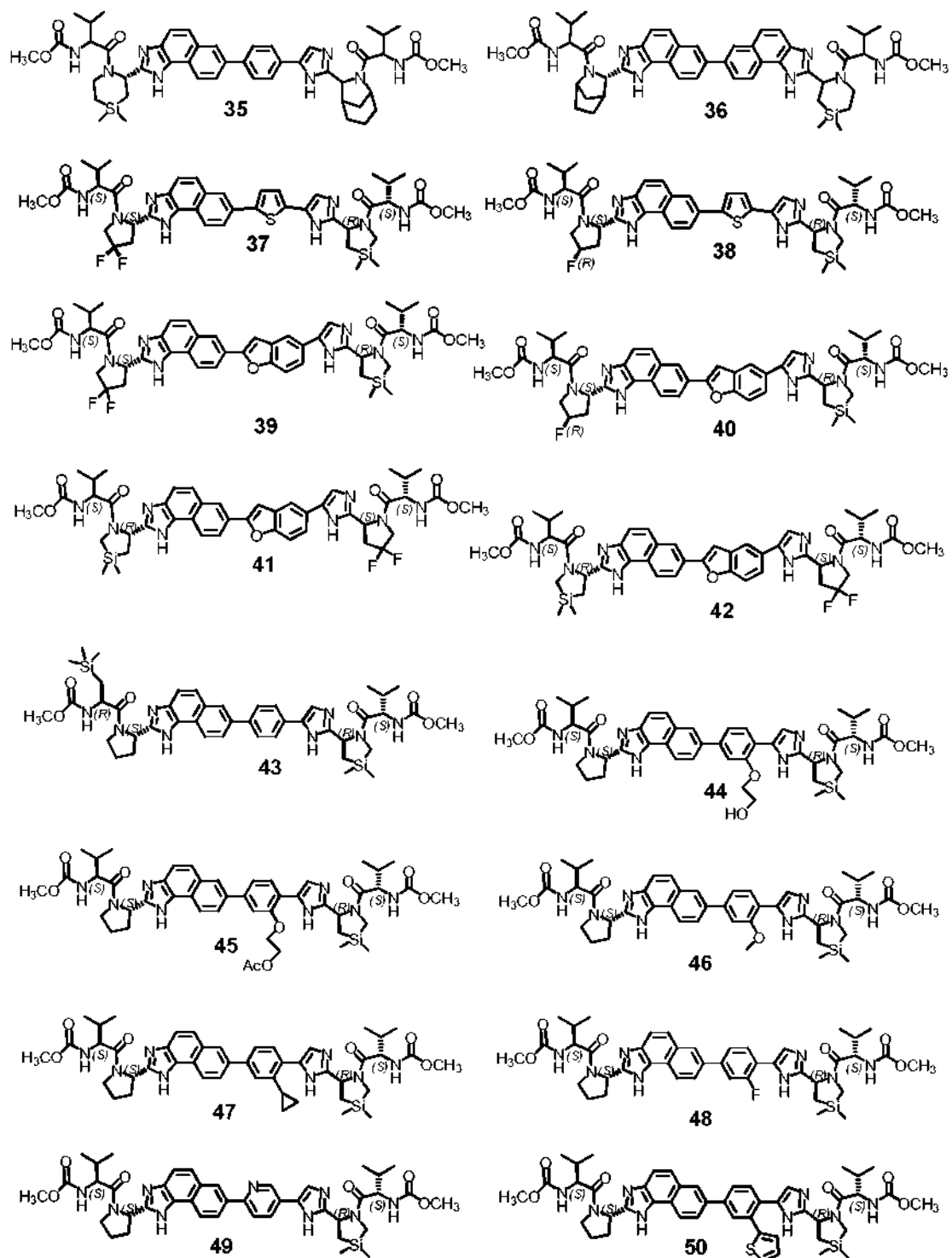
combinaciones y los métodos establecidos en (a) - (k) anteriores y los usos establecidos en el párrafo anterior, en los que el compuesto de la presente invención empleado en los mismos es un compuesto de una de las formas de realización, los aspectos, las clases, las subclases o las características de los compuestos descritos anteriormente. En todas estas formas de realización, el compuesto puede usarse opcionalmente en forma de una sal o de un hidrato farmacéuticamente aceptable según sea apropiado.

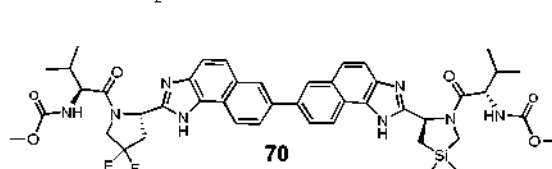
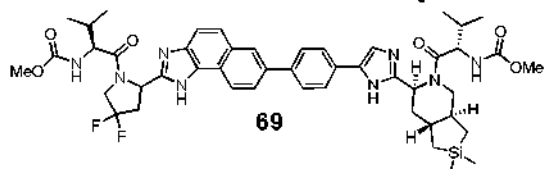
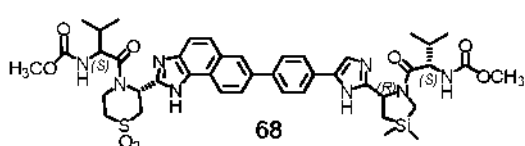
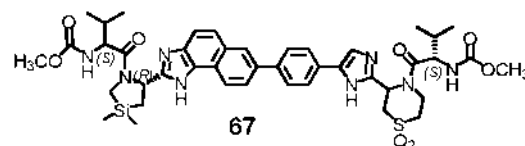
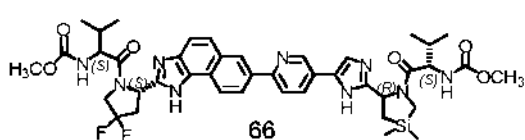
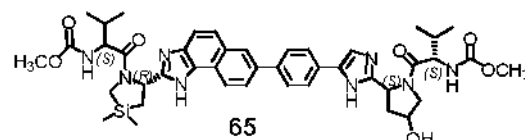
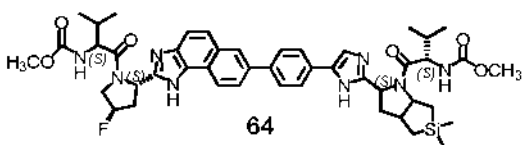
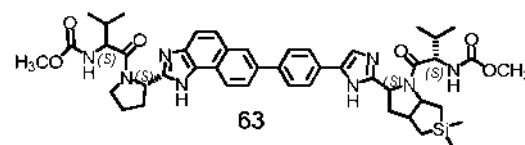
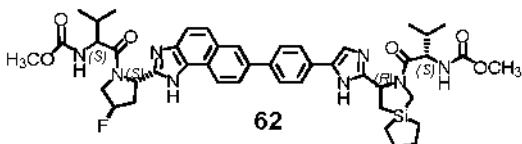
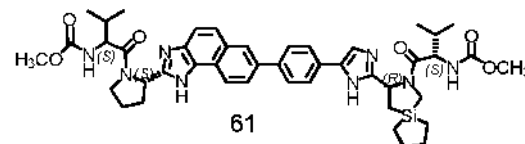
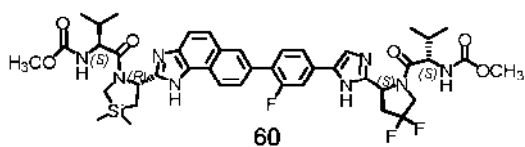
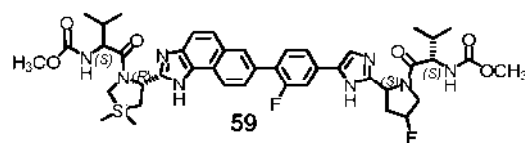
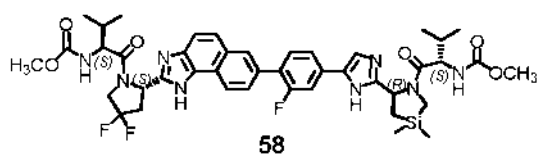
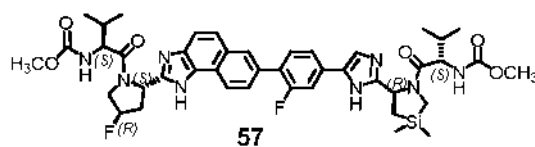
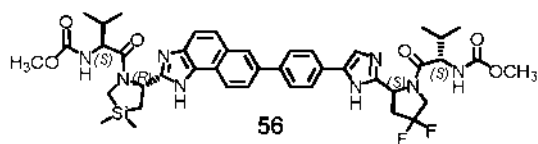
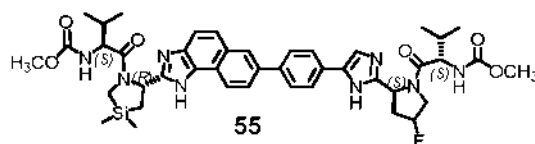
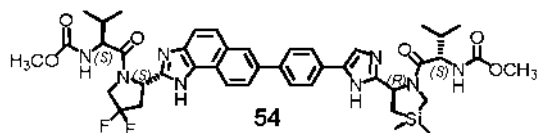
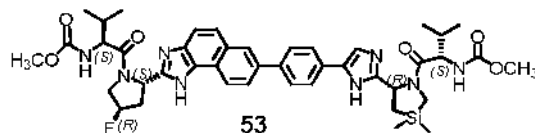
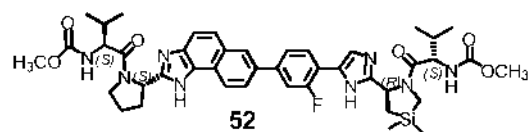
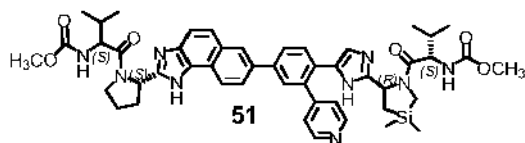
Adicionalmente se entiende que las formas de realización de las composiciones y los usos proporcionados como (a) hasta (k) anteriores se entiende que incluyen todas las formas de realización de los compuestos, incluyendo las formas de realización resultantes de las combinaciones de las formas de realización.

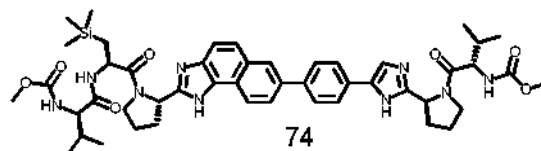
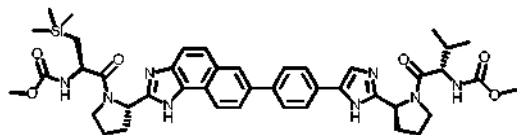
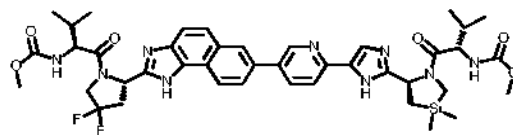
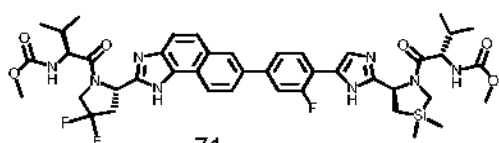
Algunos ejemplos no limitantes de los compuestos de Fórmula (I) incluyen los compuestos **1** - **106**, según se establece a continuación. Los compuestos **1**, **2**, **15**, **16**, **20**, **42**, **44** - **51**, **53** - **58**, **60**, **61**, **65** - **67**, **70** - **74**, **76** - **81**, **83** - **97** y **99** - **106** se elaboraron mediante el uso de los métodos descritos en los Esquemas y los Ejemplos del presente documento. Los compuestos **3** - **14**, **17** - **19**, **21** - **41**, **43**, **52**, **59**, **62** - **64**, **68**, **75**, **82** y **98** pueden elaborarse mediante el uso de los métodos descritos en los Esquemas y en los Ejemplos del presente documento.



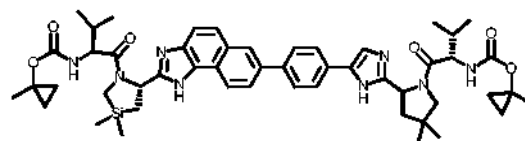
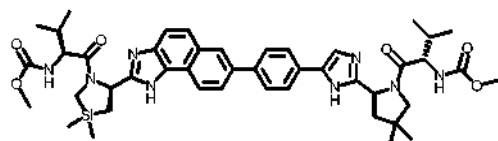
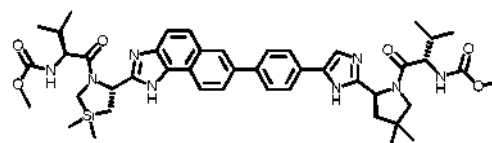
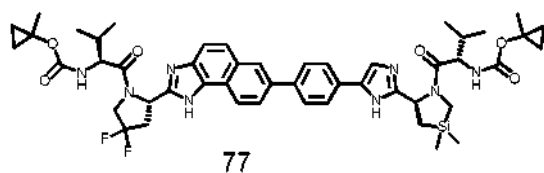
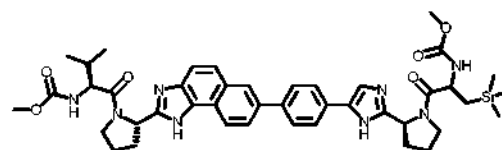
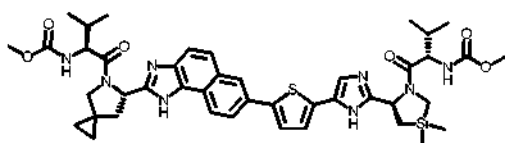




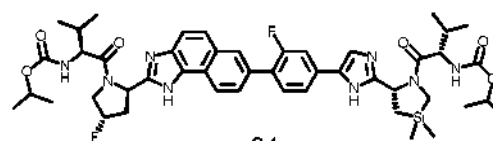
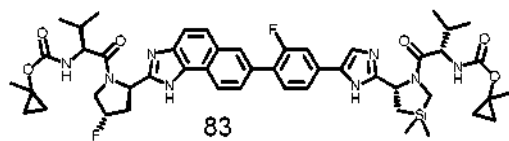
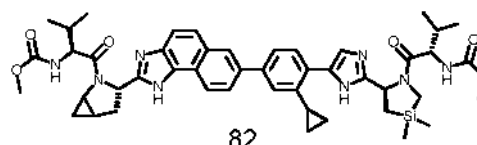
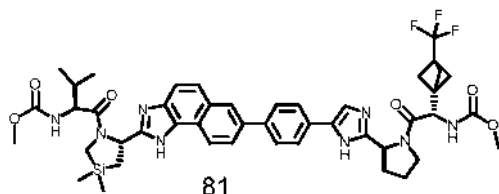


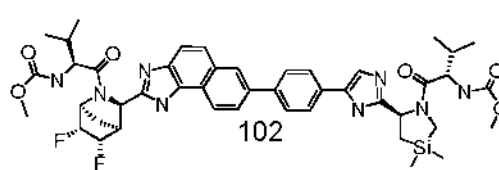
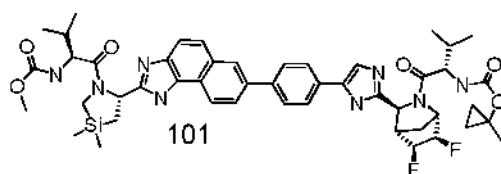
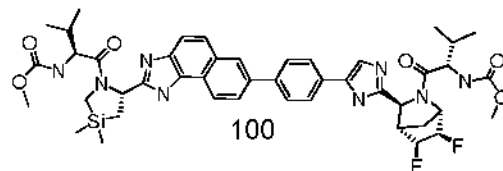
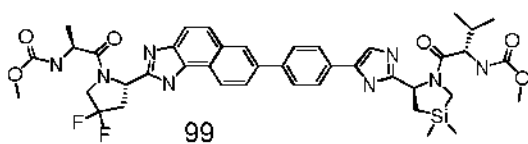
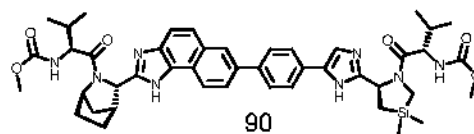
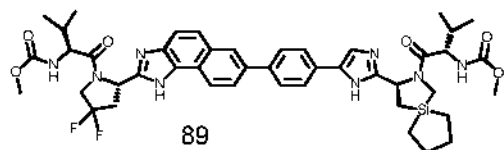
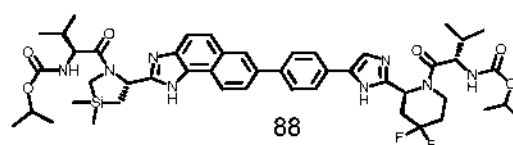
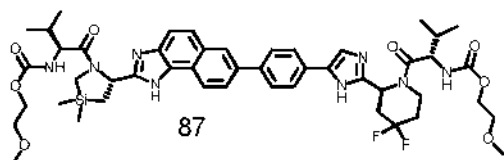
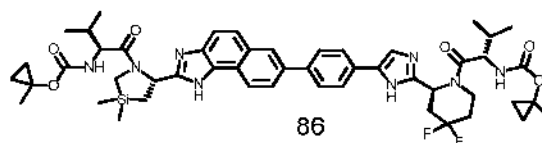
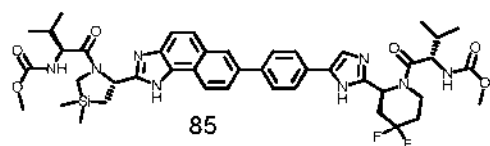
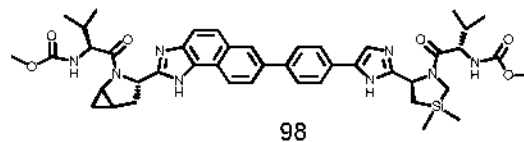
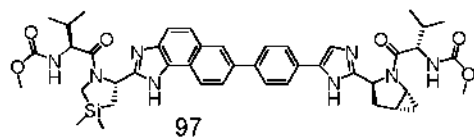
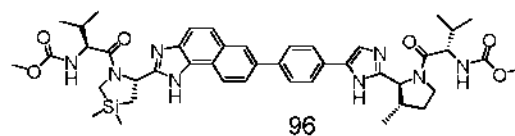
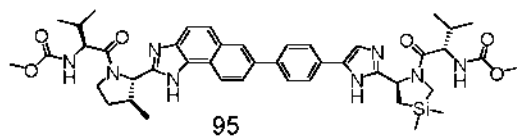
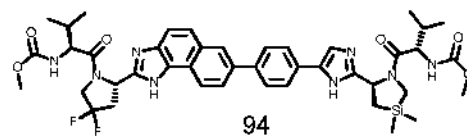
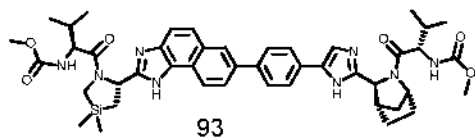
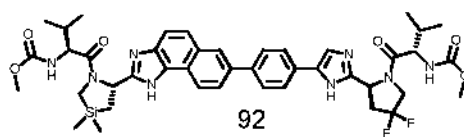
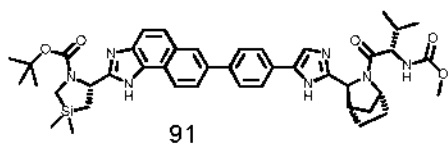


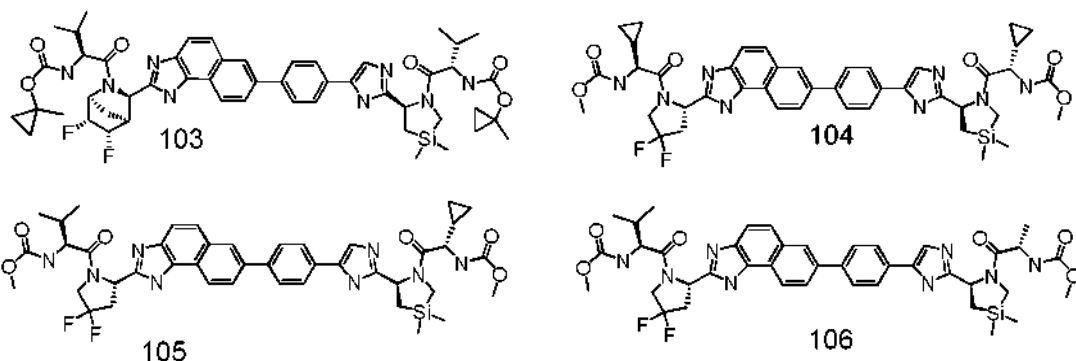
5



10







5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

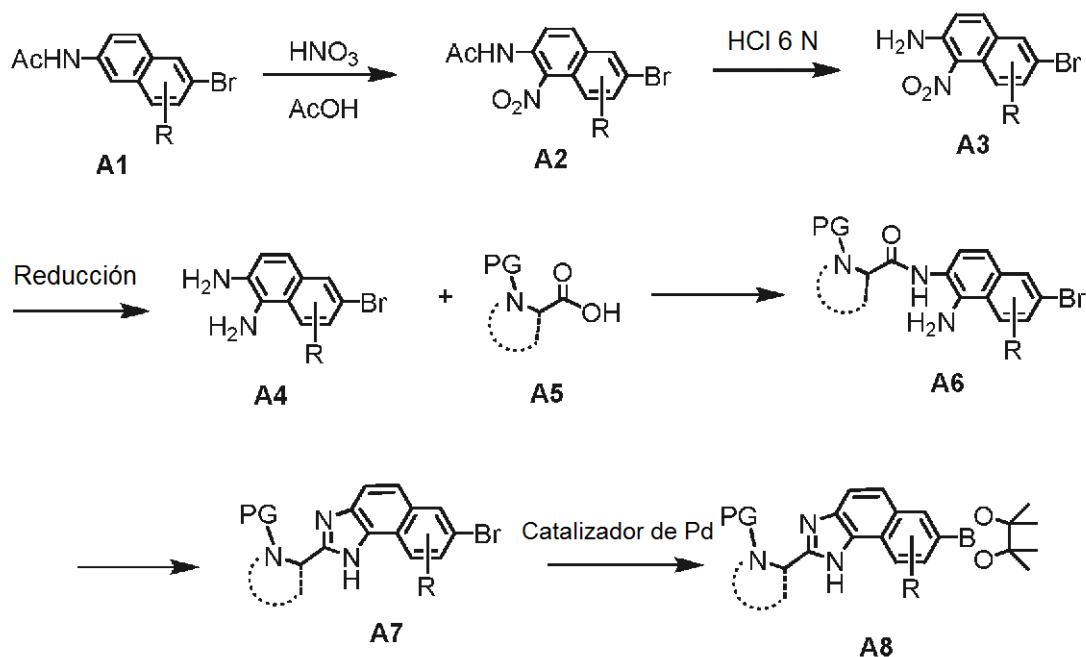
Métodos para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I)

10 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida conocidos o son fácilmente preparados siguiendo los métodos conocidos por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Algunos métodos útiles para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I) se establecen en los siguientes Ejemplos y están generalizados en los Esquemas 1 - 8, a continuación. Las rutas sintéticas alternativas y las estructuras análogas serán evidentes para los expertos en la materia de síntesis orgánica. Se contemplan todos los estereoisómeros y las formas tautómeras de los compuestos.

15 Hay disponibles materiales de partida de intermedios disponibles comercialmente usados para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) que contienen sistemas anulares tricíclicos tricíclicos condensados intactos. Estos materiales de partida de intermedios están disponibles en proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y Acros Organics Co. (Fair Lawn, NJ). Dichos materiales de partida y compuestos intermedios se usan
 20 según se reciben. Cuando dichas fracciones tricíclicas condensadas no están disponibles comercialmente, pueden prepararse mediante el uso de métodos bien conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Dichos métodos sintéticos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Kricka et al., J. Chem. Soc. Pekin Trans I, 859 - 863 (1973); en Kricka et al., Chem. Rew., 74, 101 - 123, (1974); en Kurfuerst et al., Coll. Czech. Chem. Comm., 54, 1705 - 1715, (1989); en Saroja et al., J. Org. Chem. 69, 987 - 990, (2004); en Fanta et al., Synth. 9 - 21, (1974), en la
 25 Publicación de Patente de Estados Unidos nº US2005038037; y en la Publicación Internacional Nº WO2004039859.

El Esquema 1 muestra un método útil para la elaboración de los compuestos de naftil imidazol de fórmula **A7** y **A8**, que son intermedios útiles para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I).

Esquema 1

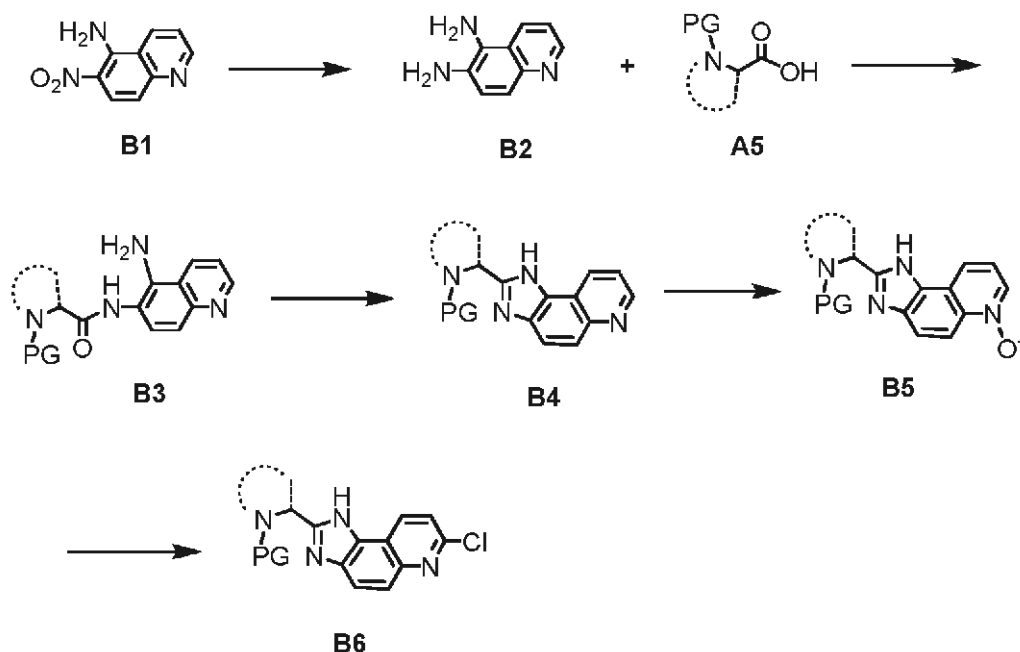


La nitración de la bromonaftil acetamida **A1** proporciona el análogo nitro **A2** (J. Am. Chem. Soc, 73: 4 297 (1997)).

La eliminación del grupo acetilo en condiciones ácidas seguida de la reducción del grupo nitro debería proporcionar el diaminonaftaleno **A4**. El acoplamiento de la anilina con un α -aminoácido **A5** cíclico o acíclico *N*-protégido proporciona una amida de fórmula **A6**, que tras un calentamiento en ácido acético ciclará para proporcionar el bormonaftilimidazol tricíclico **A7**. El bromuro podría ser convertido en un boronato **A8** con un catalizador de paladio.

El Esquema 2 muestra un método útil para la elaboración de los compuestos de quinolinaimidazol de fórmula **B6**, que son intermedios útiles para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I).

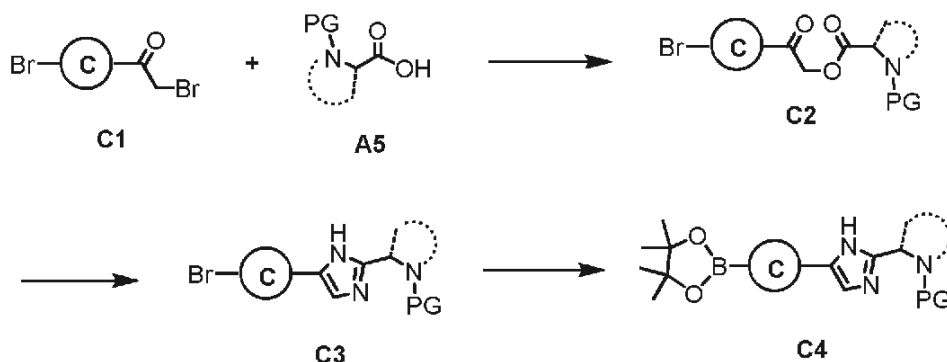
Esquema 2



La aminonitroquinolina **B1** disponible comercialmente puede reducirse a una diaminoquinolina **B2**, que después es acoplada a un α -aminoácido **A5** cíclico o acíclico *N*-protegido para proporcionar la amida **B3**. Después puede ciclarse a un quinolinimidazol **B4** en condiciones ácidas. El *N*-óxido **B5** puede obtenerse entonces con ácido *m*-cloroperbenzoico. Tras el tratamiento con oxiclورو de fósforo, **B5** debería proporcionar la deseada cloroquinolina **B6**, que puede usarse en reacciones de acoplamiento de Suzuki.

El Esquema 3 muestra un método útil para la elaboración de los compuestos de ácido borónico de fórmula **C4**, que son intermediarios útiles para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I), en la que "C" es un heteroarilo monocíclico de entre 5 y 6 miembros (ejemplos: tiofeno o piridina).

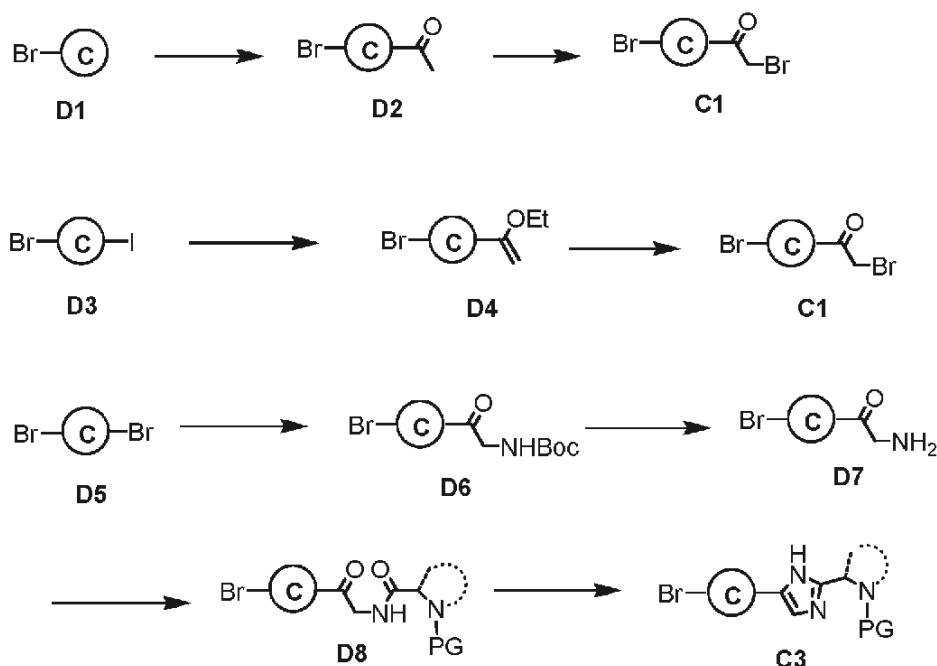
Esquema 3



El compañero de acoplamiento de Suzuki **C3** o **C4** puede prepararse a partir de un compuesto de bromoacetil heteroarilo disponible comercialmente de fórmula **C1** (Esquema 3). Cuando se trata con un aminoácido *N*-protegido (PG-AA-OH) en presencia de una base de amina, por ejemplo, DIPEA, se forma un cetoéster **C2**. Si se calienta junto con acetato de amonio, el cetoéster se convierte en el deseado derivado de imidazol **C3**. Después el bromuro puede ser convertido en un boronato **C4** con una reacción catalizada por paladio.

El Esquema 4 muestra métodos útiles para la elaboración de los compuestos de fórmula **C1** y **C3**, que son intermediarios útiles para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I), en los que la variable C es distinta a un enlace y B es un anillo de imidazol.

Esquema 4



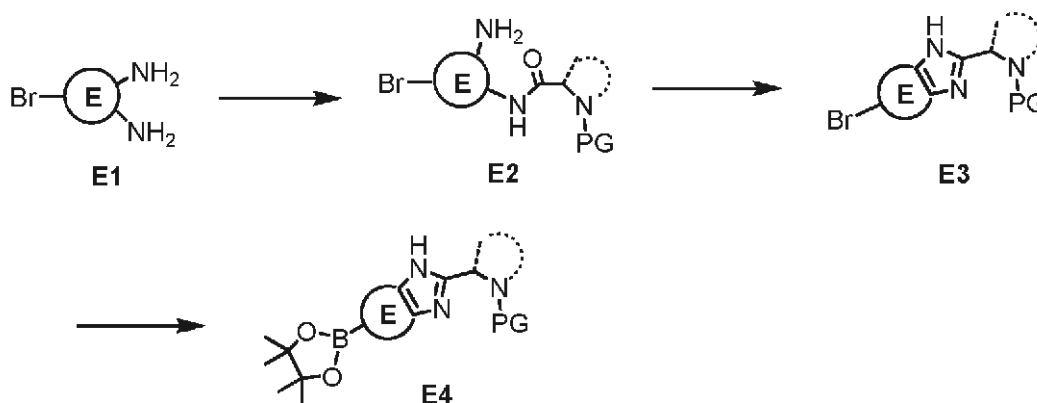
Quando el heteroarilo bromoacetilo **C1** no está disponible comercialmente, se puede preparar llevando a cabo una acilación de Friedel-Crafts sobre un bromuro de heteroarilo de fórmula **D1** mediante el uso de métodos bien conocidos (por ejemplo, los descritos en Kricka et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 859 - 863 (1973), y en Kricka et al., Chem. Rev., 74, 101 - 123, (1974)) para proporcionar los productos acilados de fórmula **D2**. Un compuesto de fórmula **D2** puede bromarse después mediante el uso de bromo, por ejemplo, para proporcionar los compuestos de fórmula **C1**.

Por otro lado, los anillos heteroaromáticos de bromo-yodo sustituidos **D3** pueden experimentar un acoplamiento de Stille con (α -etoxivinil) tributilestanano en presencia de un catalizador de paladio mediante el uso de los métodos que incluyen, pero no se limita a, los descritos en Choshi et al., J. Org. Chem., 62: 2535 - 2543 (1997) y en Scott et al., J. Am. Chem. Soc., 106: 4630 (1984)), para proporcionar el intermedio de etil-vinil éter **D4**. El tratamiento de **D4** con N-bromosuccinimida proporciona el deseado intermedio de bromoacetilo **C1**, que puede ser después elaborado hacia los intermedios avanzados **C3** o **C4** para un acoplamiento de Suzuki.

Alternativamente, un dibromuro heteroaromático de fórmula **D5** puede ser litiado mediante el uso de n-butil-litio y después inactivado con N-Boc-glicina Weinreb amida para proporcionar un compuesto de β -cetoamino protegido por Boc de fórmula **D6**. La eliminación del grupo Boc mediante el uso de TFA, por ejemplo, proporciona un compuesto de amina de fórmula **D7**, que después puede ser acoplado con un aminoácido N-prottegido mediante el uso de los típicos reactivos formadores de enlaces amida tales como HATU, para proporcionar un compuesto de cetoamida de fórmula **D8**. Tras un calentamiento en presencia de acetato de amonio, el compuesto **D8** puede ser ciclado al análogo de imidazol de fórmula **C3**.

El Esquema 5 muestra un método útil para la elaboración de los compuestos de ácido borónico de fórmula **E4**, que son intermedios útiles para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I).

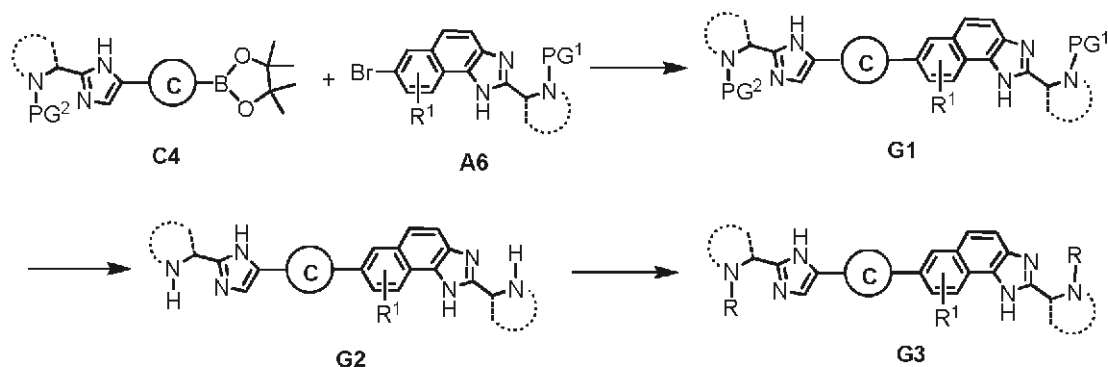
Esquema 5



Una diamina heteroaromática **E1** podría ser convertida en un imidazol bicíclico **E3** mediante el uso del procedimiento de acoplamiento-ciclación en dos etapas descrito, por ejemplo, en el Esquema 3. Después puede obtenerse fácilmente el correspondiente **E4** a partir del bromuro **E3** a través de una química bien conocida. Tanto **E3** como **E4** pueden usarse como compañeros de acoplamiento intermedios en un proceso de acoplamiento de Suzuki para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

El Esquema 6 muestra métodos útiles para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I) a través de un proceso de acoplamiento de Suzuki.

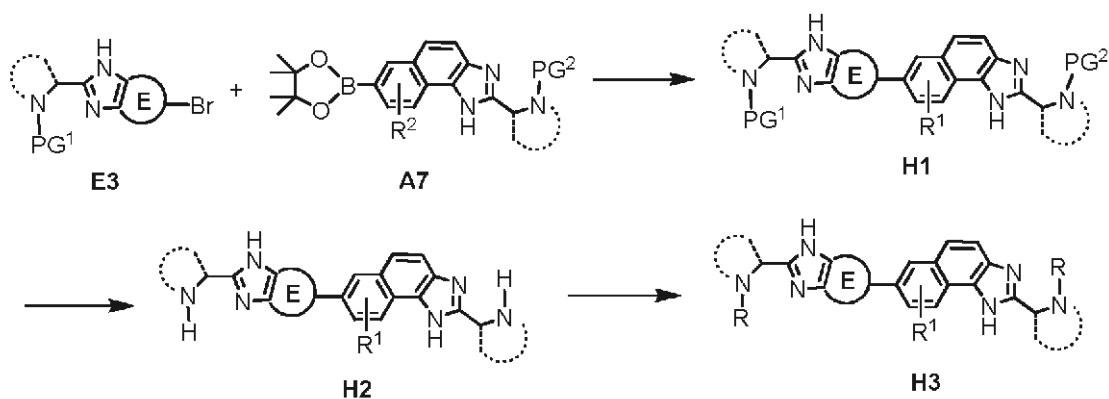
Esquema 6



Un acoplamiento de Suzuki entre el boronato de imidazol protegido **C4** (o ácido borónico, no mostrado) y el bromuro tricíclico de biarilo condensado **A6** mediante el uso de, por ejemplo, los métodos descritos en Angew Chem. Int. Ed. Engl., 40, 4544 (2001), proporciona los compuestos de fórmula **G1**. Los compuestos de fórmula **G1** pueden usarse después para proporcionar los compuestos de fórmula **G2** mediante la eliminación de los grupos protectores de nitrógeno de **G1**. Puede añadirse una protección apropiada del grupo R a los grupos amino desprotegidos de **G2** mediante el uso de reacciones que incluyen, pero no se limitan a, una acilación (con un cloruro de acilo o un reactivo de acoplamiento de aminoácido tal como HATU o HOBt / EDCI), una sulfonilación (con un cloruro de sulfonilo) o una alquilación (con un haluro de alquilo o una aminación reductora) para proporcionar los deseados compuestos de Fórmula (I).

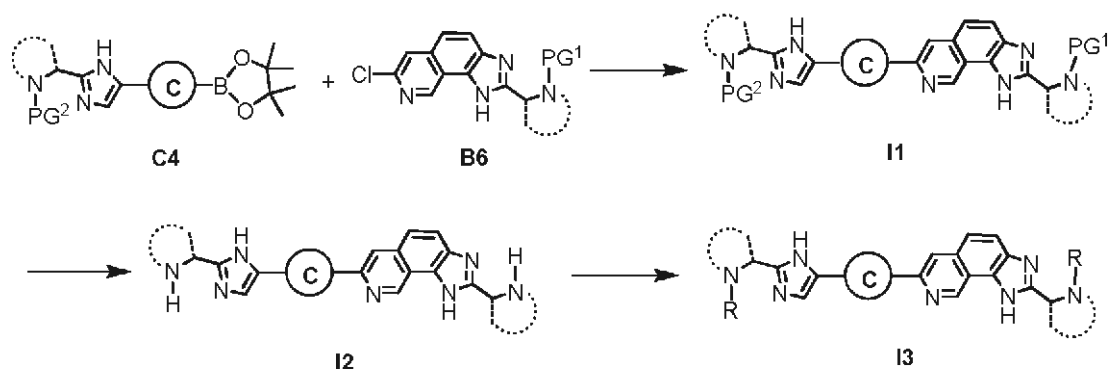
El Esquema 7 muestra métodos alternativos útiles para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I) a través de un proceso de acoplamiento de Suzuki.

Esquema 7



De forma análoga, un bromuro bicíclico de fórmula **E3** y un boronato tricíclico condensado de fórmula **A7** pueden unirse mediante el uso de los métodos descritos en el anterior Esquema 6, para proporcionar los intermedios acoplados de fórmula **H1**. Los compuestos de fórmula **H1** pueden ser después elaborados adicionalmente mediante el uso de, por ejemplo, los métodos descritos en el Esquema 6 anterior, para proporcionar los compuestos de Fórmula (I), en la que C es un enlace y B es un grupo heteroarileno bicíclico.

Esquema 8



Un boronato de fórmula **C4** y el cloroquinolinimidazol de fórmula **B6** pueden acoplarse en unas condiciones de acoplamiento de Suzuki similares a los métodos descritos anteriormente, para proporcionar los productos de fórmula **I1**, que puede ser transformados en los objetivos finales de fórmula **I3**, mediante el uso de métodos bien conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica, incluyendo los descritos en el anterior Esquema 6.

En algunos de los compuestos de sililo tricíclicos condensados contemplados en los Esquemas 1 - 8, los aminoácidos (tales como, pero no se limitan a prolina, 4,4-difluoroprolina, ácido (S)-2-piperidin carboxílico, valina, alanina, norvalina etc.) están incorporados como parte de las estructuras. Los métodos han sido descritos en la bibliografía general, así como en Banchard, documento US 2009/0068140, para la preparación de dichos intermedios derivados de aminoácidos.

El experto en la materia de la síntesis orgánica reconocerá que la síntesis de los núcleos tricíclicos condensados de la Fórmula (I) puede requerir la protección de ciertos grupos funcionales (es decir, la derivatización con el fin de una compatibilidad química con unas condiciones de reacción en particular). Algunos grupos protectores adecuados para los diversos grupos funcionales de estos compuestos y los métodos para su instalación y eliminación pueden encontrarse en Greene et al., Projective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999).

El experto en la materia de la síntesis orgánica también reconocerá que una ruta para la síntesis de los núcleos tricíclicos de biarilo condensados de la Fórmula (I) puede ser más deseable dependiendo de la elección de los sustituyentes apéndice. Adicionalmente, el experto en la materia reconocerá que en algunos casos el orden de las reacciones puede diferir del que se presenta en el presente documento para evitar incompatibilidades del grupo funcional, y puede corregir consecuentemente la ruta sintética.

El experto en la materia de la síntesis orgánica reconocerá que la síntesis de algunos de los núcleos tricíclicos condensados de la Fórmula (I) requiere la construcción de un enlace amida. Algunos métodos útiles para la creación de dichos enlaces amida incluyen, pero no se limitan a, el uso de un derivado de carboxi reactivo (por ejemplo, un haluro de ácido o un éster a temperaturas elevadas) o el uso de un ácido con un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, HOBt, EDCI, DCC, HATU, PyBrop) con una amina.

La preparación de los sistemas celulares contemplados en esta invención se ha descrito en la bibliografía y en compendios tales como "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" ediciones I, II y III, publicado por Elsevier y editado por A. R. Katritzky & R JK Taylor. La manipulación de los patrones de sustitución requeridos también se ha descrito en la bibliografía química disponible según se resume en compendios tales como "Comprehensive Organic Chemistry" publicado por Elsevier y editado por D H R. Barton y W. D. Ollis; "Comprehensive Organic Functional Group Transformations" editado por editado por A. R. Katritzky & R JK Taylor y en "Comprehensive Organic Transformation" publicado por Wily-CVH y editado por R. C. Larock.

Los materiales de partida usados y los intermedios preparados mediante el uso de los métodos establecidos en los anteriores Esquemas pueden ser aislados y purificados si se desea mediante el uso de técnicas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, una filtración, una destilación, una cristalización, una cromatografía y similares. Dichos materiales pueden ser caracterizados mediante el uso de medios convencionales, que incluyen las constantes físicas y los datos espectrales.

Usos de los compuestos de sililo tricíclicos condensados

Los compuestos de sililo tricíclicos condensados son útiles en la medicina humana y veterinaria para el tratamiento o la prevención de una infección vírica en un paciente. En una forma de realización, los compuestos de sililo tricíclicos condensados pueden ser inhibidores de la replicación vírica. En otra forma de realización, los compuestos de sililo

tricíclicos condensados pueden ser inhibidores de la replicación del VHC. Consecuentemente, los compuestos de sililo tricíclicos condensados son útiles para el tratamiento de infecciones víricas, tales como por el VHC. De acuerdo con la invención, los compuestos de sililo tricíclicos condensados pueden ser administrados a un paciente en necesidad de un tratamiento o de una prevención de una infección vírica.

- 5 Consecuentemente, se divulgan métodos para el tratamiento de una infección vírica en un paciente que comprenden la administración al paciente de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Tratamiento o prevención de un virus Flaviviridae

Los compuestos de sililo tricíclicos condensados pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de la infección vírica causada por la familia de virus Flaviviridae.

- 15 Algunos ejemplos de infecciones por Flaviviridae que pueden ser tratadas o prevenidas mediante el uso de los presentes métodos incluyen pero no se limitan a, fiebre de dengue, encefalitis japonesa, enfermedad del bosque de Kyasanur, encefalitis del valle de Murray, encefalitis de St. Louis, encefalitis transmitida por garrapatas, encefalitis del Nilo occidental, fiebre amarilla y una infección por el virus de la hepatitis C (VHC).
- 20 En una forma de realización, la infección por Flaviviridae que se va a tratar es una infección por el virus de la hepatitis C.

Tratamiento o prevención de una infección por el VHC

- 25 Los compuestos de sililo tricíclicos condensados son útiles en la inhibición del VHC (por ejemplo, de la NS5A del VHC), en el tratamiento de una infección por el VHC y/o en la reducción de la probabilidad o de la gravedad de los síntomas de una infección por el VHC y en la inhibición de la replicación vírica del VHC y/o de la producción vírica del VHC en un sistema basado en células. Por ejemplo, los compuestos de sililo tricíclicos condensados son útiles en el tratamiento de una infección por el VHC tras una sospecha de una pasada exposición al VHC mediante medios
- 30 tales como una transfusión sanguínea, un intercambio de fluidos corporales, una mordedura, una punción accidental con una aguja o la exposición a la sangre de un paciente durante una cirugía u otros procedimientos médicos.

En una forma de realización, la infección de hepatitis C es una hepatitis C aguda. En otra forma de realización, la infección de hepatitis C es una hepatitis C crónica.

- 35 Consecuentemente, se divulga el tratamiento de una infección por el VHC en un paciente, tratamiento que comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización específica, la cantidad administrada es eficaz para el tratamiento o la prevención de una infección por el VHC en el paciente. En otra forma de realización específica, la cantidad administrada es eficaz para la inhibición de la replicación vírica y/o de la producción vírica del VHC en el paciente.
- 40

Los compuestos de sililo tricíclicos condensados también son útiles en la preparación y la ejecución de ensayos de cribado de compuestos antivíricos. Por ejemplo, los compuestos de sililo tricíclicos condensados son útiles para la

45 identificación de líneas celulares de replicón de VHC resistentes portadoras de mutaciones en la NS5A, que son excelentes herramientas para el cribado de compuestos antivíricos más potentes. Adicionalmente, los compuestos de sililo tricíclicos condensados son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros antivíricos a la replicasa del VHC.

- 50 Las composiciones y las combinaciones de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de un paciente que padece una infección relacionada con cualquier genotipo del VHC. Los tipos y los subtipos del VHC pueden diferir en su antigenicidad, en el nivel de viremia, en la gravedad de la enfermedad producida y en la respuesta al tratamiento con interferón, según se describe Holland et al., Pathology, 30 (2): 192 - 195 (1998). La nomenclatura establecida en Simmonds et al., J Gen Virol, 74 (Pt11): 2391 - 2399 (1993) es ampliamente usada, y
- 55 clasifica las cepas clínicas en seis genotipos principales, del 1 al 6, con dos o más subtipos relacionados, por ejemplo, 1a y 1b. Se han propuesto los genotipos adicionales 7 - 10 y 11, sin embargo la base filogenética en la que se basa esta clasificación se ha cuestionado, y por lo tanto, las cepas clínicas de los tipos 7, 8, 9 y 11 han sido reasignadas como del tipo 6, y las cepas clínicas del tipo 10 como del tipo 3 (véase Lamballerie et al., J Gen Virol, 78 (Pt1): 45 - 51 (1997)). Los principales genotipos han sido identificados con similitudes de secuencia entre el 55 y el 72 % (una media del 64,5 %), y los subtipos de los tipos con una similitud del 75 % - 86 % (una media del 80 %) cuando se ha secuenciado en la región NS-5 (véase Simmonds et al., J Gen Virol, 75 (Pt 5): 1053 - 1061 (1994)).
- 60

Terapia de combinación

- 65 En otra forma de realización, los presentes usos para el tratamiento o la prevención de una infección por el VHC pueden comprender adicionalmente la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son

compuestos de sililo tricíclicos condensados.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente antivírico.

- 5 En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador, tal como un agente inmunosupresor.

10 Consecuentemente, se describen usos para el tratamiento de una infección vírica en un paciente, comprendiendo el método la administración al paciente: (i) de al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) de al menos un agente terapéutico adicional que es distinto a un compuesto de sililo tricíclico condensado, en el que las cantidades administradas son conjuntamente eficaces para el tratamiento o la prevención de una infección vírica.

15 Cuando se administra una terapia de combinación de la invención a un paciente, los agentes terapéuticos de la combinación, o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes terapéuticos, pueden ser administrados en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, conjuntamente, juntos, simultáneamente, y similares. Las cantidades de los diversos principios activos de dicha terapia de combinación pueden ser cantidades diferentes (diferentes cantidades de dosis) o las mismas cantidades (mismas cantidades de dosis). Por lo tanto, con el fin de una ilustración no limitante, puede haber presente un compuesto de sililo tricíclico condensado y un agente terapéutico adicional en unas cantidades fijas (cantidades de dosis) en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, una cápsula, un comprimido y similares).

20 En una forma de realización, el al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado es administrado durante un tiempo para que el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) ejerza(n) su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

En otra forma de realización, el al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado y el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) son administrados en las dosis empleadas habitualmente cuando dichos agentes se usan en forma de una monoterapia para el tratamiento de una infección vírica.

30 En otra forma de realización, el al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado y el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) son administrados en unas dosis inferiores a las dosis empleadas habitualmente cuando dichos agentes se usan en forma de una monoterapia para el tratamiento de una infección vírica.

35 En otra forma de realización más, el al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado y el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) actúan sinérgicamente y se administran en unas dosis inferiores a las dosis empleadas habitualmente cuando dichos agentes se usan en forma de una monoterapia para el tratamiento de una infección vírica.

40 En una forma de realización, el al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado y el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) están presentes en la misma composición. En una forma de realización, esta composición es adecuada para su administración por vía oral. En otra forma de realización, esta composición es adecuada para su administración por vía intravenosa. En otra forma de realización, esta composición es adecuada para su administración por vía subcutánea. En otra forma de realización más, esta composición es adecuada para su administración por vía parenteral.

45 Las infecciones víricas y los trastornos relacionados con virus que pueden ser tratados o prevenidos mediante el uso de los métodos de terapia de combinación de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los enumerados anteriormente.

50 En una forma de realización, la infección vírica es una infección por el VHC.

El al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado y el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) pueden actuar aditivamente o sinérgicamente. Una combinación sinérgica también puede permitir el uso de unas dosis menores de uno o más de los agentes y/o una administración menos frecuente de uno o más de los agentes de una terapia de combinación. Una dosis menor o una administración menos frecuente de uno o más de los agentes puede reducir la toxicidad de la terapia sin reducir la eficacia de la terapia.

60 En una forma de realización, la administración del al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado y del (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) puede inhibir la resistencia de una infección vírica a estos agentes.

Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales útiles en las presentes composiciones y usos incluyen un interferón, un inmunomodulador, un inhibidor de la replicación vírica, un agente antisentido, una vacuna terapéutica, un inhibidor de la polimerasa vírica, un inhibidor nucleosídico, un inhibidor de la proteasa vírica, un inhibidor de la helicasa vírica, un inhibidor de la producción de viriones, un inhibidor de la entrada vírica, un inhibidor del ensamblaje vírico, una terapia de anticuerpo (monoclonal o policlonal) y cualquier agente útil para el tratamiento

de un trastorno relacionado con la polimerasa dependiente de ARN.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa vírica.

5 En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la replicación vírica.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.

10 En otra forma de realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor nucleosídico. En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un interferón.

15 En otra forma de realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la replicasa del VHC.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente antisentido.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es una vacuna terapéutica.

20 En una forma de realización adicional, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la producción de viriones.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es una terapia con un anticuerpo.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la NS2 del VHC.

25 En otra forma de realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la NS4A del VHC.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la NS4B del VHC.

30 En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la NS5A del VHC

En otra forma de realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la helicasa NS3 del VHC.

35 En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del IRES del VHC.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la p7 del VHC.

En una forma de realización adicional, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la entrada del VHC.

40 En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ensamblaje del VHC.

En una forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de la proteasa vírica y un inhibidor de la polimerasa vírica.

45 En otra forma de realización más, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de la proteasa vírica y un agente inmunomodulador.

En otra forma de realización más, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de la polimerasa y un agente inmunomodulador

50 En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de la proteasa vírica y un nucleósido.

55 En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un agente inmunomodulador y un nucleósido.

En una forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de la proteasa del VHC y un inhibidor de la polimerasa del VHC.

60 En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un nucleósido y un inhibidor de la NS5A del VHC.

En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de la proteasa vírica, un agente inmunomodulador y un nucleósido.

65 En una forma de realización adicional, los agentes terapéuticos adicionales comprenden un inhibidor de la proteasa

vírica, un inhibidor de la polimerasa vírica y un agente inmunomodulador.

En otra forma de realización, el agente terapéutico adicional es ribavirina.

- 5 Algunos inhibidores de la polimerasa del VHC útiles en las presentes composiciones y usos incluyen, pero no se limitan a, VP-19744 (Wyeth / ViroPharma), PSI-7851 (Pharmasset), RG7128 (Roche / Pharmasset), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), PSI-879 (Pharmasset), PSI-661 (Pharmasset), PF-868554 / filibuvir (Pfizer), VCH-759 / VX-759 (ViroChem Pharma / Vertex), VHC-371 (Wyeth / ViroPharma), VHC-796 (Wyeth / ViroPharma), IDX-184 (Idenix), IDX-375 (Idenix), NM-283 (Idenix / Novartis), GL-60667 (Genelabs), JTK-109 (Japan Tobacco),
 10 PSI-6130 (Pharmasset), R1479 (Roche), R-1626 (Roche), R-7128 (Roche), MK-0608 (Isis / Merck), INX-8014 (Inhibitex), INX-8018 (Inhibitex), INX-189 (Inhibitex), GS 9190 (Gilead), A-848837 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ABT-072 (Abbott), A-837093 (Abbott), BI-207127 (Boehringer- Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer-Ingelheim), MK-3281 (Merck), VCH-222 / VX-222 (ViroChem / Vertex), VCH-916 (ViroChem), VCH-716(ViroChem), GSK-71185 (Glaxo SmithKline), ANA598 (Anadys), GSK-625433 (Glaxo SmithKline), XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals), y los divulgados en Ni et al., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 7 (4): 446 (2004); en Tan et al., Nature Reviews, 1: 867 (2002); y en Beaulieu et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 5: 838 (2004).

- Otros inhibidores de la polimerasa del VHC útiles en las presentes composiciones y usos incluyen los divulgados en las Publicaciones Internacionales n° WO 08/082484, WO 08/082488, WO 08/083351, WO 08/136815, WO
 20 09/032116, WO 09/032123, WO 09/032124 y WO 09/032125.

- Los interferones útiles en las presentes composiciones y usos incluyen el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b, el interferón alfacon-1 y conjugados del PEG-interferón alfa. Los "conjugados del PEG-interferón alfa" son moléculas de interferón alfa unidas covalentemente a una molécula de PEG. Algunos conjugados ilustrativos de PEG-interferón
 25 alfa incluyen interferón alfa-2a (Roferon™, Hoffman La-Roche, Nutley, Nueva Jersey) en forma de interferón alfa-2a pegilado (por ejemplo, el vendido con el nombre comercial Pegasys™), el interferón alfa-2b (Intron™, de Schering-Plough Corporation) en forma de interferón alfa-2b pegilado (por ejemplo, el vendido con el nombre comercial PEG-Intron™ de Schering-Plough Corporation), el interferón alfa-2b-XL (por ejemplo, el vendido con el nombre comercial PEG-Intron™), el interferón alfa-2c (Berofor Alpha™, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania), el PEG-interferón
 30 lambda (Bristol-Myers Squibb y ZymoGenetics), el interferón alfa-2b alfa fusionado con polipéptidos, el interferón condensado con la proteína sanguínea humana albúmina (Albuferon™, Human Genome Sciences), el interferón Omega (Intarcia), el interferón de liberación controlada por Locteron (Biolex / OctoPlus), Biomed-510 (omega interferon), Peg-IL-29 (ZymoGenetics), Locteron CR (Octoplus), R-7025 (Roche), IFN-α-2b-XL (Flamel Technologies), belerofon (Nautilus) y el interferón consenso según se define mediante la determinación de una
 35 secuencia consenso de los interferones naturales alfa (Infergen™, Amgen, Thousand Oaks, California).

- Los agentes para las terapias con anticuerpos útiles en las presentes composiciones y usos incluyen los anticuerpos específicos de la IL-10 (tales como los divulgados en la Publicación de Patente de Estados Unidos n° US2005/0101770, las 12G8 humanizadas, un anticuerpo monoclonal inmunizado contra la IL-10 humana, los
 40 plásmidos que contienen los ácidos nucleicos que codifican para las cadenas ligera y pesada humanizadas 12G8 fueron depositados en la American Type Culture Collection (ATCC) con los números de depósito PTA-5923 y PTA-5922, respectivamente), y similares).

- Algunos ejemplos de inhibidores de la proteasa vírica útiles en las presentes composiciones y usos incluyen un
 45 inhibidor de la proteasa del VHC.

- Algunos inhibidores de la proteasa del VHC útiles en las presentes composiciones y usos incluyen los divulgados en las Patentes de Estados Unidos n° 7.494.988, 7.485.625, 7.449.447, 7.442.695, 7.425.576, 7.342.041.7.253.160, 7.244.721.7.205.330, 7.192.957, 7.186.747, 7.173.057, 7.169.760, 7.012.066, 6.914.122, 6.911.428, 6.894.072,
 50 6.846.802, 6.838.475, 6.800.434, 6.767.991, 5.017.380, 4.933.443, 4.812.561 y 4.634.697; en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos n° US20020068702, US20020160962, US20050119168, US20050176648, US20050209164, US20050249702 y US20070042968; y en las Publicaciones Internacionales n° WO 03/006490, WO 03/087092, WO 04/092161 y WO 08/124148.

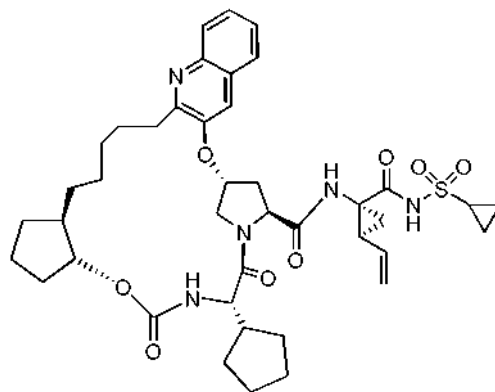
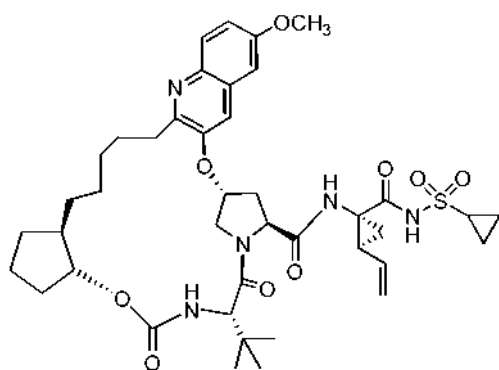
- Algunos inhibidores de la proteasa del VHC adicionales útiles en las presentes composiciones y usos incluyen VX-950 (Telaprevir, Vertex), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VBY-376 (Virobay), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), TMC-435 (Medivir / Tibotec), ABT-450 (Abbott / Enanta), TMC-435350 (Medivir), RG7227 (Danoprevir, InterMune / Roche), EA-058 (Abbott / Enanta), EA-063 (Abbott / Enanta), GS-9256 (Gilead), IDX-320 (Idenix), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), GS-9132 (Gilead / Achillion), ACH-1095 (Gilead / Achillion), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), ITMN-8356 (InterMune), ITMN-8347 (InterMune), ITMN-8096 (InterMune), ITMN-7587 (InterMune),
 60 BMS-650032 (Bristol-Myers Squibb), VX-985 (Vertex) y PHX1766 (Phenomix).

- Algunos ejemplos adicionales de inhibidores de la proteasa del VHC útiles en las presentes composiciones y usos incluyen los divulgados en Landro et al., Biochemistry, 36 (31): 9340 - 9348 (1997); en Ingallinella et al., Biochemistry, 37 (25): 8906 - 8914 (1998); en Llinas - Brunet et al., Bioorg Med Chem Lett, 8 (13): 1713 - 1718 (1998); en Martin et al., Biochemistry, 37 (33): 11459 - 11468 (1998); en Dimasi et al., J Virol, 71 (10): 7461 - 7469

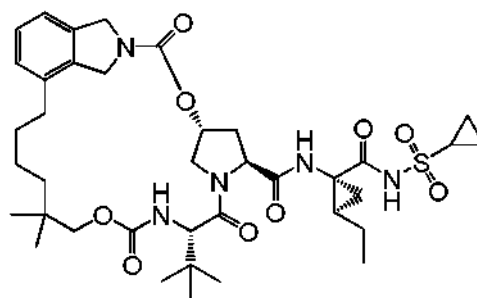
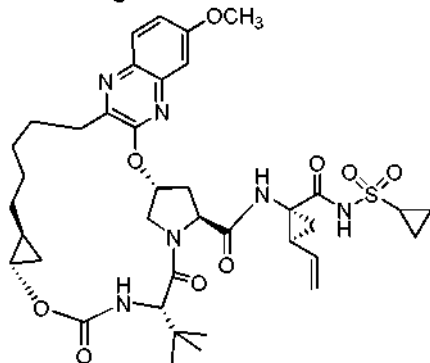
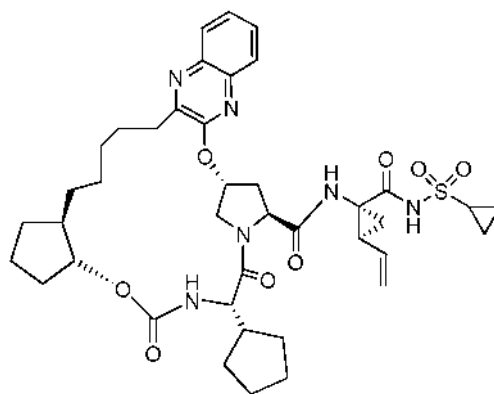
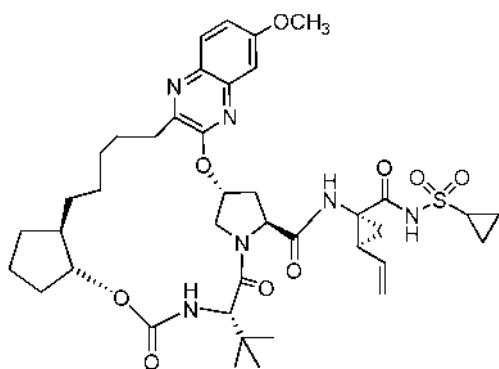
(1997); en Martin et al., Protein Eng, 10 (5): 607 - 614 (1997); en Elzouki et al., J Hepat, 27 (1): 42 - 48 (1997); en Bio World Todía, 9 (217): 4 (10 de noviembre de 1998); en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos nº US 2005/0249702 y US 2007/0274951; y en las Publicaciones Internacionales nº WO 98/14181, WO 98/17679, WO 98/17679, WO 98/22496 y WO 99/07734 y WO 05/087731.

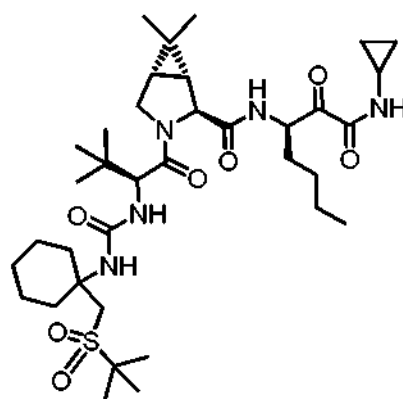
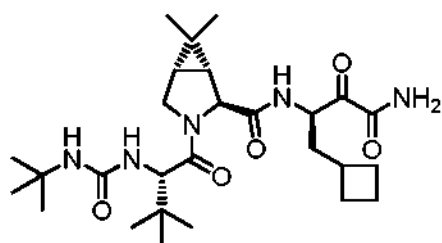
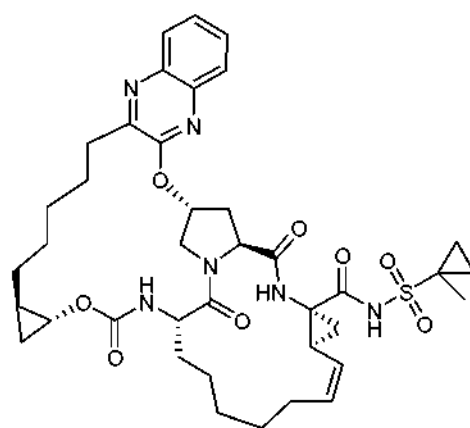
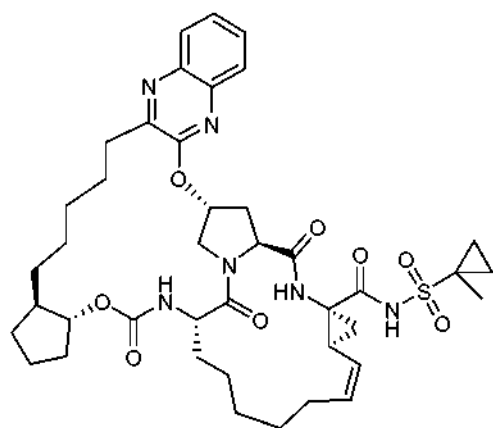
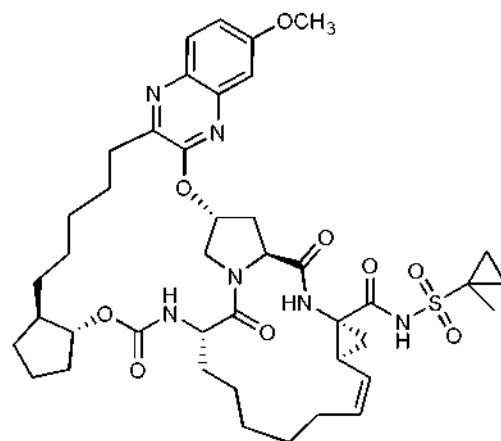
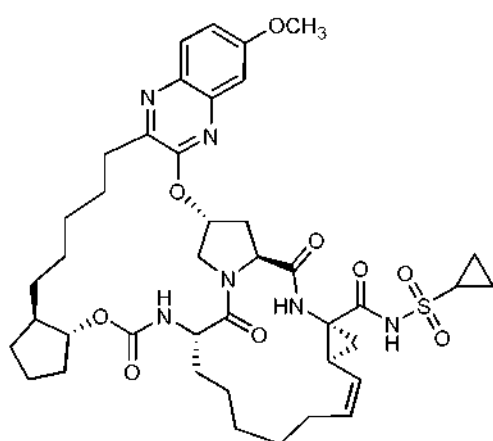
5

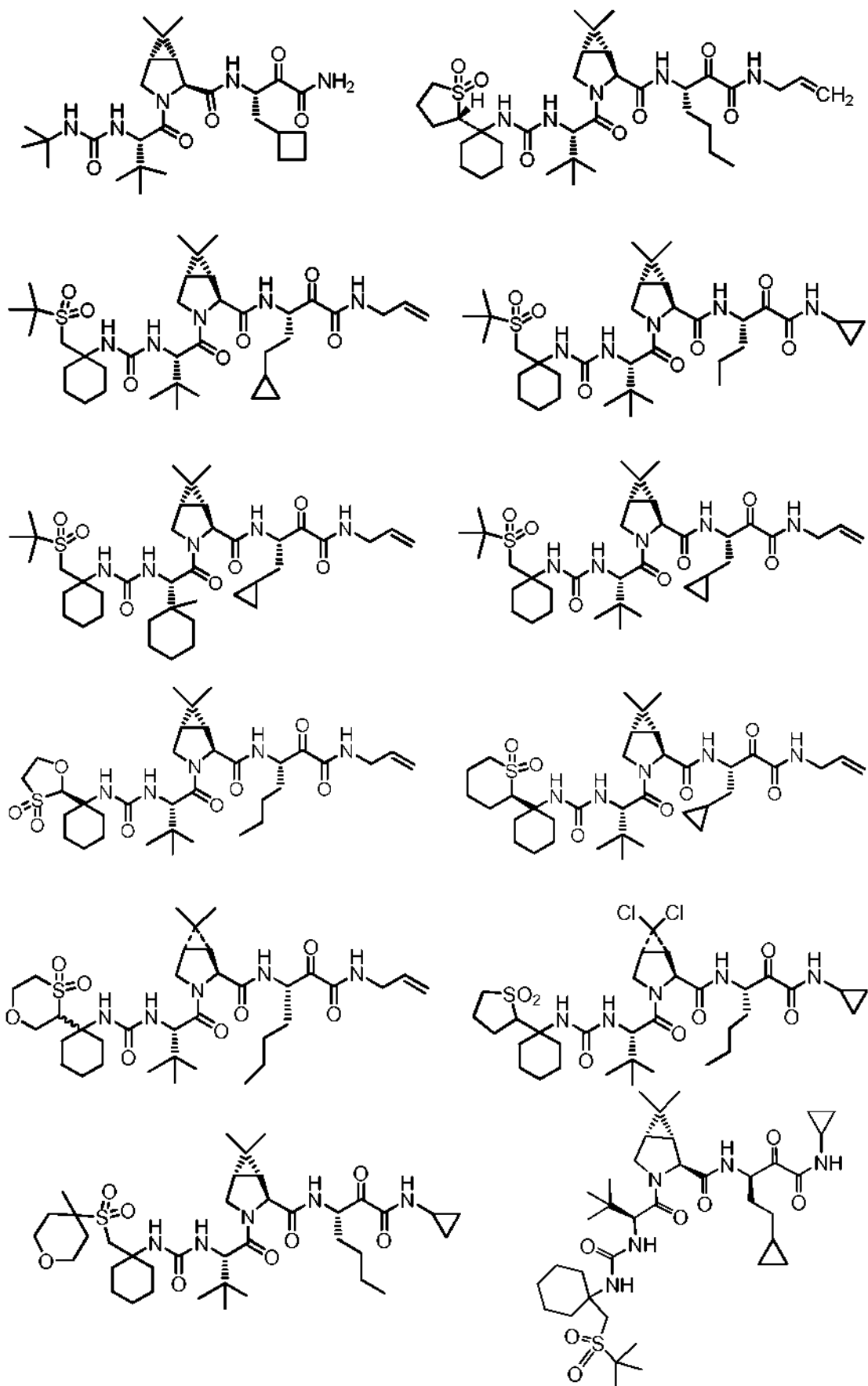
Algunos ejemplos adicionales de inhibidores de la proteasa del VHC útiles en las presentes composiciones y usos incluyen los siguientes compuestos:

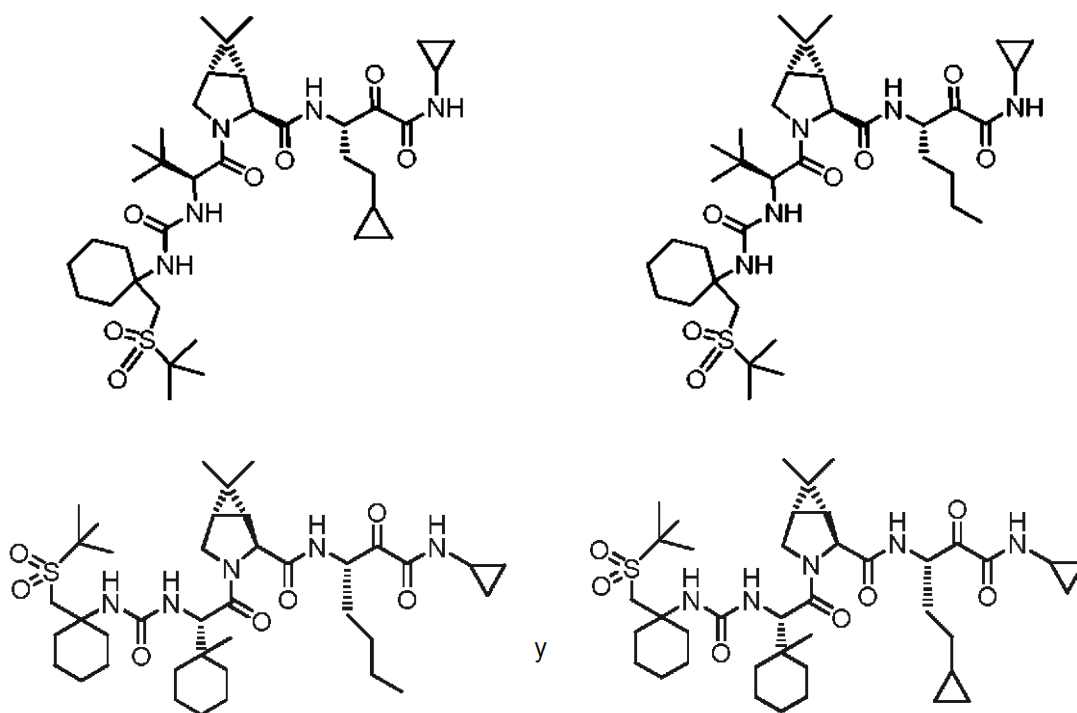


10









5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Algunos inhibidores de la replicación vírica útiles en las presentes composiciones y usos incluyen los inhibidores de la replicasa del VHC, los inhibidores del IRES, los inhibidores de la NS4A, los inhibidores de la helicasa NS3, los inhibidores de la NS5A, los inhibidores de la NS5B, ribavirina, AZD-2836 (Astra Zeneca), viramidina, A-831 (Arrow
10 Therapeutics), EDP-239 (Enanta), ACH-2928 (Achillion), GS-5885 (Gilead); un agente antisentido o una vacuna terapéutica.

Algunos inhibidores de la entrada vírica útiles como segundo agente terapéutico adicional en las presentes composiciones y usos incluyen PRO-206 (Progenies), REP-9C (REPICor), SP-30 (Samaritan Pharmaceuticals) y
15 ITX-5061 (iTherx).

Algunos inhibidores de la NS4A del VHC útiles en las presentes composiciones y usos incluyen los divulgados en las Patentes de Estados Unidos nº 7.476.686 y 7.273.885; en la Publicación de Patente de Estados Unidos nº US 20090022688; y en las Publicaciones Internacionales nº WO 2006/019831 y WO 2006/019832.
20 Algunos inhibidores adicionales de la NS4A del VHC útiles como segundo agente terapéutico adicional en las presentes composiciones y usos incluyen AZD2836 (Astra Zeneca), ACH-1095 (Achillion) y ACH-806 (Achillion).

Algunos inhibidores de la NS5A del VHC útiles en las presentes composiciones y usos incluyen A-832 (Arrow Therapeutics), PPI-461 (Presidio), PPI-1301 (Presidio) y BMS-790052 (Bristol-Myers Squibb).

Algunos inhibidores de la replicasa del VHC útiles en las presentes composiciones y usos incluyen los divulgados en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20090081636.

Algunas vacunas terapéuticas útiles en las presentes composiciones y usos incluyen IC41 (Intercell Novartis), CSL123 (Chiron / CSL), GI 5005 (Globeimmune), TG-4040 (Transgene), GNI-103 (GENimmune), Hepavaxx C (ViRex Medical), ChronVac-C (Inovio / Tripep), PeviPRO™ (Pevion Biotect), VHC / MF59 (Chiron / Novartis), MBL-VHC1 (MassBiologics), GI-5005 (GlobeImmune), CT-011 (CureTech / Teva) y Civacir (NABI).

Algunos ejemplos de agentes terapéuticos adicionales útiles en las presentes composiciones y usos incluyen Ritonavir (Abbott), TT033 (Benitec / Tacere Bio / Pfizer), Sirna-034 (Sirna Therapeutics), GNI-104 (GENimmune), GI-5005 (Globe-Immune), IDX-102 (Idenix), Levoviri™ (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California); Humax (Genmab), ITX-2155 (Ithrex / Novartis), PRO 206 (Progenies), HepaCide-I (NanoVirocides), MX3235 (Migenix), SCY-635 (Scynexis); KPE02003002 (Kemin Pharma), Lenocta (VioQuest Pharmaceuticals), IET-Interferon Enhancing Therapy (Transition Therapeutics), Zadaxin (SciClone Pharma), VP 50406™ (Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania); Taribavirina (Valeant Pharmaceuticals); Nitazoxanida (Romark); Debio 025 (Debiopharm); GS-9450 (Gilead); PF-4878691 (Pfizer); ANA773 (Anadys); SCV-07 (SciClone Pharmaceuticals); NIM-881 (Novartis); ISIS 14803™ (ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California); Heptazyme™ (Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado); Thymosin™ (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California); Maxamine™ (Maxim Pharmaceuticals,

San Diego, California); NKB-122 (JenKen Bioscience Inc., North Carolina); Alinia (Romark Laboratories), INFORM-1 (una combinación de R7128 y ITMN-191); y micofenolato de mofetilo (Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey).

Las dosis y el régimen de dosificación de los otros agentes usados en las terapias de combinación de la presente invención para el tratamiento o la prevención de una infección por el VHC pueden ser determinados por el profesional clínico tratante, teniendo en consideración las dosis aprobadas y el régimen de dosificación del prospecto; la edad, el sexo y la salud general del paciente; y el tipo y la gravedad de la infección vírica o de la enfermedad o trastorno relacionado. Cuando se administran en combinación, el (los) compuesto(s) de sililo tricíclico(s) condensado(s) y el (los) otro(s) agente(s) pueden ser administrados simultáneamente (es decir, en la misma composición o en composiciones por separado o una justo después de la otra) o secuencialmente. Esto es particularmente útil cuando los componentes de la combinación son administrados con diferentes esquemas de dosificación, por ejemplo, un componente se administra una vez al día y otro componente se administra cada seis horas, o cuando las composiciones farmacéuticas preferidas son diferentes, por ejemplo, una es un comprimido y la otra es una cápsula. Por lo tanto, es ventajoso un kit que comprenda las formas de dosificación individuales.

Generalmente, una dosis total diaria del al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado solo, o cuando se administra en forma de una terapia de combinación, puede variar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2.500 mg por día, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del objetivo de la terapia, del paciente y de la vía de administración. En una forma de realización, la dosis es de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1.000 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas. En otra forma de realización, la dosis es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas. En otra forma de realización más, la dosis es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas. En otra forma de realización más, la dosis es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas. En otra forma de realización, la dosis es de desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1.500 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas. En otra forma de realización más, la dosis es de desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1.000 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas. En otra forma de realización más, la dosis es de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas.

En una forma de realización, cuando el agente terapéutico adicional es interferón alfa 2b INTRON-A (disponible comercialmente en Schering-Plough Corp.), este agente es administrado mediante una inyección subcutánea a 3 MUI (12 mcg) / 0,5 ml / TVS durante 24 semanas o 48 semanas para el primer tratamiento.

En otra forma de realización, cuando el agente terapéutico adicional es interferón alfa 2b pegilado PEG-INTRON (disponible comercialmente en Schering-Plough Corp.), este agente es administrado mediante una inyección subcutánea a 1,5 mcg / kg / semana, en un intervalo de entre 40 y 150 mcg/semana, durante al menos 24 semanas.

En otra forma de realización, cuando el agente terapéutico adicional es interferón alfa 2a ROFERON A (disponible comercialmente en Hoffmann-La Roche), este agente es administrado mediante una inyección subcutánea o intramuscular a 3 MUI (11,1 mcg/ml) / TVS durante al menos entre 48 y 52 semanas, o como alternativa a 6 MUI / TVS durante 12 semanas seguido de 3 MUI / TVS durante 36 semanas.

En otra forma de realización más, cuando el agente terapéutico adicional es interferón alfa 2a pegilado PEGASUS (disponible comercialmente en Hoffmann-La Roche), este agente es administrado mediante una inyección subcutánea a 180 mcg / 1 ml> o a 180 mcg / 0,5 ml>, una vez a la semana durante al menos 24 semanas.

En otra forma de realización más, cuando el agente terapéutico adicional es interferón alfacon-1 INFERGEN (disponible comercialmente en Amgen), este agente es administrado mediante una inyección subcutánea a 9 mcg / TVS es 24 semanas durante el primer tratamiento, y hasta 15 mcg / TVS durante 24 semanas para un tratamiento de no respondedores o de recaída.

En una forma de realización adicional, cuando el agente terapéutico adicional es Ribavirina (disponible comercialmente en forma de ribavirina REBETOL de Schering-Plough o de ribavirina COPEGUS de Hoffmann-La Roche), esta gente es administrado a una dosis diaria de desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 1.400 mg / día durante al menos 24 semanas.

En una forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre: un interferón, un inmunomodulador, un inhibidor de la replicación vírica, un agente antisentido, una vacuna terapéutica, un inhibidor de la polimerasa vírica, un inhibidor nucleosídico, un inhibidor de la proteasa vírica, un inhibidor de la helicasa vírica, un inhibidor de la polimerasa vírica, un inhibidor de la producción de viriones, un inhibidor de la entrada vírica, un inhibidor del ensamblaje vírico, una terapia de anticuerpo (monoclonal o policlonal) y cualquier agente útil para el tratamiento de un trastorno relacionado con la polimerasa dependiente de ARN.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la replicación del VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina. Las terapias de combinación pueden incluir cualquier combinación de estos agentes terapéuticos adicionales.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con un agente terapéutico adicional seleccionado de entre un inhibidor de la proteasa del VHC, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina.

En otra forma de realización más, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la replicación del VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con un inhibidor de la proteasa del VHC y ribavirina. En otra forma de realización específica, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con un interferón pegilado y ribavirina.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la replicación del VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina.

En una forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa vírica, un interferón y un inhibidor de la replicación vírica. En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa vírica, un interferón y un inhibidor de la replicación vírica. En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa vírica, un interferón y ribavirina.

En una forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con un agente terapéutico adicional seleccionado de entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa vírica, un interferón y un inhibidor de la replicación vírica. En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con ribavirina.

En una forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa vírica, un interferón y un inhibidor de la replicación vírica.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con ribavirina, un interferón y otro agente terapéutico.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con ribavirina, un interferón y otro agente terapéutico, en la que el agente terapéutico adicional se elige de entre un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la proteasa vírica y un inhibidor de la replicación vírica.

En otra forma de realización más, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con ribavirina, un interferón y un inhibidor de la proteasa vírica.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con ribavirina, un interferón y un inhibidor de la proteasa del VHC.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con ribavirina, un interferón y boceprevir o telaprevir.

En una forma de realización adicional, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con ribavirina, interferón y un inhibidor de la polimerasa del VHC.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención son administrados junto con interferón alfa pegilado y ribavirina.

Composiciones y administración

Debido a su actividad, los compuestos de sililo tricíclicos condensados son útiles en la medicina veterinaria y humana. Según se ha descrito anteriormente, los compuestos de sililo tricíclicos condensados son útiles para el

tratamiento o la prevención de una infección por el VHC en un paciente en necesidad de los mismos.

Cuando son administrados a un paciente, los compuestos de sililo tricíclicos condensados pueden ser administrados en forma de un componente de una composición que comprende un portador o un vehículo farmacéuticamente aceptables. La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención, los principios activos se administrarán normalmente en una mezcla con materiales vehículos adecuados seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, es decir, comprimidos orales, cápsulas (con relleno sólido, con relleno semisólido o con relleno líquido), polvos para su reconstrucción, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones, y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para una administración por vía oral en forma de comprimidos o de cápsulas, el componente farmacológico activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte no tóxico oral farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (para las formas líquidas) y similares. Algunas preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sobrecillos y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar formados por entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 95 por ciento de la composición inventiva. Los comprimidos, los polvos, los sobrecillos y las cápsulas pueden usarse en formas de dosificación sólida adecuadas para su administración por vía oral.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla los adecuados aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Algunos aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, carboximetil celulosa, polietilenglicol y ceras. De entre los lubricantes pueden mencionarse para su uso en estas formas de dosificación ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Algunos disgregantes incluyen almidón, metil celulosa, goma guar, y similares. Cuando sea apropiado también pueden incluirse agentes edulcorantes y saborizantes, y conservantes.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden incluir agua o soluciones de agua-propilenglicol para su inyección parenteral.

Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para su administración intranasal.

También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Para la preparación de supositorios, en primer lugar se funde una cera de baja fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el principio activo se dispersa homogéneamente en la misma mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en los moldes de un tamaño conveniente, se deja enfriar y por lo tanto solidificar.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención puede ser formuladas en formas de liberación sostenida para proporcionar la tasa de liberación controlada de uno cualquiera o más de los componentes o de los principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad antivírica, y similares. Las formas de dosificación adecuadas para una liberación sostenida incluyen comprimidos multicapa que contienen capas con unas tasas de disgregación variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y moldeadas en forma de un comprimido, o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

En una forma de realización, el uno o más compuestos de sililo tricíclicos condensados son administrados por vía oral.

En otra forma de realización, el uno o más compuestos de sililo tricíclicos condensados son administrados por vía intravenosa.

En una forma de realización, una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades eficaces de los componentes activos.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones pueden contener, en una forma de realización, desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 99 % del compuesto del (los) sililo tricíclico(s) condensado(s) en peso o en volumen. En varias formas de realización, las presentes composiciones pueden contener, en una forma de realización, desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 70 % o desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 60 % del (los) sililo tricíclico(s) condensado(s) en peso o en

volumen.

La cantidad del compuesto de sililo tricíclico condensado en una dosis unitaria de la preparación puede variar o ajustarse desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 2.500 mg. En varias formas de realización, la cantidad es de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1.000 mg, desde 1 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde 1 mg hasta aproximadamente 100 mg y desde 1 mg hasta aproximadamente 100 mg.

Por conveniencia, la dosis diaria total puede ser dividida y administrada en porciones durante el día, si se desea. En una forma de realización, la dosis diaria es administrada en una porción. En otra forma de realización, la dosis total diaria es administrada en dos dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas. En otra forma de realización, la dosis total diaria es administrada en tres dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas. En otra forma de realización más, la dosis total diaria es administrada en cuatro dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas.

La cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos de sililo tricíclicos condensados será regulada de acuerdo con el juicio del profesional clínico tratante considerando factores tales como la edad, la condición y el estado del paciente, así como la gravedad de los síntomas que se van a tratar. Generalmente, una dosis diaria total de los compuestos de sililo tricíclicos condensados varía desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2.000 mg por día, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del objetivo de la terapia, del paciente y de la vía de administración. En una forma de realización, la dosis es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas. En otra forma de realización, la dosis es de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 2.000 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas. En otra forma de realización, la dosis es de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 2.000 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas. En otra forma de realización más, la dosis es de desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 2.000 mg/día, administrada en una dosis individual o en 2 - 4 dosis divididas.

Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, seleccionados de entre los enumerados anteriormente en el presente documento. Consecuentemente, en una forma de realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: (i) al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son un compuesto de sililo tricíclico condensado; y (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que las cantidades de la composición son conjuntamente eficaces para el tratamiento de una infección por el VHC.

En una forma de realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I), un vehículo farmacéuticamente aceptable y un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos contra el VHC, inmunomoduladores y un agente antiinfeccioso.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I), un vehículo farmacéuticamente aceptable y agentes terapéuticos adicionales, cada uno de los cuales se elige independientemente de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos contra el VHC, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.

Kits

En un aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado, o una sal, un solvato, un éster o un profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de sililo tricíclico condensado, o una sal, un solvato, un éster o un profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y una cantidad de al menos un agente terapéutico adicional enumerado anteriormente, en el que las cantidades de los dos o más principios activos dan como resultado un efecto terapéutico deseado. En una forma de realización, el uno o más compuestos de sililo tricíclicos condensados y el uno o más agentes terapéuticos adicionales se proporcionan en el mismo recipiente. En una forma de realización, el uno o más compuestos de sililo tricíclicos condensados y el uno o más agentes terapéuticos adicionales se proporcionan en recipientes diferentes.

Ejemplos

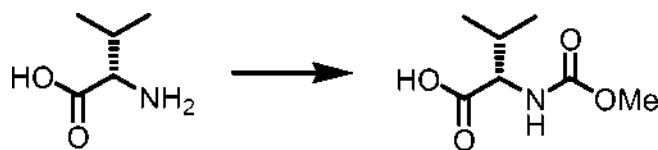
Métodos generales

Los disolventes, los reactivos y los intermedios que están disponibles en el mercado se usaron según se recibieron.

Los reactivos y los intermedios que no están disponibles comercialmente se prepararon de la forma descrita a continuación. Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron con un Bruker Avance 500 (500 MHz) y se indican en forma de ppm campo abajo con respecto a Me_4Si con el número de protones, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento en hercios, indicados entre paréntesis. Cuando se presentan los datos de la CL / EM, el análisis se llevó a cabo mediante el uso de un espectrómetro de masas Applied Bio systems API-100 y una columna Shimadzu SCL-10A LC: Altech platinum C18, 3 micrómetros, de 33 mm x 7 mm de DI; flujo de gradiente: 0 minutos - 10 % de CH_3CN , 5 minutos - 95 % de CH_3CN , 5 - 7 minutos - 95 % de CH_3CN , 7 minutos - detención. Se proporcionan el tiempo de retención y el ion parental observado. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo mediante el uso de sílice en fase normal preempaquetada de Biotage, Inc. o de sílice a granel de Fisher Scientific. Salvo que se indique de otro modo, la cromatografía en columna se llevó a cabo mediante el uso de una elución en gradiente de hexanos / acetato de etilo, desde un 100 % de hexanos hasta un 100 % de acetato de etilo.

Ejemplo 1

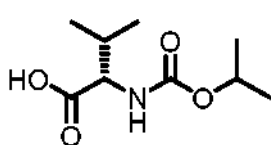
Preparación del compuesto intermedio **Int-1a**



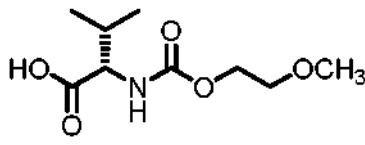
Int-1a

A una solución de L-valina (10,0 g, 85,3 mmol) en una solución acuosa de NaOH 1 M (86 ml) a la temperatura ambiente se añadió carbonato de sodio sólido (4,60 g, 43,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C (baño de hielo) y después se añadió gota a gota cloroformato de metilo (7,20 ml, 93,6 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar después hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml), la solución resultante se enfrió hasta 0 °C y después se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (18 ml, 216 mmol). La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **Int-1a** (13,5 g, 90 %), que se usó sin purificación adicional.

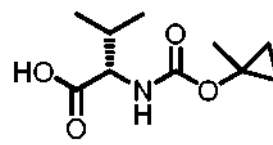
Los siguientes intermedios pueden ser preparados mediante la reacción de L-valina con cloroformato de isopropilo (Aldrich Inc.), con cloroformato de 2-metoxietilo (Aldrich) o con 1-metilciclopropil hidroxisuccinimida respectivamente, mediante el uso del método descrito anteriormente:



Int-1b



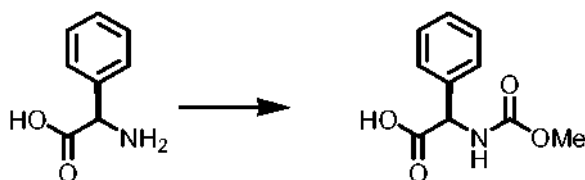
Int-1c



Int-1d

Ejemplo 2

Preparación del compuesto intermedio **Int-2a**

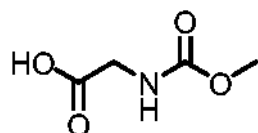


Int-2a

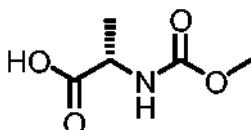
A una solución de D-fenilglicina (10,0 g, 66,1 mmol) y NaOH (21,2 g, 265 mmol) en agua (60 ml) a 0 °C se añadió cloroformato de metilo (10,2 ml, 133 mmol) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora, después se acidificó mediante el uso de ácido clorhídrico concentrado (25 ml, 300 mmol). La solución ácida se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **Int-2a** (12,6 g, 91 %), que se

usó sin purificación adicional.

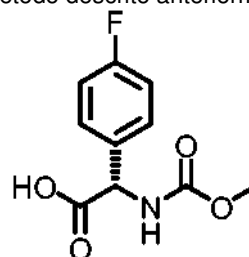
Los siguientes intermedios pueden ser preparados mediante la reacción de glicina, L-alanina y 4-F fenilglicina, respectivamente con cloroformiato de metilo (Aldrich Inc.) mediante el uso del método descrito anteriormente:



Int- 2b



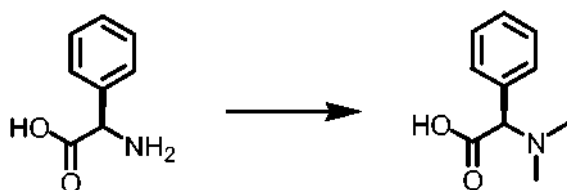
Int-2c



Int-2d

Ejemplo 3

Preparación del compuesto intermedio **Int-3a**

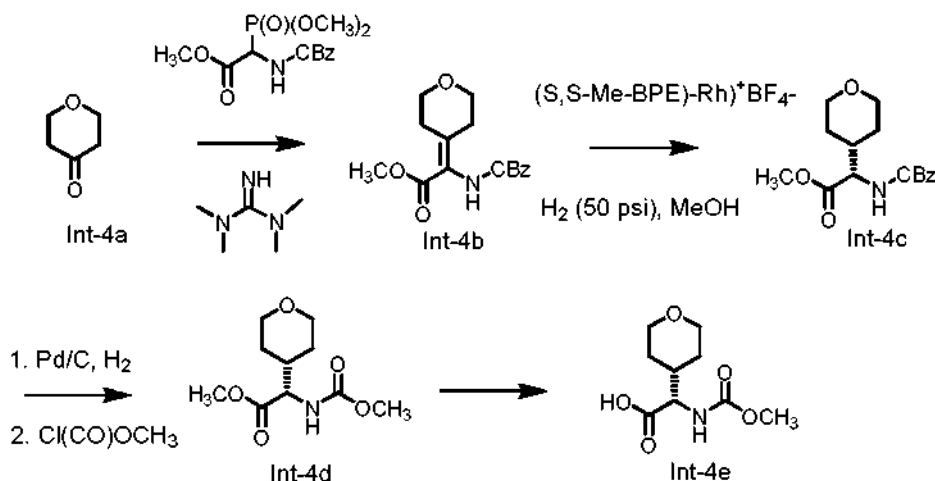


Int-3a

Se puso una solución de D-fenilglicina (20,0 g, 132 mmol), formaldehído acuoso al 37 % (66 ml>, 814 mmol) y Pd sobre carbono al 5 % (8,0 g, mmol) en una mezcla de metanol (80 ml>) y HCl 1 N (60 ml>) en un agitador de hidrogenación y se agitó en una atmósfera de 0,24 - 0,28 MPa (35 - 40 psi) de hidrógeno durante 4 horas. La reacción se purgó después con nitrógeno, se filtró a través de una capa de celita y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-3a** (29,7 g, cuant.) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 4

Preparación del compuesto intermedio **Int-4e**



Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-4b

A una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil) acetato de metilo (10,0 g, 30,2 mmol, elaborada según se describe en Hamada et al., Organic Letters; English; 20: 4664 - 4667 (2009)) en THF (100 ml>) a -20 °C se añadió tetrametilguanidina (4,20 ml>, 33,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 hora, después se añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (**Int-4a**) (3,1 ml>, 33,2 mmol) en THF (5 ml>) y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 horas. Se añadió EtOAc

- (200 ml>) y la mezcla orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml>) y salmuera (50 ml>). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 330 g Redi-Sep mediante el uso de un 0 - 35 % de EtOAc / hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-4b** en forma de un sólido de color blanco (615 mg, 45 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 - 7,30 (m, 5H), 6,00 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,80 - 3,65 (m, 7H), 2,92 (m, 2H), 2,52 - 2,48 (m, 2H).

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-4c

- 10 A una solución del **Int-4b** (2,43 g, 7,96 mmol) en metanol (160 ml>) previamente purgada con N₂ se añadió tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano) etano (ciclooctadieno) rodio (I) (487 mg, 0,880 mmol) bajo N₂. La mezcla se agitó en un aparato agitador Parr durante 18 horas a 0,34 MPa (50 psi) de H₂. Después de la evacuación del hidrógeno, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **Int-4c** en forma de un sólido de color blanco (1,30 g, 53 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,32 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,50 - 1,45 (m, 4H).

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio Int-4d

- 20 A una suspensión de paladio sobre carbono al 50 % (10 % de humedad, 200 mg) en etanol absoluto (20 ml>) en una atmósfera de nitrógeno se añadió el **Int-4c** (1,06 g, 3,45 mmol). Con agitación, la solución se puso a vacío durante 30 segundos y después se abrió a un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. Después de la evacuación del hidrógeno, la suspensión se filtró a través de una capa de Celite y la almohadilla se lavó con etanol (2 x 20 ml>). El filtrado se concentró para proporcionar un aceite incoloro (585 mg, 98 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,48 - 3,28 (m, 3H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 6H).

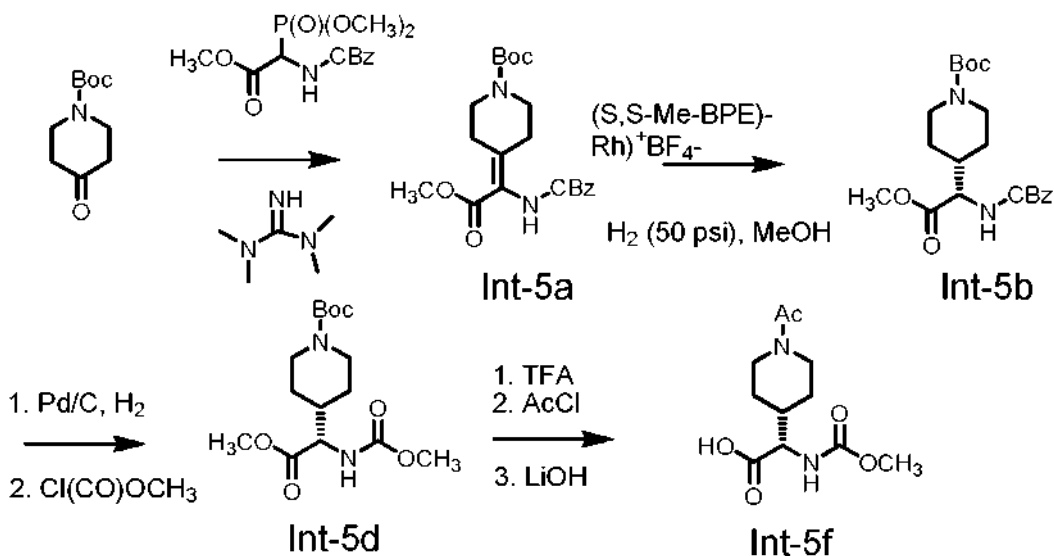
- 25 A una solución del aceite incoloro (585 mg, 3,37 mmol) y trietilamina (0,710 ml>, 5,09 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml>) se añadió cloroformiato de metilo (0,290 ml>, 3,76 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Se añadió agua (15 ml>) y la mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml>). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 24 g Redi-Sep mediante el uso de un 0 - 3 % de MeOH / CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-4d** en forma de un aceite incoloro (600 mg, 77 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,27 - 5,18 (m, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 4H).

- 35 *Etapa D - Síntesis del compuesto intermedio Int-4e*

- A una solución de compuesto **Int-4d** (600 mg, 2,59 mmol) en THF (5 ml>) se añadió hidróxido de litio monohidratado (218 mg, 5,19 mmol) en agua (5 ml>). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró hasta la mitad del volumen. La mezcla acuosa se acidificó después con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc (7 x 50 ml>). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron se concentraron para proporcionar el compuesto **Int-4e** en forma de un sólido de color blanquecino (485 mg, 86 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 4,09 - 4,07 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 4H).

45 **Ejemplo 5**

Preparación del compuesto intermedio 5f



Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio Int-2a

5 A una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil) acetato de metilo (1,50 g, 4,52 mmol) en THF (5 ml) a -20 °C se añadió tetrametilguanidina (625 µl, 4,98 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 20 °C durante 1 hora, después se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (992 mg, 4,97 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 horas. Se añadió EtOAc (90 ml) y la mezcla orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (25 ml). Las capas
10 orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 40 g Redi-Sep mediante el uso de un 0 - 35 % de EtOAc / hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-5a** en forma de un semisólido de color blanco (1,1 g, 61 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 - 7,30 (m, 5H), 6,02 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,80 - 3,40 (m, 7H), 2,90 - 2,80 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-5b

20 A una solución del **Int-5a** (1,30 g, 3,21 mmol) en metanol (90 ml) previamente purgada con N₂ se añadió tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2S,SS)-2,5-dimetilfosfolano) etano (ciclooctadieno) rodio (I) (197 mg, 0,354 mmol) bajo N₂. La mezcla se agitó en un aparato agitador Parr durante 18 horas a 0,34 MPa (50 psi) de H₂. Después de la evacuación del hidrógeno, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **Int-5b** en forma de un aceite incoloro (1,00 g, 77 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,35 - 5,25 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,40 - 4,35 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,65 - 1,40 (m, 11H), 1,30 - 1,20 (m, 2H).

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio Int-5c

A una solución de paladio sobre carbono al 50 % (10 % de humedad, 250 mg) en etanol absoluto (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió el **Int-5b** (1,00 g, 2,46 mmol). Con agitación, la solución se puso a vacío durante 30 segundos y después se abrió a un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. Después de la evacuación del hidrógeno, la suspensión se filtró a través de una capa de Celite y la almohadilla se lavó con etanol (2 x 20 ml). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **Int-5c** en forma de un aceite incoloro (670 mg, cuant.). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,21 - 4,08 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,75 - 2,57 (m, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,45 - 1,20 (m, 5H).

Etapa D - Síntesis del compuesto intermedio Int-5d

A una solución del compuesto **Int-5c** (670 mg, 2,46 mmol) y trietilamina (0,520 ml, 3,73 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió cloroformiato de metilo (0,210 ml, 2,72 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 24 g Redi-Sep mediante el uso de un 0 - 3 % de MeOH / CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-5d** en forma de un sólido de color blanquecino (515 mg, 63 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,26 - 5,17 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,87 - 1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35 - 1,18 (m, 2H).

Etapas E - Síntesis del compuesto intermedio Int-5e

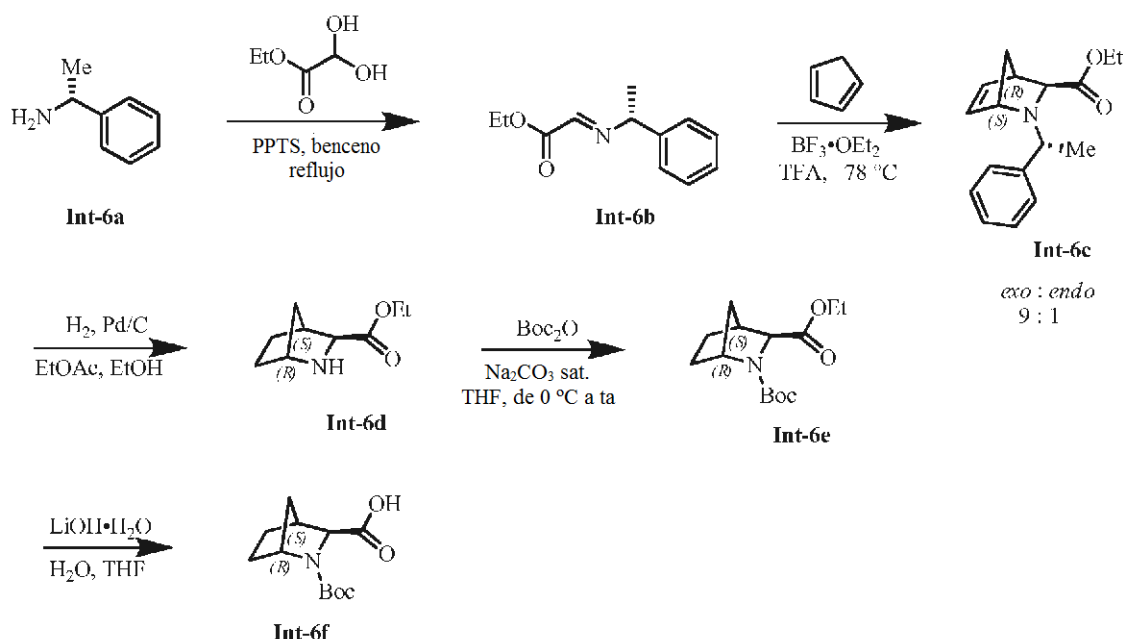
El compuesto **Int-5d** (300 mg, 0,908 mmol) se disolvió en una mezcla de TFA (2 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarla a vacío para proporcionar un sólido. A este residuo se añadió trietilamina (0,760 ml, 5,45 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) seguida de anhídrido acético (0,086 ml, 0,915 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas, después se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 12 g Redi-Sep mediante el uso de un 0 - 4 % de MeOH / CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-5e** en forma de un aceite incoloro (247 mg, 99 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,27 - 5,21 (m, 1H), 4,73 - 4,62 (m, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,55 - 2,41 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,78 - 1,49 (m, 3H), 1,38 - 1,21 (m, 2H).

Etapas F - Síntesis del compuesto intermedio Int-5f

A una solución del compuesto **Int-5e** (247 mg, 2,59 mmol) en THF (3 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (77 mg, 1,83 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas, después se concentró hasta la mitad de volumen. La mezcla acuosa se acidificó después con HCl 1 N a pH 4 y se extrajo con EtOAc (7 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto **Int-5f** en forma de un sólido de color blanquecino (106 mg, 45 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 5,52 - 5,43 (m, 1H), 4,71 - 4,62 (m, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,86 - 1,54 (m, 2H), 1,50 - 1,21 (m, 3H).

Ejemplo 6

Preparación del compuesto intermedio Int-6f

*Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-6b*

Una mezcla agitada del **Int-6a** (50,0 g, 0,412 mol), glioxilato de etilo (81,5 ml, 50 % en tolueno, 0,412 mol) y PPTS (0,50 g, 2,00 mmol) en benceno (600 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark hasta que ya no formó azeótropo adicional con agua (~ 8 ml) desde la reacción (~ 4 h). La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo en bruto **Int-6b** se usó sin purificación: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 4,61 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,35 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-6c

A una solución agitada del **Int-6b** en bruto en cloruro de metileno (600 ml) a -78 °C se añadieron los siguientes en intervalos de 10 minutos: TFA (31,0 ml, 0,416 mol), eterato de trifluoruro de boro (51,3 ml, 0,416 mol) y ciclopentadieno recién destilado (32,7 g, 0,494 mol). Después de menos de 2 minutos la reacción forma una espesa masa de color marrón. Después de 6 horas a -78 °C la reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente.

ambiente durante aproximadamente 15 horas, momento en el cual la reacción había formado una solución de color marrón oscuro. La reacción se inactivó con Na_2CO_3 acuoso saturado (~ 900 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos resultantes se eliminaron mediante una filtración a través de Celite®. El filtrado acuoso se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; 8 x 18 cm) mediante el uso de un 10 % hasta un 25 % de acetato de etilo / hexanos como eluyente para proporcionar el **endo Int-6c** (10,9 g, 9 %) en forma de un aceite de color marrón: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,19 (m, 5H), 6,00 - 5,95 (m, 1H), 4,18 (c, J = 7,1 Hz, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,97 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 1,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 6,6 Hz, 3H). El **exo Int-6c** (84,3 g, 74 %) se recogió en forma de un aceite de color marrón: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,19 (m, 5H), 6,36 - 6,33 (m, 1H), 6,22 - 6,18 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,87 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (m, 1H).

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio Int-6d

Una mezcla del **exo-Int-6c** (15,8 g, 0,582 mol) y Pd / C al 10 % (4,07 g, 50 % de humedad) en una mezcla 1:2 de EtOH / EtOAc (150 ml) se agitó en un aparato de hidrogenación Parr en una atmósfera de H_2 (50 psi). Después de 23 horas la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a vacío. El análisis de RMN ^1H del residuo resultante (10,8 g) demostró que había presentes unas ciertas resonancias aromáticas. La repetición del procedimiento de hidrogenación mediante el uso de Pd / C al 10 % (2,0 g) proporcionó el **Int-6d** (10,0 g, cuant.) en forma de un aceite de color pardo: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,64 - 1,39 (m, 5H), 1,31 - 1,20 (m, 4H).

Etapa D - Síntesis del compuesto intermedio Int-6e

A una mezcla agitada del **Int-6d** (36,6 g, 0,236 mol) y Na_2CO_3 acuoso saturado (300 ml) en THF (600 ml) a 0 °C se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (59,0 g, 0,270 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante 6 horas. Después de 68 horas la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y agua (250 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y los extractos combinados se lavaron con Nail acuoso saturado (2 x 75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; 16 x 10 cm) mediante el uso de un 10 - 20 % de acetato de etilo / hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-6e** (49,0 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,35 (s, 0,6H), 4,22 - 4,10 (m, 2,4H), 3,81 (s, 0,45H), 3,71 (s, 0,55H), 2,66 (s, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,76 - 1,50 (m, 3H), 1,55 - 1,45 (m, 5H), 1,39 (s, 5H), 1,30 - 1,23 (m, 4H).

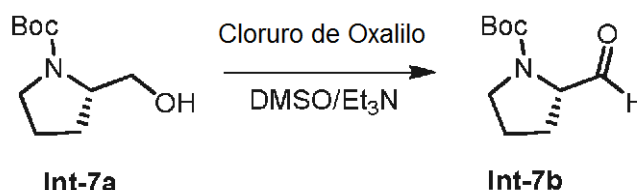
Etapa E - Síntesis del compuesto intermedio Int-6f

A una mezcla agitada del **Int-6e** (49,0 g, 0,182 mmol) en 1:1 de THF / agua (600 ml) se añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15,3 g, 0,364 mol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 47 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el exceso de THF. El residuo resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml) y después se acidificó con HCl 2 N hasta un pH ~ 4. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con Nail acuoso saturado (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **Int-6f** (41,2 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,44 (s, 1H), 4,13 (s, 0,56H), 4,06 (s, 0,47H), 3,61 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 1,75 - 1,45 (m, 5H), 1,39 (s, 4H), 1,32 (s, 5H), 1,23 (t, J = 8,4 Hz, 1H); Rotación óptica: $[\alpha]_{25}^D$ - 169,0° (c = 1,1, CHCl_3).

Ejemplo 7

Preparación del compuesto intermedio Int-7d

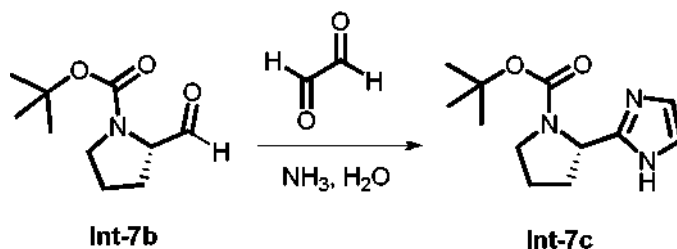
Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio Int-7b



Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 l de 3 cuellos equipado con un agitador suspendido y una entrada de N_2 con una solución de cloruro de oxalilo (130 ml, 0,26 mol) en diclorometano (250 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C, y se añadió gota a gota una solución de DMSO (20 ml, 0,28 mol) en diclorometano (30 ml). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de (S)-N-Boc-prolinol (**Int-7a**, 40 g, 0,2 mol) en diclorometano (200 ml).

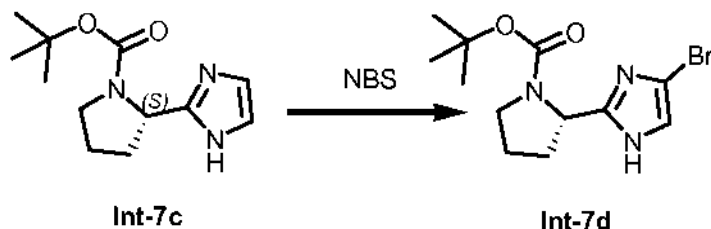
Después de 30 minutos, se añadió trietilamina (140 ml>, 1,0 mol) a la solución, y el matraz se transfirió a un baño de hielo / agua y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml>) y se lavó sucesivamente con H₂O, HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **Int-7b** (40 g) en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional.

Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-7c



Al **Int-7b** (80 g, 0,4 mol) se añadió una solución de amoníaco en MeOH (preparada a partir de 150 ml> de amoníaco 7 N / MeOH y 200 ml> de MeOH, 1,05 mol, 260 mol %). Se apreció una exotermia y la temperatura de la reacción aumentó hasta aproximadamente 30 °C. La reacción resultante se dejó en agitación durante 30 minutos a la temperatura ambiente, después se añadió glicoxal en porciones (76 g, 0,52 mol, 130 mol %) durante un periodo de 5 minutos, tiempo durante el cual la temperatura interna de la reacción aumentó hasta aproximadamente 60 °C. La reacción se dejó en agitación durante aproximadamente 15 horas a la temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se concentró a vacío y al residuo resultante se añadió diclorometano (1 l) y agua (0.5 l). La capa orgánica se separó, se lavó agua (0,25 l), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo caliente (100 ml>) y hexanos (100 ml>) y la suspensión se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después la segunda suspensión se filtró y el sólido recogido se lavó con un 30 % de acetato de etilo / hexanos, después se secó a vacío para proporcionar el compuesto **Int-7c** (66,2 g, 70 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO) δ: 11,68 / 11,59 (s a, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 2,23 - 1,73 (m, 4H), 1,39 / 1,15 (s, 9H).

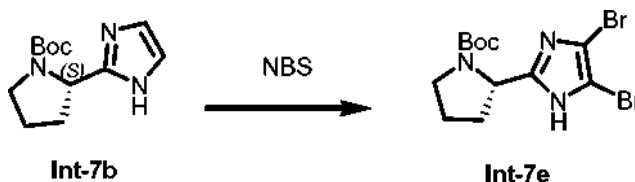
Etapas C - Síntesis del compuesto intermedio Int-7d



Se añadió N-bromo succinimida (838,4 mg, 4,71 mmol) en porciones durante 15 minutos una solución del **Int-7c** enfriada (en hielo / agua) en CH₂Cl₂ (20 ml>) (1,06 g, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 75 minutos y se concentró a vacío hasta un aceite. El producto en bruto se purificó mediante el uso de una RPLC en gel de sílice (acetonitrilo / agua / 0,1 % de TFA) para separar el monobromuro de su análogo dibromo (en la bromación) y el material de partida. El eluido de la RPLC se neutralizó con un exceso de NH₃ / MeOH y el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ y agua, y la capa acuosa se extrajo con agua. La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **Int-7d** en forma de un sólido de color blanco (374 mg). RMN ¹H (DMSO) δ: 12,12 (s a, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,31 (m, 1H; superpuesto con la señal del agua), 2,25 - 1,73 (m, 4H), 1,39 / 1,17 (s, 3,8H + 5,2H).

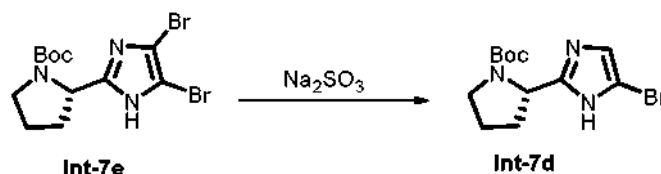
Síntesis alternativa del Int-7d

Etapas D - Síntesis del compuesto intermedio Int-7e



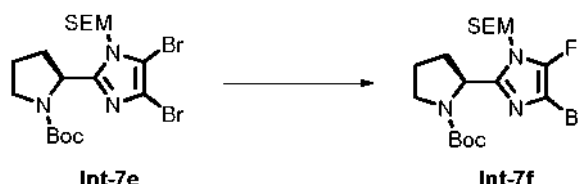
A una suspensión del **Int-7b** (140 g, 0,59 mol) en THF (2000 ml) se añadió N-bromosuccinimida (200 g, 1,1 mol). La mezcla se dejó en agitación a la temperatura ambiente bajo N_2 gaseoso durante aproximadamente 15 horas. Después el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía en gel de sílice (eluyente de acetato de etilo) para proporcionar 230 g del compuesto **Int-7e**. EM (ESI) m/e ($M + H^+$): 396.

Etapa E - Síntesis del compuesto intermedio Int-7d



A una suspensión del **Int-7e** (230 g, 0,58 mol) en EtOH / H_2O (proporción de 1:1, 3.000 ml) se añadió Na_2SO_3 (733 g, 5,8 mol). La mezcla resultante se dejó en agitación a reflujo suave durante aproximadamente 15 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con diclorometano dos veces y las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío hasta un semisólido. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto **Int-7d**. EM (ESI) m/e ($M + H^+$): 317.

Etapa F - Síntesis del compuesto intermedio Int-7f

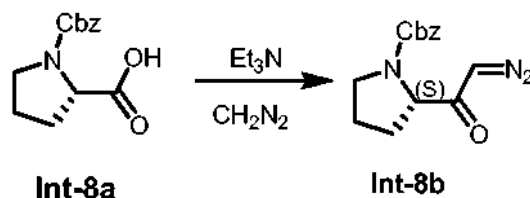


El compuesto **Int-7e** (2,63 g, 5,0 mmol) se disolvió en THF (30 ml) y la solución resultante se enfrió hasta $-78^\circ C$, después se añadió n-BuLi (1 M en hexano, 2,2 ml, 5,5 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 20 minutos. Se añadió N-fluorodibencensulfonimida (1,6 ml, 5,0 mmol) a $-78^\circ C$ y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente de nuevo hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso, después se repartió entre agua y EA. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc:éter de petróleo en un 0 - 20 % de EtOAc) para proporcionar el compuesto **Int-7f** (63 % de rendimiento). EM (ESI) m/z ($M + H^+$): 464,466. RMN ^{19}F = -151,8 ppm

Ejemplo 8

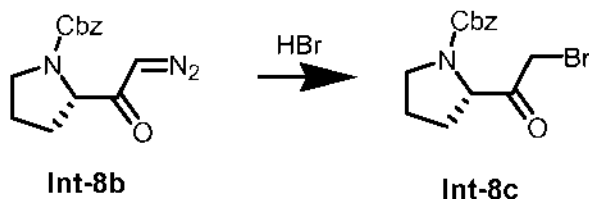
Preparación del compuesto intermedio Int-8 g

Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio Int-8b



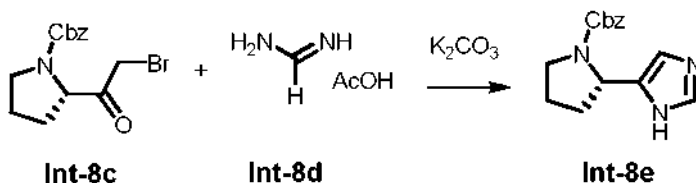
A una solución del compuesto Cbz-prolina (50 g, 0,2 mol) en THF (500 ml) y Et_3N (20 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (25 g, 0,22 mol) en un baño de agua helada. A continuación, la solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después se añadió lentamente una solución de CH_2N_2 (0,22 mol) en éter hasta que no se apreció evolución de N_2 gaseoso. Se añadió ácido acético (4 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 minutos. Después se añadió una solución de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó después mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el compuesto **Int-8b** (38 g, 70 % de rendimiento).

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-8c



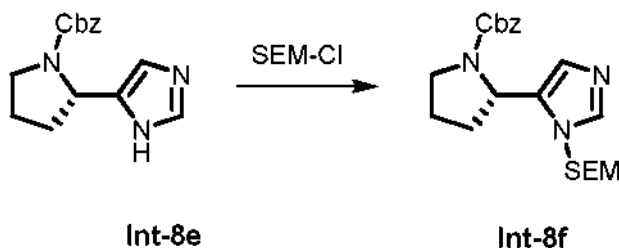
5 A una solución del **Int-8b** (38 g, 0,14 mol) en ácido acético (20 ml) se añadió gota a gota una solución acuosa de HBr (11,2 g, 0,14 mol). Después de 10 min, la mezcla se vertió en una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **Int-8c** (30 g, 68 % de rendimiento).

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio Int-8e



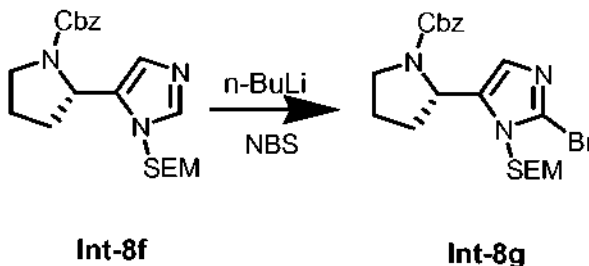
A una solución del **Int-8c** (10 g, 32 mmol) y el compuesto **Int-8d** (8,4 g, 64 mmol) en DMF (70 ml-) se añadió K₂CO₃ (18 g, 126 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante aproximadamente 15 horas. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó mediante el uso de una 15 cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto **Int-8e** (6 g, 59 % de rendimiento).

Etapa D - Síntesis del compuesto intermedio Int-8f

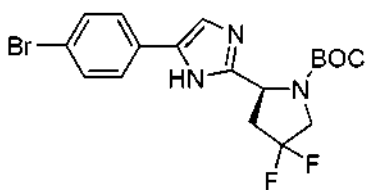


A una solución del **Int-8e** (4 g, 14,7 mmol) en THF (40 ml) se añadió NaH (6,6 g, 60 % de contenido, 16,17 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió hasta 0 °C, y se añadió gota a gota SEM-Cl (2,4 g, 14,7 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto **Int-8f** (2 g, 34 % de rendimiento).

Etapa E - Síntesis del compuesto intermedio Int-8g

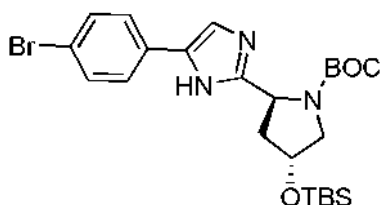


35 A una solución del **Int-8f** (2 g, 5 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 ml, 6,3 mmol) a -78 °C (baño) bajo una protección de N₂. La solución resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 30 minutos, después se añadió gota a gota una solución de NBS (0,89 g, 5 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. La mezcla se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora y después se añadió una solución acuosa de NH₄Cl. La capa orgánica se separó y se concentró a vacío para proporcionar un residuo en bruto, que se purificó mediante el uso de una cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 3:1 como eluyente) para proporcionar el **Int-8g** (400 mg, 16,5 % de rendimiento).



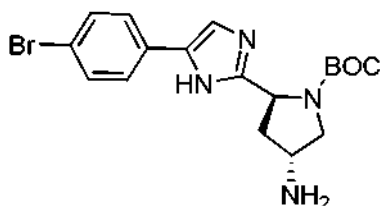
Int-9g

El **Int-9h** se preparó a partir de BOC-HYP-OH, (disponible en Aldrich) mediante el uso del método descrito anteriormente.



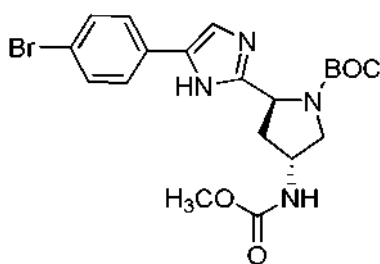
Int-9h

El **Int-9i** se preparó a partir del ácido BOC-4-amino-pirrolidin-2-carboxílico disponible comercialmente mediante el uso del método descrito anteriormente.



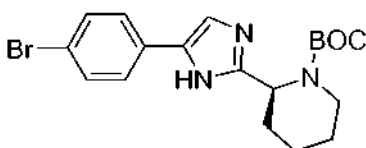
Int-9i

El **Int-9j** se preparó a partir del ácido BOC-4-amino-pirrolidin-2-carboxílico disponible comercialmente mediante el uso del método descrito anteriormente, con una funcionalización apropiada con cloroformiato de metilo como en el ejemplo 1.



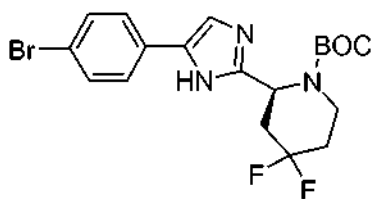
Int-9j

El **Int-9k** se preparó a partir de 2S-carboxi piperidina (preparada de acuerdo con el método descrito en Gudasheva *et al.*, J. Med. Chef Ther. 1996, 31, 151).

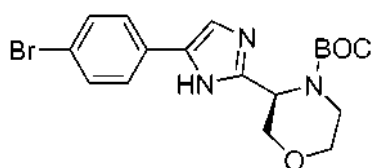


Int-9k

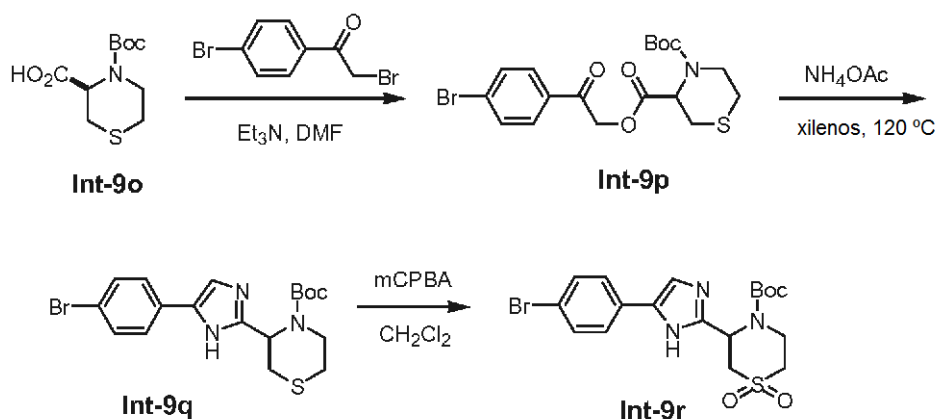
El **Int-9l** se preparó a partir de 2S-carboxi-4,4-F piperidina (preparada de acuerdo con el método descrito en la patente China nº CN 101462999).

**Int-9l**

El **Int-9m** se preparó a partir de 2S-carboxi morfolina, mediante el uso del método descrito anteriormente.

**Int-9m**

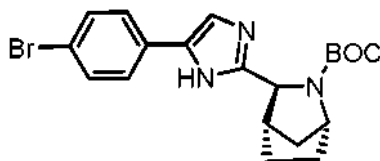
El **Int-9q** se preparó a partir del **Int-9o** disponible comercialmente mediante el uso del método descrito anteriormente.



Síntesis del **Int-9r**

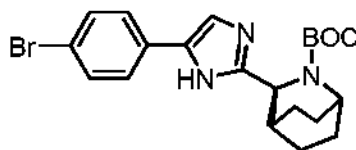
El compuesto **Int-9q** (712 mg, 1,68 mmol) se disolvió en DCM (17 ml>), se añadió mCPBA sólido (839 mg, 8,39 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 15 horas a la temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml>) y se inactivó mediante la adición de bisulfato de sodio acuoso 1 N (40 ml>). La fase orgánica se separó y después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 60 ml>) y salmuera (60 ml>), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El **Int-9r** resultante en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía en gel de sílice (cartucho de 80 g de SiO_2 RediSep®; gradiente del 1 - 9 % de MeOH / EtOAc) para proporcionar el compuesto **Int-9r** (458 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

El **Int-9s** se preparó a partir del ácido (1R,3S,4S)-N-BOC-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-carboxílico mediante el uso del método descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **Int-9r**.

**Int-9s**

El **Int-9t** se preparó a partir de 15 g del 2-terc-butí éster del ácido 2(S)-azabicyclo[2.2.2]-octan-2,3-dicarboxílico (disponible comercialmente en Wuxi Apptech Co) mediante el uso del método descrito anteriormente para la síntesis

de compuesto **Int-9r**, para proporcionar 10,1 g del **Int-9t**.



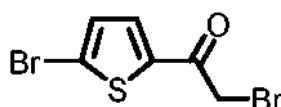
Int-9t

5 **Ejemplo 10**

Preparación del compuesto intermedio **Int-10c**

Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio Int-10a

10

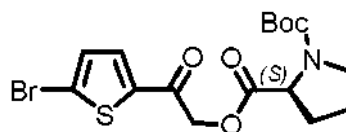


Int-10a

15

A una solución de 2-acetil-5-bromotiofeno (10,0 g, 48,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (120 ml) a la temperatura ambiente se añadió bromo (7,79 g, 48,8 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 20 horas, después se concentró a vacío para proporcionar el **Int-10a** en forma de un sólido de color amarillo (14,0 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional.

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-10b



Int-10b

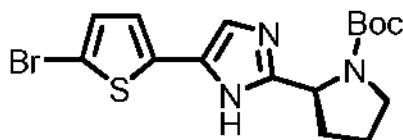
20

25

A una solución del **Int-10a** (13,9 g, 48,8 mmol) y N-Boc-prolina (22,1 g, 103 mmol) en acetonitrilo anhidro (250 ml) a la temperatura ambiente se añadió diisopropiletilamina (18,0 ml, 101 mmol). La reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 16 horas, después se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (500 ml) y las capas se separaron. La solución orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el **Int-10b** (21,2 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional.

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio Int-10c

30



Int-10c

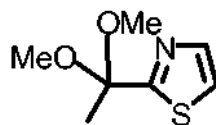
35

Se calentó una suspensión de **Int-10b** (11,7 g, 28,0 mmol) y NH_4OAc (43 g, 559 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) a 100 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar después hasta la temperatura ambiente y se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 330 g Redi-Sep (10 - 80 % de EtOAc / hexanos como eluyente) para proporcionar el **Int-10c** (6,18 g, 56 %). LRMS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 398,1, 400,1$.

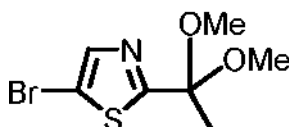
40

Ejemplo 11

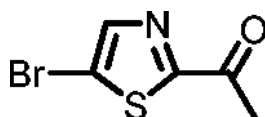
Preparación del compuesto intermedio **Int-11f**

Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio Int-11a**Int-11a**

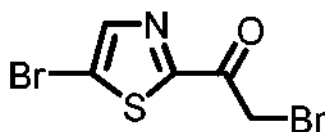
A una solución de 2-acetiltiazol (10,0 g, 78,6 mmol) en MeOH anhidro (150 ml) a la temperatura ambiente se añadió ortoformiato de trimetilo (52,0 g, 488 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (14,2 g, 74,7 mmol). La reacción resultante se calentó a 50 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 12 horas. Después se añadió EtOAc (600 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (600 ml) y salmuera (600 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-11a** (12,1 g, 90 %), que se usó sin purificación adicional.

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-11b**Int-11b**

A una solución del **Int-11a** (8,0 g, 46,2 mmol) en THF anhidro (150 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio (23,1 ml, 2,0 M, 46,2 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 45 minutos, después se añadió gota a gota una solución de tetrabromuro de carbono (15,9 g, 48,0 mmol) en THF anhidro (50 ml) durante 10 minutos. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar después hasta 0 °C por sí misma. Después la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y éter dietílico (150 ml) y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 330 g Redi-Sep (0 - 20 % de EtOAc / hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto **Int-11b** (7,47 g, 65 %).

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio Int-11c**Int-11c**

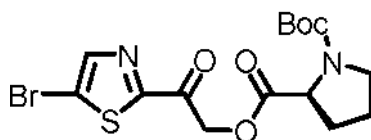
A una solución del **Int-11b** (7,47 g, 29,6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (100 ml) a la temperatura ambiente se añadió TFA (64 ml) y agua (2,0 ml). La reacción resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 17 horas, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se recogió en éter dietílico (300 ml) y una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (300 ml) y se separó. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-11c** (5,63 g, 92 %), que se usó sin purificación adicional.

Etapa D - Síntesis del compuesto intermedio Int-11d**Int-11d**

A una solución de 2-acetil-5-bromotiazol (5,63 g, 27,3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) a la temperatura ambiente se añadió bromo (4,39 g, 27,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas durante 48 horas, después se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-11d** en forma de un sólido de color amarillo (8,63 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional.

5

Etapa E - Síntesis del compuesto intermedio Int-11e

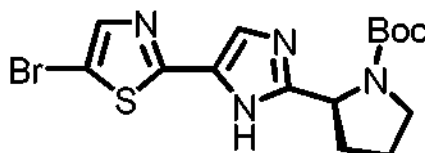


Int-11e

10 El compuesto **Int-11e** se preparó a partir de compuesto **Int-11d** mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 3, Etapa B.

Etapa F - Síntesis del compuesto intermedio Int-11f

15



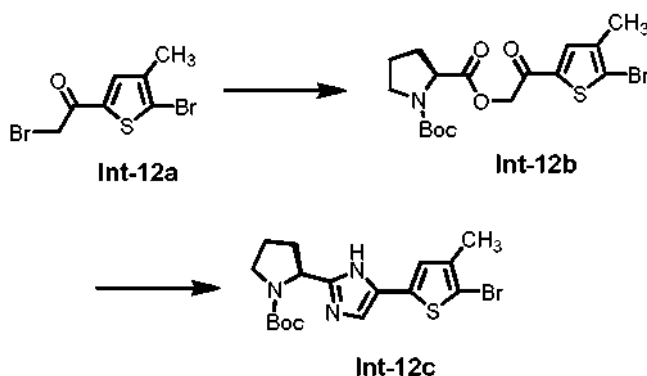
Int-11f

El compuesto **Int-11f** se preparó a partir del compuesto **Int-11e** mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 8, Etapa C. LRMS: $(M + H)^+ = 399,0, 401,0$.

20

Ejemplo 12

Preparación del compuesto intermedio **Int-12c**



25

Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio Int-12a

30 A una solución del ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico (7,6 g, 34,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (270 ml) a la temperatura ambiente se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (3,80 ml, 44,5 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (180 ml) y se enfrió hasta -15°C . Se añadió gota a gota una solución de (trimetilsilil) diazometano en hexano (25,8 ml, 2 M, 51,6 mmol) durante 20 minutos y la reacción resultante se dejó en agitación a -15°C durante 1 hora. Después se añadió gota a gota una solución de bromhidruro en ácido acético (7,2 ml, al 33 % en peso, 41,6 mmol) a la mezcla de reacción enfriada, y la reacción resultante se dejó en agitación a -15°C durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera (200 ml de cada uno). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-12a** en forma de un sólido de color amarillo claro (6,5 g, 63 %), que se usó sin

40

purificación adicional.

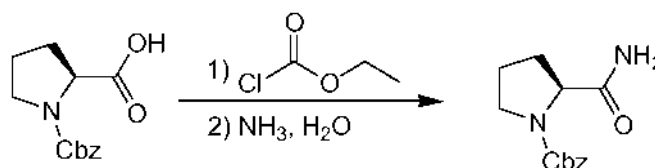
Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-12c

- 5 El compuesto **Int-12c** se sintetizó a partir del **Int-12a** de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 10, Etapas B y C. **Int-1c2**: LRMS: $(M + H)^+ = 414,2$.

Ejemplo 13

- 10 Preparación del compuesto intermedio **Int-13d**

Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-13b

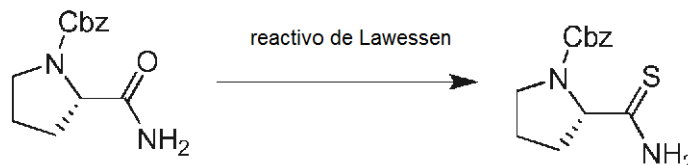


Int-13a

Int-13b

- 15 Se añadió gota a gota cloroformato de etilo (12 ml>, 125 mmol) en 180 ml> de THF a una solución enfriada (-5 °C) del compuesto Z-Pro-OH (13,8 g, 55,5 mmol), TEA (7,71 ml>, 55,5 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante 20 minutos a -5 °C antes de añadir NH_4OH saturado (15 ml>). La solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 18 horas, se eliminaron los volátiles y el residuo resultante se recogió en EtOAc (180 ml>). El precipitado de color blanco no disuelto se eliminó mediante filtración y se aclaró con EtOAc (100 ml>). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar el producto deseado (13,5 g) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (**Int-13b**). EM (ESI) m/e $(M + H^+)$: 249.

Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-13c

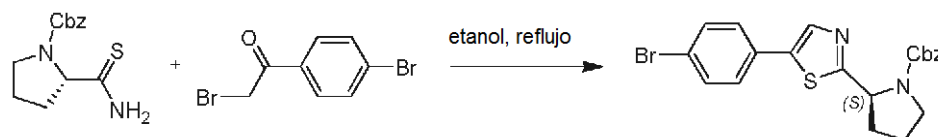


Int-13b

Int-13c

- 30 Se añadió reactivo de Lawesson (16,1 g, 39,9 mmol) a una suspensión agitada de la amida **Int-13b** (18 g, 72,6 mmol) en PhMe (200 ml>) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas antes de la eliminación del disolvente. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM / MeOH = 1:0 - 20:1) para proporcionar el compuesto **Int-13c** (18 g). EM (ESI) m/e $(M + H^+)$: 265.

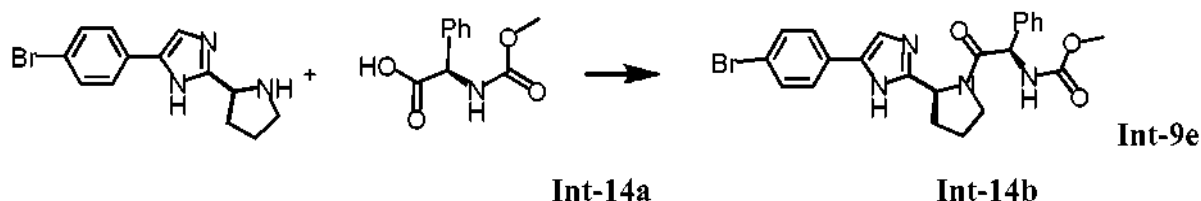
Etapas C - Síntesis del compuesto intermedio Int-13d



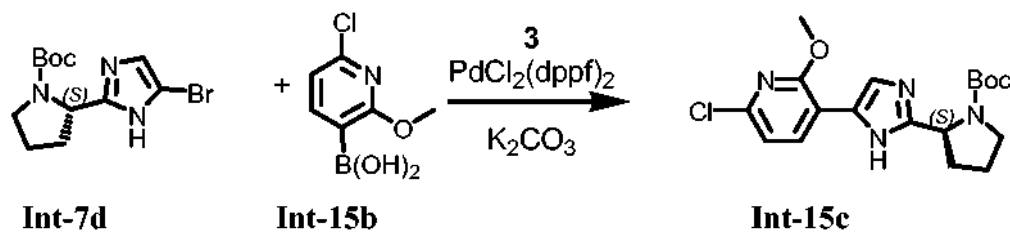
Int-13c

Int-13d

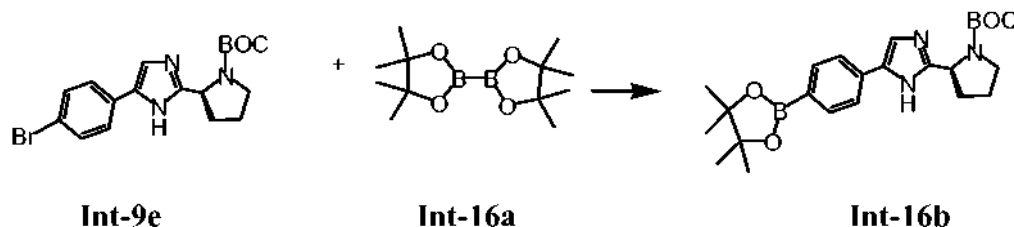
- 40 Se calentó una mezcla del **Int-13c** (10,0 g, 37,8 mmol) y bromoacetofenona (10,0 g, 35,9 mmol) en EtOH (100 ml>) a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto **Int-13d** (11 g). EM (ESI) m/e $(M + H^+)$: 444.

Ejemplo 14Preparación del compuesto intermedio **Int-14b**

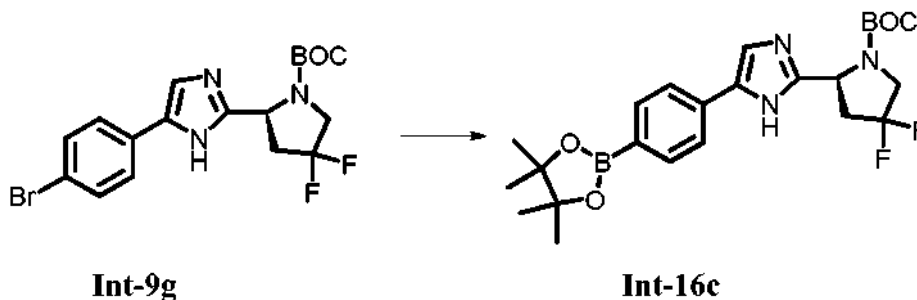
Una solución de compuesto **Int-9e** (1,0 g, 3,42 mmol), el compuesto **Int-14a** (0,95 g, 4,54 mmol), HATU (1,3 g, 3,42 mmol) y DMF (10 ml) se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. La solución se diluyó después con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una columna de 80 g de gel de sílice / sistema Combi-Flash (0 - 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto **Int-14b** en forma de un gel (1,12 g, 68 %).

Ejemplo 15Preparación del compuesto intermedio **Int-15c**

A una solución de compuesto **Int-7d** (0,5 g, 1,58 mmol) en DME (15 ml) a la temperatura ambiente bajo N_2 se añadió $PdCl_2(dppf)_2$ (258 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 5 minutos, después se añadió una solución del compuesto **Int-15b** (592 mg, 3,16 mmol) y K_2CO_3 (654 mg, 4,74 mmol) en 15 ml de H_2O a la mezcla de reacción en 3 porciones durante 10 minutos. La reacción resultante se dejó en agitación durante 30 minutos más, tiempo tras el cual un análisis mediante una cromatografía en capa fina indicó que se había consumido el compuesto **Int-7a**. La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos más, después se concentró a vacío, y el residuo resultante se recogió en 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía líquida ultrarrápida (del 0 % al 100 % de EtOAc / Hexano) para proporcionar 600 mg del compuesto **Int-15c** (> 85 % de pureza, teoría 597 mg). HPLC (columna C18 Gemini 5u 110A, de 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros). FABMS: $MH^+ = 379$

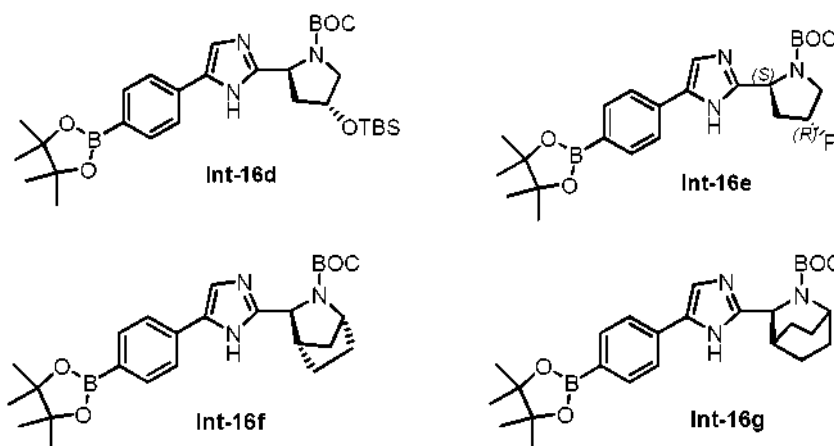
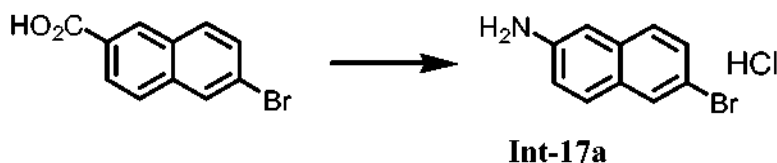
Ejemplo 16Preparación del compuesto intermedio **Int-16b**

Se añadieron el compuesto **Int-9e** (4,2 g, 12,24 mmol), bis(pinacolato) de diboro (el compuesto **Int-16a**, 6,5 g, 25,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,563 g, 0,49 mmol), acetato de potasio (3,1 g, 31,58 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml) a un recipiente a presión de 350 ml. La mezcla resultante se degasificó y se dejó en agitación a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo obtenido se purificó mediante el uso de una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0 - 2 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto **Int-16b** en forma de una cera de color blanco (2,5 g, 46,5 %).

Ejemplo 16aPreparación del compuesto intermedio **Int-16c**

Se añadieron el compuesto **Int-9 g** (5,7 g, 13,31 mmol), bis(pinacolato) diboro (6,8 g, 26,78 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,76 g, 0,66 mmol), acetato de potasio (2,0 g, 20,37 mmol) y 1,4-dioxano a un matraz de 500 ml. La suspensión resultante se desgasificó y se dejó en agitación a 80 °C durante aproximadamente 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo obtenido se purificó mediante el uso de una columna de sílice 220 g ISCO en Combi-Flash Rf con una elución del 0 - 4 % de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-16c** en forma de una cera (5,4 g, 85 %).

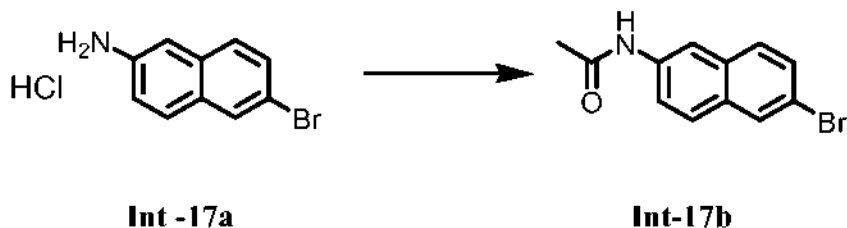
El **Int-16d**, el **Int-16e**, el **Int-16f** y el **Int-16g** se prepararon a partir del **Int-9h**, del **Int-9f**, del **Int-9s** y del **Int-9t**, respectivamente, mediante el uso del método descrito anteriormente.

**Ejemplo 17**Preparación del compuesto intermedio **Int-17***Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-17a*

Se calentó a reflujo una mezcla del ácido 6-bromo-2-naftoico (80,3 g, 319 mmol), difenilfosforil azida (71 ml, 352 mmol) y trietilamina (50 ml, 358 mmol) en terc-butanol (400 ml) y se dejó en agitación a esta temperatura durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (600 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (200 ml) y se secó a vacío a 65 °C. El sólido de color blanco resultante se suspendió en MeOH (500 ml) y se enfrió hasta -78 °C, después se burbujeó HCl gaseoso en la mezcla hasta saturación. La mezcla de reacción se dejó después en agitación a la temperatura ambiente durante 15 horas, tiempo tras el cual los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, después se lavaron con MeOH enfriado en hielo (100 ml) para proporcionar el compuesto **Int-17a** en forma de un sólido de color blanquecino (74,8 g, 91 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,5 - 10,0 (s a, 3H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,92

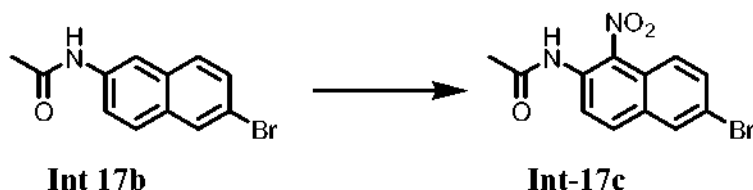
(d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 - 7,65 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H). LRMS: $(M + 2H)^+ = 223$.

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-17b



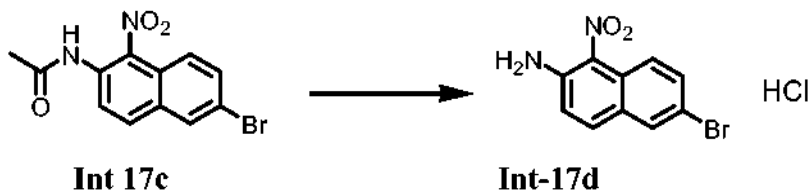
A una solución del compuesto **Int-17a** (74,8 g, 289 mmol) y trietilamina (120 ml>, 860 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml>) a 0°C se añadió anhídrido acético (27,5 ml>, 292 mmol). La reacción resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con hexanos (500 ml>) y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con hexanos (100 ml>) y se secaron a vacío a 55°C durante 1 hora para proporcionar el compuesto **Int-17b** en forma de un sólido de color blanquecino (60,6 g, 79 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,1 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 2,10 (s, 3H). LRMS: $(M + H)^+ = 265$.

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio Int-17c



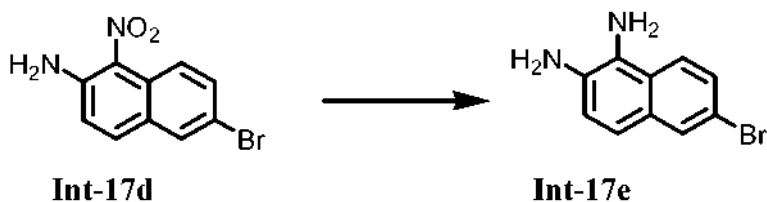
A una solución del compuesto **Int-17b** (60,6 g, 229 mmol) y anhídrido acético (120 ml>) en ácido acético (500 ml>) a 0°C se añadió una solución de ácido nítrico fumante (36 ml>) en ácido acético (84 ml>) gota a gota durante 2 horas. La reacción resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a vigorosamente a esta temperatura durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y después los sólidos recogidos se lavaron con agua (100 ml>), después se recrystalizaron en EtOH (1,4 l) para proporcionar el compuesto **Int-17c** en forma de un sólido de color blanquecino (58,5 g, 83 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,95 (s a, 1H), 8,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

Etapa D - Síntesis del compuesto intermedio Int-17d



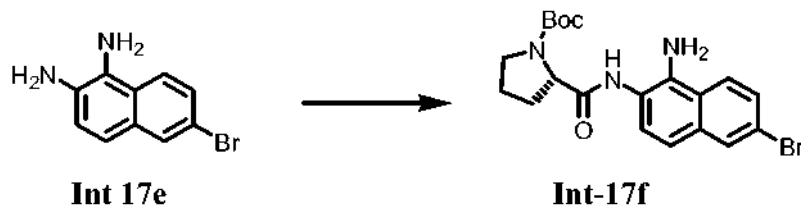
A una solución del compuesto **Int-17c** (58,5 g, 189 mmol) en MeOH (150 ml>) se añadió HCl 6 N (150 ml>) y la reacción resultante se calentó a 75°C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 6 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos recogidos se aclararon con agua (100 ml>) y se secaron a vacío a 55°C durante 2 horas para proporcionar el compuesto **Int-17d** en forma de un sólido de color amarillo (47,9 g, 95 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,45 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 3H), 7,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,33 (s a, 1H).

Etapa E - Síntesis del compuesto intermedio Int-17e



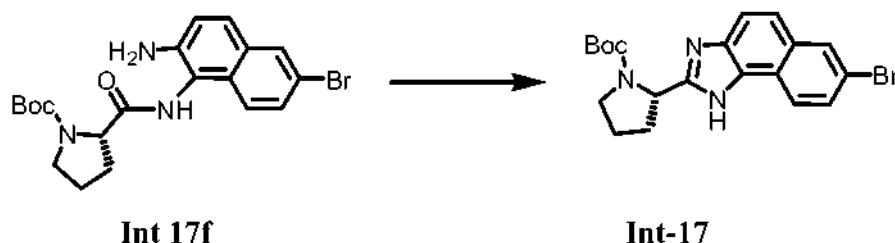
A una solución del compuesto **Int-17d** (47,9 g, 179 mmol) y cloruro de amonio (14,4 g, 269 mmol) en agua (100 ml) y THF (250 ml) se añadió polvo de hierro (50 g, 895 mmol). La reacción resultante se calentó a 60 °C y se dejó en agitación vigorosamente a esta temperatura durante 3 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se aclaró con MeOH hasta que la Celite quedó incolora. El filtrado y los aclarados combinados se concentraron a vacío y el residuo resultante se purificó inmediatamente en un tapón de gel de sílice (17 cm de L x 14 cm de A) eluyendo con un 1 % de MeOH / CH₂Cl₂ (7 l) para proporcionar el compuesto **Int-17e** en forma de un sólido de color pardo (40,5 g, 95 %). RMN ¹H (DMSO- d₆) δ 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 4,86 (s a, 4H). LRMS: (M + H)⁺ = 238.

Etapa F - Síntesis del compuesto intermedio Int-17f



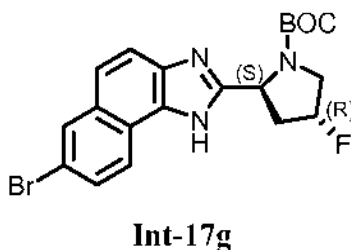
A una solución del compuesto **Int-17e** (40,5 g, 171 mmol), N-Boc-prolina (45,0 g, 209 mmol) y diisopropiletilamina (90 ml, 517 mmol) en DMF anhidra (1 l) a 0 °C se añadió HATU (78 g, 205 mmol). La reacción resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, después se dejó en agitación a esta temperatura durante 9 horas. Se añadió agua (1,5 l) a la mezcla de reacción y la solución resultante se extrajo con MTBE (3 x 1,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (75 ml) y se añadió agua (1,5 l). La mezcla heterogénea resultante se dejó en agitación vigorosamente durante 2 horas, después se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (1 l) y se secó a vacío a 55 °C para proporcionar el compuesto **Int-17f** en forma de un sólido de color blanquecino (66,5 g, 90 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,45 - 9,42 (m, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 3,45 - 3,31 (m, 2H), 2,33 - 2,13 (m, 1H), 2,0 - 1,75 (m, 3H), 1,46 - 1,38 (m, 9H).

Etapa G - Síntesis del compuesto intermedio Int-17



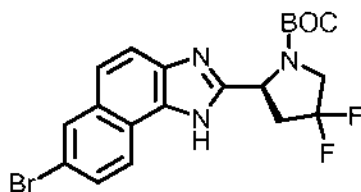
Se calentó una solución del compuesto **Int-17f** (66,5 g, 153 mmol) y ácido acético (500 ml) a 60 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (1 l) y la mezcla se ajustó a pH 8 mediante el uso de carbonato de sodio sólido. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 1 l) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **Int-17** en forma de un sólido en bruto de color marrón (63,7 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,0 - 12,5 (m, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 7,78 - 7,60 (m, 3H), 5,11 - 4,93 (m, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 2,45 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 1,85 (m, 3H), 1,49 - 0,95 (m, 9H). LRMS: (M + H)⁺ = 416.

El compuesto **Int-17g** se preparó a partir de N-BOC-trans-fluoro-L-prolina, mediante el uso del método descrito anteriormente.



El compuesto **Int-17h** se preparó a partir de N-Boc-4,4-difluoro-L-prolina, mediante el uso del método descrito

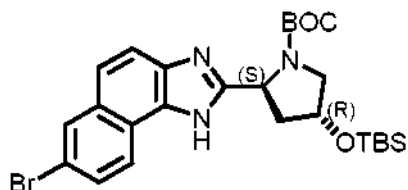
anteriormente.



Int-17h

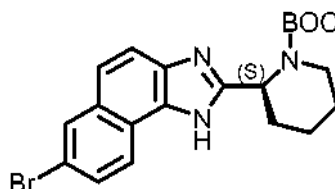
El compuesto **Int-17i** se preparó a partir de BOC-HYP-OH, mediante el uso del método descrito anteriormente.

5



Int-17i

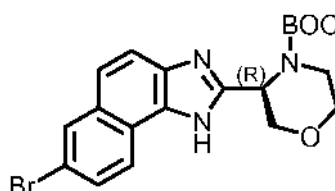
El compuesto **Int-17j** se preparó a partir de ácido L-pipecólico, mediante el uso del método descrito anteriormente.



Int-17j

10

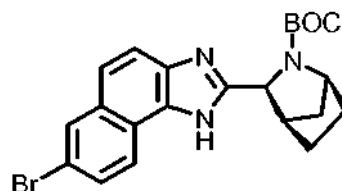
El compuesto **Int-17k** se preparó a partir de 2S-carboxi morfolina, mediante el uso del método descrito anteriormente.



Int-17k

15

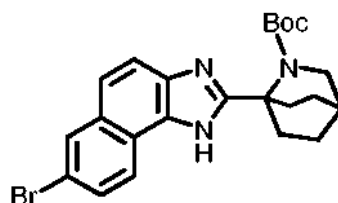
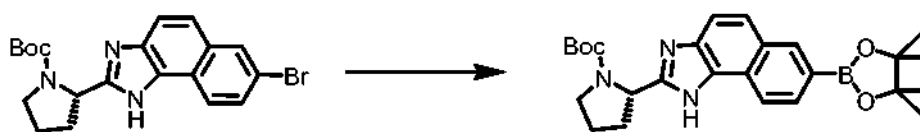
El compuesto **Int-17l** se preparó a partir del ácido (1R, 3S, 4S)-N-BOC-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-carboxílico, mediante el uso del método descrito anteriormente.



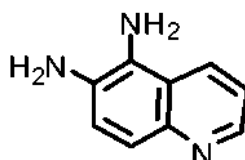
Int-17l

20

El compuesto **Int-17m** se preparó a partir del 2-terc-butil éster del ácido 2(S)-azabicyclo[2.2.2]-octan-2,3-dicarboxílico, mediante el uso del método descrito anteriormente.

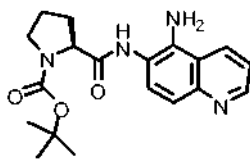
**Int-17m****Ejemplo 18**5 Preparación del compuesto intermedio **Int-18****Int-17****Int-18**

10 A una solución del compuesto **Int-17** (21 g, 50,4 mmol), bis(pinacolato) de diboro (14,1 g, 55,5 mmol) y KOAc (7,5 g, 76,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió una solución premezclada de Pd(dba)₂ (1,16 g, 2,01 mmol) y triciclohexilfosfina (1,14 g, 4,06 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La reacción resultante se calentó a 100 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 4 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y la Celita se aclaró con CH₂Cl₂ (100 ml) y el filtrado y el lavado combinados se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 330 g Redi-Sep mediante el uso de un gradiente del 0 - 70 % de EtOAc / hexano como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-18** en forma de un sólido de color amarillo (19 g, 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,0 - 12,5 (m, 1H), 8,40 - 8,36 (m, 2H), 7,84 - 7,63 (m, 3H), 5,13 - 4,93 (m, 1H), 3,73 - 3,57 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 1H), 2,18 - 1,95 (m, 3H), 1,40 - 1,02 (m, 21H). LRMS: (M + H)⁺ = 464.

20 **Ejemplo 19**Preparación del compuesto intermedio **Int-19e**25 *Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-19a***Int-19a**

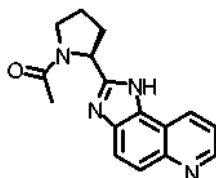
30 A una solución de paladio sobre carbono al 50 % (10 % de humedad, 250 mg) en etanol absoluto (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió 5-amino-6-nitroquinolina (5,00 g, 26,4 mmol). Con agitación, la solución se puso a vacío durante 30 segundos, y después se puso bajo una atmósfera de H₂ mediante el uso de un globo lleno de gas hidrógeno. La reacción se dejó en agitación durante 2 horas, después el matraz de reacción se evacuó a vacío y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se aplicaron ultrasonidos a la mezcla de reacción durante 10 minutos y se añadió metanol (50 ml). La solución resultante se colocó después en una atmósfera de H₂ de nuevo y se dejó en agitación durante 2 horas. Después de la evacuación del matraz de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celita y la almohadilla se lavó con metanol (2 x 200 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (75 ml). La solución resultante se purificó mediante el uso de una columna ISCO 330-g Redi-Sep (0 - 10 % de metanol / CH₂Cl₂ como eluyente) para proporcionar el compuesto **Int-19a** en forma de un sólido de color amarillo (3,76 g, 89 %).

40 *Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-19b*

**Int-19b**

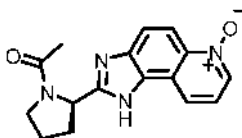
A una solución del compuesto **Int-19a** (1,00 g, 6,28 mmol), HATU (2,63 g, 6,91 mmol) y diisopropiletilamina (3,28 ml, 18,8 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se añadió Boc-Pro-OH (1,49 g, 6,91 mmol). La reacción resultante se puso en una atmósfera de nitrógeno y se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se repartió después entre EtOAc (100 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 100 ml). La solución resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se purificó mediante una cromatografía mediante el uso de una columna ISCO 80-g Redi-Sep (0 - 5 % de metanol / CH₂Cl₂ como eluyente) para proporcionar el compuesto **Int-19b** en forma de un aceite de color naranja (0,713 g, 32 %). ESI-LRMS: (M + H-C₄H₉O₂)⁺ 257.

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio Int-19c

**Int-19c**

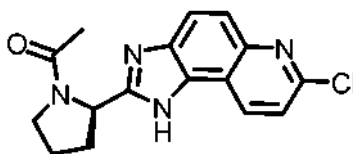
Se colocó una solución de compuesto **Int-19b** (3,00 g, 8,41 mmol) en CH₃COOH (70 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se concentró a vacío. El residuo oleoso obtenido se diluyó con CH₂Cl₂ y la solución se neutralizó mediante el uso de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (125 ml). La mezcla bifásica resultante se dejó en agitación durante 1 hora y después se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **Int-19c** en forma de una espuma de color naranja (2,04 g, 86 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,61 (s a, 0,32H), 11,04 (s a, 0,68H), 8,93 - 8,85 (m, 1,68 H), 8,38 - 8,30 (m, 0,32H), 8,08 - 7,70 (m, 2H), 7,53 - 7,40 (m, 1H), 5,51 - 5,43 (m, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 3,34 - 3,13 (m, 1H), 2,51 - 2,11 (m, 6H). LCMS: (M + H)⁺ = 281.

Etapa D - Síntesis del compuesto intermedio Int-19d

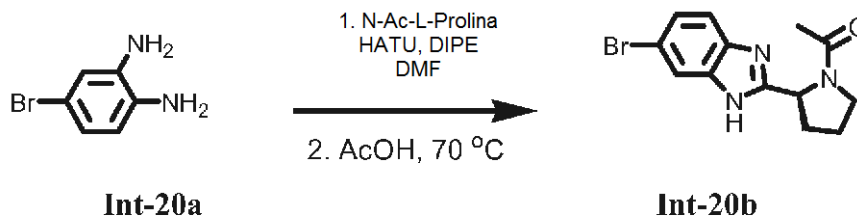
**Int-19d**

A una solución a 0 °C del compuesto **Int-19c** (2,03 g, 7,24 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,50 g, 8,69 mmol). La reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente en agitación durante 18 horas, después la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución de Na₂SO₃ al 10 % (25 ml). El disolvente orgánico se eliminó a vacío y el resto de la solución acuosa se purificó directamente mediante el uso de una columna ISCO 80 g Redi-Sep (0 - 10 % de CH₃OH / CH₂Cl₂ como eluyente) para proporcionar un producto espumoso de color amarillo brillante. Este material experimentó una segunda purificación mediante una cromatografía ultrarrápida mediante el uso de una columna ISCO 80 g Redi-Sep (0 - 10 % de CH₃OH / CH₂Cl₂ como eluyente) para proporcionar el compuesto **Int-19d** en forma de una espuma de color amarillo claro (1,85 g, 86 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,69 (s a, 0,17H), 11,12 (s a, 0,83H), 8,59 - 8,38 (m, 2,83H), 8,04 - 7,96 (d, J = 9,5 Hz, 0,17H), 7,88 - 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 0,17H), 7,75 - 7,67 (d, J = 9,4 Hz, 0,83H), 7,36 - 7,23 (m, 1H), 5,43 - 5,34 (m, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 3,24 - 3,06 (m, 1H), 2,43 - 2,06 (m, 6H).

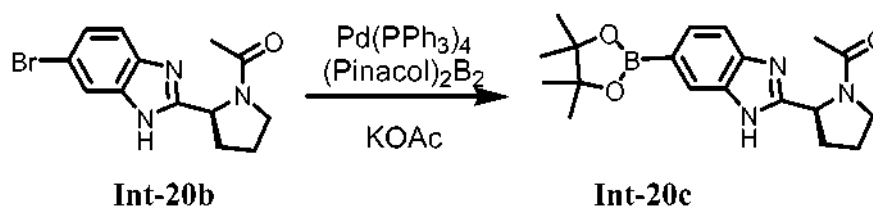
Etapa E - Síntesis del compuesto intermedio Int-19e

**Int-19e**

Se puso una solución del compuesto **Int-19d** (1,84 g, 6,20 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta 0 °C y a la solución enfriada resultante se añadió trietilamina (1,04 ml, 7,45 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación durante 10 minutos, después se añadió gota a gota una solución de cloruro de desfosforilo (1,14 g, 7,45 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó en agitación durante 1,75 horas adicionales a 0 °C, después se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (3,0 ml). La mezcla de reacción resultante se neutralizó a pH 7 mediante el uso de NaOH 2 N (~ 15 ml), después se cargó directamente en una columna 120 g Redi-Sep y se purificó mediante el uso de un 0 - 10 % de CH_3OH / CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un producto sólido de color amarillo. El producto sólido de color amarillo (que contiene ambos isómeros del compuesto **Int-19e**) se separó después en los isómeros individuales mediante el uso de una HPLC semipreparativa (Luna C18, CH_3CN / agua con un 0,05 % de TFA). Las fracciones isoméricamente limpias se combinaron con una solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y el disolvente orgánico se eliminó a vacío. La porción acuosa restante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de CH_3CN y agua y la solución se liofilizó durante aproximadamente 15 horas para proporcionar el compuesto **Int-19e** en forma de un sólido de color blanquecino (463 mg, 23 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 11,10 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H), 7,89 - 7,68 (m, 2H), 7,53 - 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,52 - 5,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 3,26 (s a, 1H), 2,52 - 2,11 (m, 6H).

Ejemplo 20Preparación del compuesto intermedio **Int-20c***Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-20b*

A una solución del **Int-20a** (6,1 g, 32,7 mmol), N-acetil-L-prolina (5,4 g, 34,35 mmol) y HATU (13,7 g, 34,35 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se añadió diisopropiletilamina (16,91 ml, 96,9 mmol) gota a gota durante 15 minutos a la temperatura del hielo. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 3 horas. La reacción se diluyó después con EtOAc (500 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (200 ml x 2). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida mediante el uso de un 1 % - 2 % de MeOH / CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el intermedio de amida (4,1 g). La amida se disolvió en ácido acético glacial y se calentó a 60 - 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente una solución saturada de Na_2CO_3 hasta que el pH = 8. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **Int-20b** (3,75 g, 38 %). LCMS: M^+ = 308

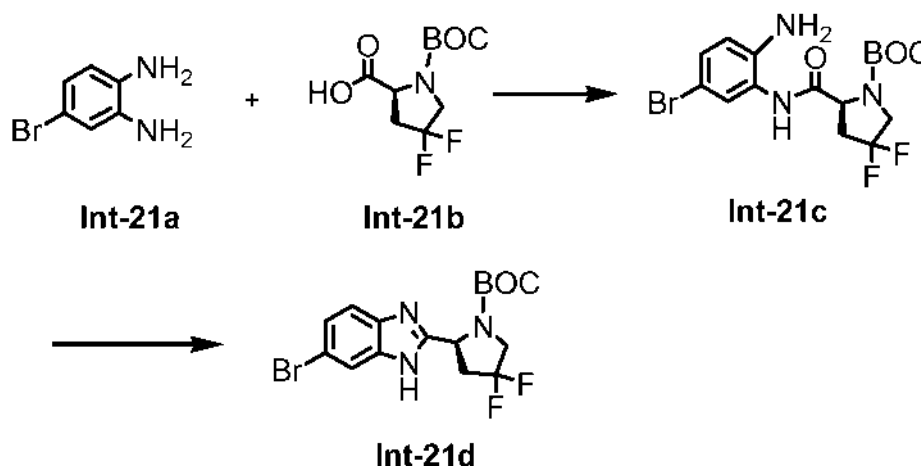
Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-20c

Se añadieron el **Int-20b** (925 mg, 3 mmol), $(\text{Pinacol})_2\text{B}_2$ (1,6 g, 6,3 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (174 mg, 0,15 mmol), acetato

de potasio (736 mg, 7,5 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml) a un recipiente a presión de 350 ml. La mezcla resultante se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se dejó en agitación a 80 °C durante 17 horas. Después de enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente, la solución se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml) y se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se lavó con una solución de NaHCO₃ (50 ml) y agua (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida mediante el uso de un 0 - 5 % de MeOH / CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-20c** (750 mg, 70 %, contiene algo de pinacol). EM: MH⁺ = 356,2; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,1 - 7,4 (m, 3H), 5,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,0 - 2,2 (m, 6H), 1,39 (s a, 12H).

Ejemplo 21

Preparación del compuesto intermedio **Int-21d**



Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio **Int-21c**

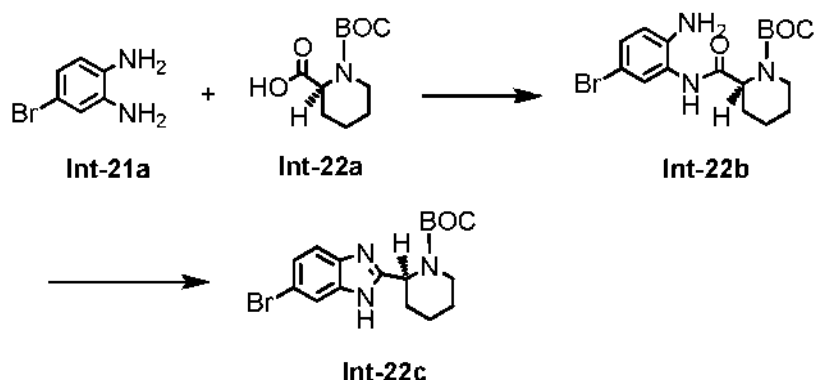
Se enfrió una solución del compuesto **Int-21a** (7,35 g, 39,3 mmol), el compuesto **Int-21b** (9,88 g, 39,3 mmol) y diisopropiletilamina (10 ml, 57,5 mmol) en DMF (40 ml) a 0 °C, se añadió lentamente HATU (15,0 g, 39,45 mmol) a la solución enfriada, y la reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente por sí misma, después se agitó a la temperatura ambiente durante 19 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con salmuera (3 x 100 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de una columna de sílice de 330 g ISCO (0 - 5 % de metanol en diclorometano como eluyente) para proporcionar el compuesto **Int-21c** en forma de un gel de color marrón (15,1 g, 91 %).

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio **Int-21d**

El compuesto **Int-21c** (15,1 g, 35,9 mmol) se disolvió en ácido acético (50 ml) en un matraz de 500 ml. La solución resultante se calentó a 60 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 4 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (200 ml), se secó (sulfato de sodio y carbonato de sodio), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-21d** en forma de un sólido de color pardo (11,0 g, 76 %), que se usó sin purificación adicional. LCMS anal. calculado para: C₁₆H₁₆BrF₂N₃O₂ 401,1; Encontrado: 402,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 22

Preparación del compuesto intermedio **Int-22c**



Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-22b

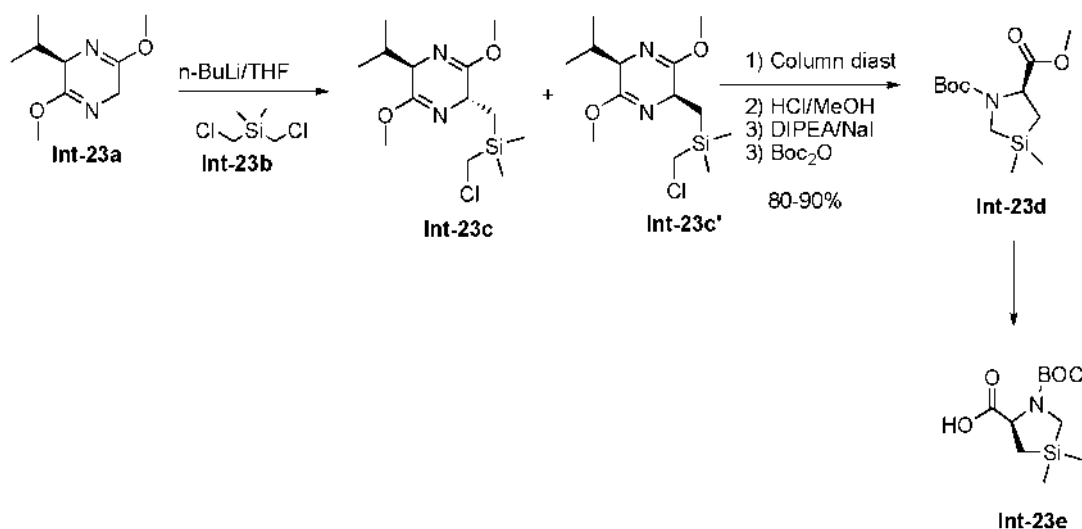
- 5 Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 21, Etapa A, se acoplaron los compuestos **Int-21a** y **Int-22a** para proporcionar el compuesto **Int-22b** en forma de un gel de color marrón (12,5 g, 81 %).

Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-22c

- 10 Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 29, Etapa B, el compuesto **Int-22b** se convirtió en el compuesto **Int-22c** en forma de un sólido de color marrón (11,20 g, 93 %), que se usó sin purificación.

Ejemplo 23

- 15 Preparación del compuesto intermedio **Int-23e**



Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-23c

- 20 Se cargó un matraz de fondo redondo de 5 l de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, un embudo de adición y una entrada de N₂ con el auxiliar quiral Schollkopf (**Int-23a**, 200 g, 1,09 mol, 1,0 eq), bis(clorometil) dimetilsilano (**Int-23b**, 256 g, 1,63 mol, 1,5 eq) y THF (2 l, Aldrich, anhidro). El matraz se enfrió en un baño de hielo seco / 2-propanol hasta que la temperatura interna alcanzó -75 °C. Se añadió n-butil-litio (Aldrich 2,5 M en hexanos, 478 ml, 1,19 mol, 1,09 eq) a través de un embudo de goteo durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción a entre -67 °C y -76 °C. La solución resultante de color rojo anaranjado se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas.
- 25 La mezcla de reacción se enfrió de nuevo después hasta 0 °C y se inactivó con 500 ml de agua. Se añadió éter dietílico (2 l) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con 1 l de éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 480 g de un aceite de color naranja. Este material se dejó a vacío durante aproximadamente 15 horas para proporcionar 420 g de aceite (mezcla del **Int-23c** y el **Int-23c'**). El producto en bruto se dividió en dos lotes, y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice en una columna ultrarrápida de 1,6 kg. La columna se eluyó con un gradiente de 0 - 4 % de Et₂O en hexanos. Las fracciones del producto se concentraron a vacío a la temperatura del baño, a o por debajo de 40 °C, para proporcionar 190 gramos del compuesto **Int-23c** (60 % de rendimiento).

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-23d

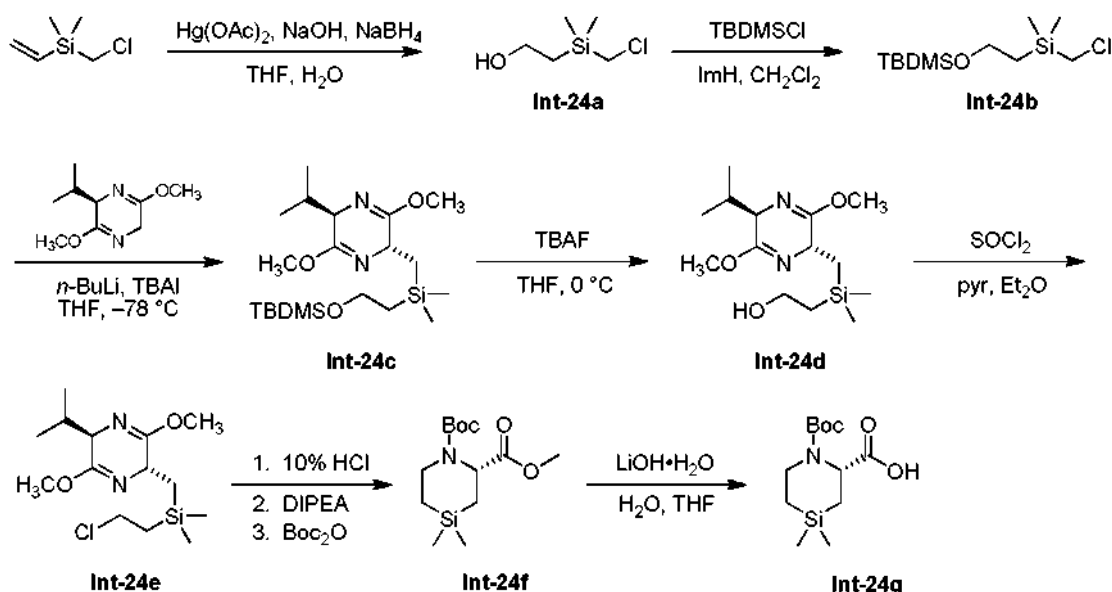
Se cargó un matraz de fondo redondo de 5 l de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda de temperatura, un baño de agua externo y una entrada de N₂ con el compuesto **Int-23c** (196 g, 0,643 mol, 1,0 eq) y metanol (1,5 l). Se añadió HCl acuoso (500 ml) de un 10 % en volumen a la temperatura ambiente durante 30 minutos, observándose una suave exoterma. La temperatura se elevó hasta 37 °C, después cayó de nuevo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 3 horas y se controló mediante una TLC y una LCMS. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un aceite. Se añadió metanol adicional (3 x 200 ml) y la mezcla de reacción se concentró de nuevo a vacío. El producto en bruto resultante se secó con un aspirador doméstico durante aproximadamente 15 horas. Después el producto en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (750 ml) y Et₂O (1250 ml) y se añadió yoduro de sodio (96,4 g, 0,643 mol, 1,0 eq). Se añadió lentamente diisopropiletilamina (336 ml, 1,929 mol, 3,0 eq) durante 25 minutos con una agitación eficaz, causando que la temperatura aumentara hasta 35 °C, disminuyendo después de nuevo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual la EM de una alícuota indicaba que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas adicionales y después se añadió Boc-anhídrido (281 g, 1,286 mol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se dejó después en agitación a la temperatura ambiente. Después de dos días, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 l) y agua (1 l) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con 500 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío hasta un aceite de color amarillo (380 g). El producto en bruto se dividió en dos porciones de 180 g por conveniencia, y cada porción se purificó a través de una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Las condiciones de la columna para una porción de 180 g del producto en bruto son como sigue. La muestra de 180 gramos del producto en bruto se cargó en un cartucho de 191 g de SiO₂ y se purificó en una columna de SiO₂ de 1,5 kg. La columna se eluyó mediante el uso de un gradiente del 0 % - 20 % de EtOAc / hexanos como fase móvil para proporcionar 52 gramos del **Int-23d** puro y fracciones adicionales del **Int-23d** que contenían una pequeña cantidad de una impureza de Boc-valina. Las fracciones impuras de las dos columnas se recombinaron y se purificaron de nuevo. Después de la cromatografía, se obtuvo el compuesto **Int-23d** en forma de un aceite que solidificó en un sólido de color blanco después de un periodo de reposo (128 g, 65 % de rendimiento a lo largo de las tres etapas).

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio Int-23e

Una solución del **Int-23d** (8,5 g, 31,1 mmol) en metanol (100 ml) y una solución acuosa de KOH 1,0 M (48 ml, 48 mmol) se dejaron en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas, se neutralizaron con 48 ml de una solución acuosa de HCl 1,0 M a pH ~ 5 y se concentraron a vacío hasta un aceite. El residuo resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **Int-23e** en forma de un gel (7,74 g, 96 %). La pureza quiral se determinó mediante el uso de una columna Chiralcell AD-H, en modo SFC, con CO₂ / MeOH, 90 / 10.

Ejemplo 24

Preparación del compuesto intermedio **Int-24g**



Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-24a

Se disolvió acetato de mercurio (14,3 g, 44,8 mmol) en agua (45 ml) y se añadió THF (45 ml). A esta solución de color amarillo se añadió a la temperatura ambiente (clorometil)-dimetilvinilsilano (5,65 g, 41,9 mmol) que se hizo homogéneo en 30 segundos. La solución resultante se dejó en agitación durante 5 minutos, después se añadió NaOH acuoso (3 M, 45 ml), seguido de una solución (45 ml) de NaBH₄ (0,5 M) en NaOH 3 M. Se añadió éter dietílico (160 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h adicional. La mezcla se saturó después con NaCl y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-24a** en forma de un aceite incoloro (5,72 g, 89 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,84 - 3,75 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,34 - 1,31 (m, 1H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,148 (s, 6H).

Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-24b

A una solución del **Int-24a** (5,72 g, 37,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió imidazol (3,82 g, 56,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C y se añadió lentamente cloruro de *tert*-butildimetilsililo (8,46 g, 56,1 mmol) durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 horas. Se añadió agua (50 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío a 80 °C para eliminar el cloruro de *tert*-butildimetilsililo residual y proporcionar el producto deseado **Int-24b** en forma de un aceite incoloro (9,82 g, 98 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,78 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,011 (s, 6H), 0,02 (s, 6H).

Etapas C - Síntesis del compuesto intermedio Int-24c

A una solución de (R)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (6,16 g, 33,4 mmol) en THF (60 ml) se añadió TBAI (617 mg, 1,67 mmol). La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente una solución de n-BuLi (14,7 ml, 2,5 M en hexanos, 36,75 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 minutos, después se añadió lentamente el **Int-24b** en THF (20 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 2 horas, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (5 ml), se concentró a vacío, se añadió agua (50 ml) seguido de éter dietílico (50 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación adicional mediante una cromatografía en columna en una columna de gel de sílice de 330 g ISCO Redi-Sep mediante el uso de un eluyente de CH₂Cl₂ con un gradiente del 0 - 10 % de EtOAc / hexanos, proporcionó el producto deseado **Int-24c** en forma de un aceite de color ámbar claro (8,65 g, 63 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,94 - 3,89 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 6H), 2,32 - 2,17 (m, 1H), 1,25 - 1,21 (m, 1H), 1,06 - 0,95 (m, 5H), 0,88 (s, 10H), 0,74 - 0,68 (m, 1H), 0,69 - 0,66 (m, 2H), 0,12 - 0,02 (m, 12H).

Etapas D - Síntesis del compuesto intermedio Int-24d

A una solución en THF (60 ml) del **Int-24c** (8,65 g, 20,8 mmol) enfriada a 0 °C se añadió lentamente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (31,3 ml, 1,0 M en THF, 31,0 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas con agitación. Después, la reacción se concentró a vacío, y el producto en bruto se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice de 120 g ISCO Redi-Sep mediante el uso de CH₂Cl₂ con un gradiente del 0 - 3 % de MeOH / CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-24d** en forma de un aceite incoloro (4,69 g, 99 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 1,37 - 1,29 (m, 1H), 1,10 - 1,01 (m, 5H), 0,93 - 0,85 (m, 2H), 0,74 - 0,68 (m, 2H), 0,14 - 0,08 (m, 6H).

Etapas F - Síntesis del compuesto intermedio Int-24e

A una solución en Et₂O (30 ml) del **Int-24d** (2,12 g, 267 mmol) se añadió piridina (720 µl, 8,82 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente cloruro de tionilo (575 µl, 7,90 mmol) en Et₂O (2 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas con agitación. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación adicional mediante una cromatografía en columna mediante el uso de una columna de gel de sílice de 80 g ISCO Redi-Sep con CH₂Cl₂ y un gradiente del 0 - 3 % de MeOH como eluyente proporcionó el producto deseado **Int-24e** en forma de un aceite de color ámbar (417 mg, 16 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,22 - 3,62 (m, 7H), 2,50 - 2,13 (m, 4H), 1,58 - 1,41 (m, 1H), 1,32 - 0,65 (m, 9H), 0,24 - 0,04 (m, 6H).

Etapas G - Síntesis del compuesto intermedio Int-24f

A una solución del **Int-24e** (417 mg, 1,40 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió una solución acuosa de HCl al 10 % (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y se concentró a vacío. El residuo resultante se evaporó con MeOH (3 x 30 ml) y después se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y Et₂O (6 ml). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (750 µl, 4,30 mmol) y la reacción se dejó en

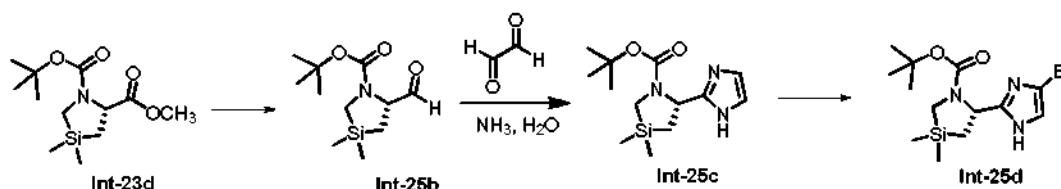
agitación a la temperatura ambiente. Después de 7 horas se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (703 mg, 3,22 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 15 horas a la temperatura ambiente, y después se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante el uso de una cromatografía en columna mediante el uso de una columna de gel de sílice de 12 g ISCO Redi-Sep con CH₂Cl₂ y un gradiente del 0 - 50 % de una mezcla de EtOAc / hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-24f** en forma de un aceite de color ámbar (94 mg, 23 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,22 - 4,01 (m, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 3 H), 2,32 - 2,09 (m, 1H), 1,44 (s, 7H), 1,24 - 0,88 (m, 6H), 0,16 - 0,05 (m, 6H).

Etapa H - Síntesis del compuesto intermedio Int-24g

A una solución del compuesto **Int-24f** (218 mg, 0,758 mmol) en THF (3 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (64 mg, 1,52 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas, después se concentró a vacío hasta la mitad del volumen. Después la mezcla acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 4 y se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **Int-24g** en forma de un sólido de color blanquecino (157 mg, 87 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,44 (s, 8H), 1,34 - 0,78 (m, 9H), 0,17 - 0,03 (m, 6H).

Ejemplo 25

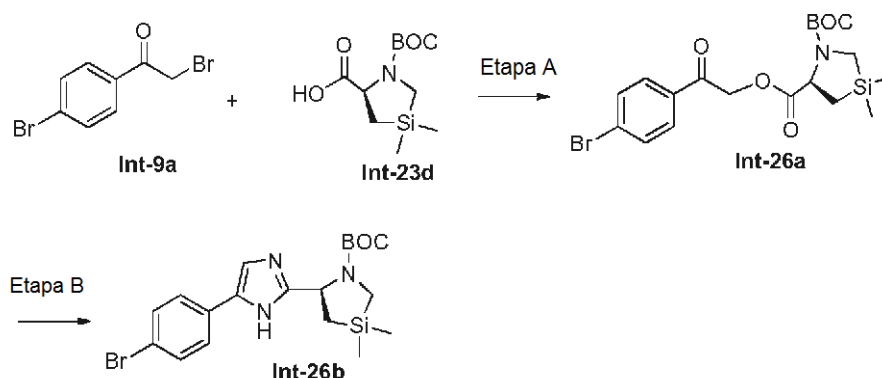
Preparación del compuesto intermedio **Int-25d**



El **Int-25c** se preparó a partir del **Int-23d** mediante el uso de los métodos descritos en los Ejemplos 7 y 8. El **Int-25d** se preparó a partir del **Int-25c** mediante el uso de los métodos descritos en el Ejemplo 7.

Ejemplo 26

Preparación del compuesto intermedio **Int-26b**



Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio Int-26a

Se disolvieron el **Int-9a** (Aldrich, 9,0 g, 32,4 mmol) y el **Int-23d** (7,74 g, 29,85 mmol) en DMF (50 ml). Después se añadió lentamente trietilamina (10 ml, 71,83 mmol) a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 horas. Se añadió acetato de etilo (500 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío hasta un aceite. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una columna de sílice de 220 g ISCO con un gradiente del 0 - 20 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-26a** en forma de un gel (12,3 g, 83 %).

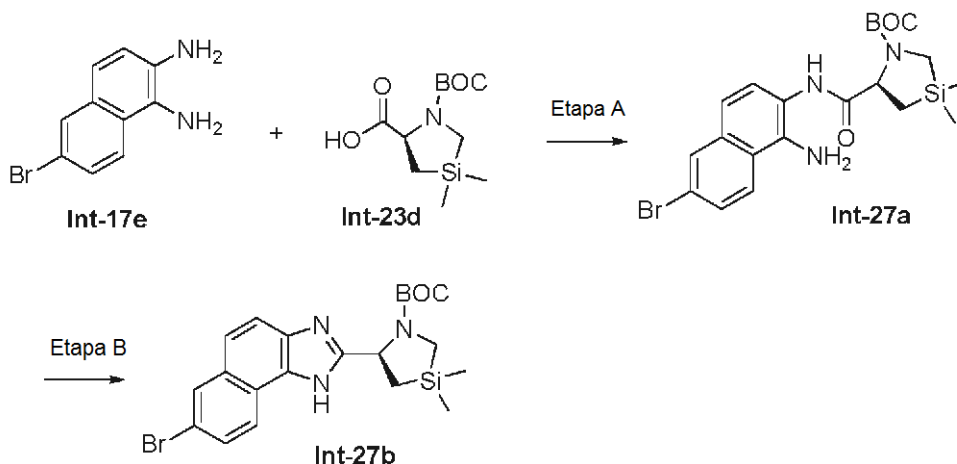
Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-26b

Se cargó un recipiente a presión de 350 ml con el **Int-26a** (12,3 g, 26,96 mmol), acetato de amonio (18,0 g, 233,7 mmol), xilenos (50 ml), se precintó y se agitó a 120 °C durante dos horas. Después de enfriar hasta la

temperatura ambiente, la suspensión se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (300 ml>), se lavó con agua (100 ml>) y una solución saturada de carbonato de sodio (100 ml>). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante el uso de una columna de sílice de 330 g ISCO con un gradiente del 10 - 50 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-26b** en forma de un sólido pálido (8,5 g, 72 %).

Ejemplo 27

Preparación del compuesto intermedio **Int-27b**



Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio Int-27a

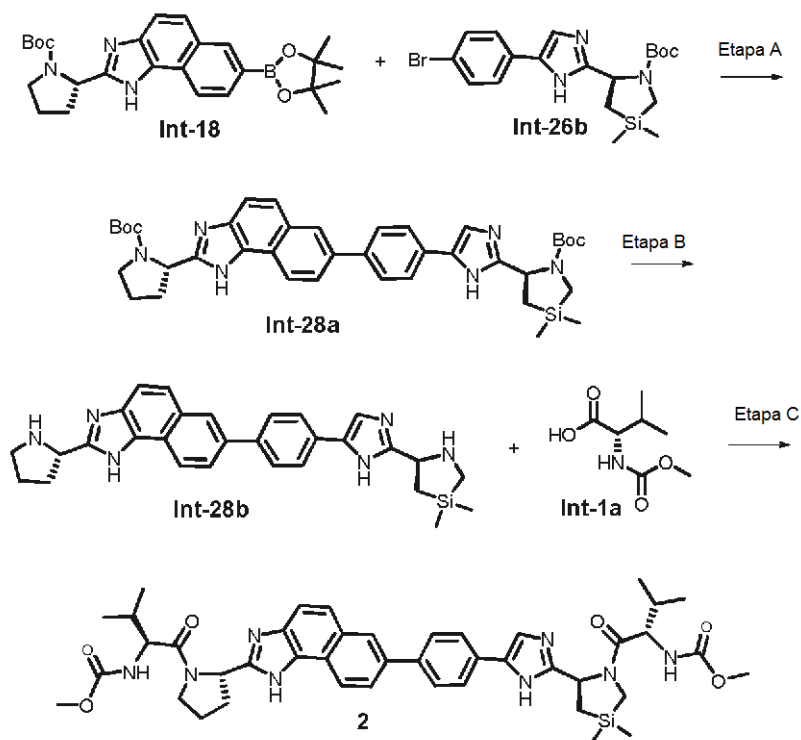
- 15 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml> con el **Int-17e** (2,7 g, 11,4 mmol), el **Int-25d** (2,2 g, 7,77 mmol), THF anhidro y diisopropiletilamina (2 ml>, 15 mmol) y se enfrió hasta 0 °C, después se añadió HATU (3,0 g, 7,89 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 6,5 horas, tiempo durante el cual la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y después la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml>). Después de la filtración, el sólido en bruto se purificó mediante el uso de una columna de sílice de 330 g ISCO en un sistema
- 20 Combi-Flash (eluyendo con un 0 - 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto **Int-27a** en forma de una espuma (3,55 g, 96 %).

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-27b

- 25 Se dejó en agitación una mezcla del **Int-27a** (2,0 g, 4,18 mmol) y ácido acético (20 ml>) a 60 °C durante 5 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después el ácido acético se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó mediante el uso de una columna de sílice de 120 g ISCO en un sistema Combi-Flash RF (0 - 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto **Int-27b** en forma de un sólido (1,56 g, 81 %).

Ejemplo 28

Preparación del compuesto **2**



Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio Int-28a

- 5 Se cargó un matraz de 200 ml> con el ácido borónico del **Int-18** (0,55 g, 1,19 mmol), el bromuro del **Int-26b** (0,35 g, 0,80 mmol), un complejo de PdCl₂ · dppf-diclorometano (65 mg, 0,08 mmol), una solución de carbonato de sodio (1,5 M, 1,0 ml>, 1,5 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml>). La mezcla resultante se desgasificó y se puso a reflujo a aproximadamente 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 15 horas. Después la reacción se enfrió y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite. La purificación adicional se llevó a cabo mediante el uso de una columna de sílice de 80 g ISCO en un sistema Combi-Flash RF con un gradiente del 0 - 4 % metanol en diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-28a** en forma de una espuma pálida (320 mg, 58 %). LCMS anal. calculado para: C₃₉H₄₈N₆O₄Si, 692,4; Encontrado: 693,4 (M + H)⁺.

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio Int-28b

- 15 El compuesto **Int-28a** (320 mg, 0,462 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml>) y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml>). La solución resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 5 horas y después se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-28b** en forma de un sólido (225 mg), que se usó para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa C - Síntesis del compuesto 2

- 25 Se cargó un matraz de 100 ml> con la diamina del **Int-28b** (225 mg, ~ 0,46 mmol), el ácido del **Int-1a** (200 mg, 1,14 mmol), diisopropiletilamina (0,5 ml>, 3,75 mmol), DMF (5 ml>) y se enfrió a 0 °C, después se añadió HATU (435 mg, 1,14 mmol) y la solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 2,5 horas la reacción se concentró parcialmente a vacío y se purificó mediante el uso de una cromatografía en fase inversa (0 - 90 % de acetonitrilo en agua con un 0,1 % de TFA como eluyente) proporcionando el compuesto **2** en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 49 %). LCMS anal. calculado para: C₄₃H₅₄N₈O₆Si, 806,4 ; Encontrado: 807,4 (M + H)⁺.

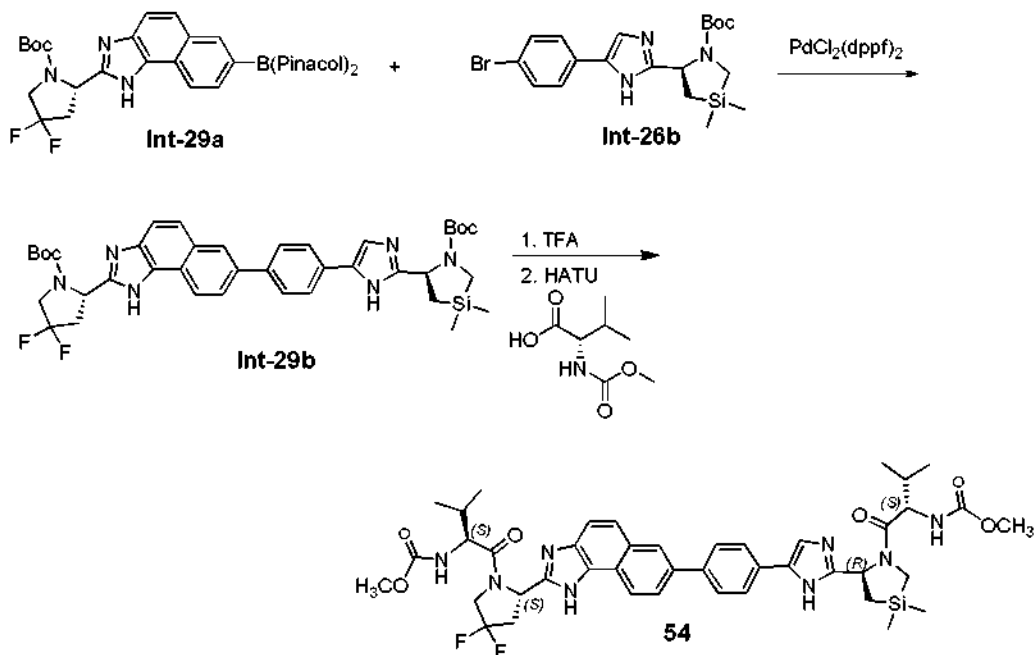
Los compuestos recogidos en la siguiente tabla se elaboraron mediante el uso del método descrito anteriormente y la sustitución de los apropiados reactantes y reactivos:

Compuesto nº	EM (M + H)	Compuesto nº	EM (M + H)
1	808,3	86	938,2
15	833,4	87	946,2
16	833,4	88	914,2
55	825,2	89	870,1

56	843,3	90	834,1
65	823,4	91	777
70	868,2	92	844,0
71	862,0	93	834
72	845,0	94	844,0
73	808,0	95	822,1
74	907,2	96	822,1
76	794	97	820,1
77	924,2	99	816,0
78	836,1	100	870,1
79	836,1	101	910,1
80	916,2	102	870,1
81	900,1	103	950,2
83	924,2	104	840,0
84	900,1	105	842,0
85	858,1	106	816,0

Ejemplo 29Preparación del compuesto **54**

5

*Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-29a*

- 10 Una mezcla del **Int-17h** (9,54 g, 21,1 mmol), bis(pinacolato) de diboro (5,89 g, 23,2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,54 g, 2,11 mmol) y acetato de potasio (6,21 g, 63,3 mmol) en dioxano (120 ml) en un tubo cerrado herméticamente se desgasificó a través de un vacío alternativo y purgas con argón. Después la reacción se calentó hasta 100 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml), se filtró a través de Celite® y el sólido recogido se lavó con EtOAc hasta que el filtrado quedó incoloro. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 25 ml) y NaCl acuoso saturado (3 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante (16,3 g) se recogió en CH_2Cl_2 y se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 330-g Redi-Sep mediante el uso de un 0 - 30 % de EtOAc / hexanos, después un 30 % de EtOAc / hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto **Int-29a** (9,02 g, 85 %) en forma de un sólido de color pardo claro. ESI-LCMS 2,14 min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 500$. RMN ^1H (CDCl_3): δ 11,33 (s a, 0,32H), 10,79 (s a, 0,48H), 8,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,60H), 8,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,4, 0,6$ Hz, 0,60H), 7,93 (s, 0,80H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,52H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,60H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 4,08 - 3,60 (m, 3H), 3,00 - 2,80 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,40 (s, 12H).

- 25 *Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-29b*

- Una mezcla agitada mecánicamente del **Int-29a** (9,25 g, 18,5 mmol), el **Int-26b** (8,89 g, 20,3 mmol), PdCl₂(dppf) (2,03 g, 2,78 mmol) y carbonato de sodio (5,89 g, 55,6 mmol) en 1:2 de agua / dioxano (600 ml) a la temperatura ambiente se purgó con N₂ seco durante 10 minutos y después con argón gaseoso durante 5 minutos. Después la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se filtró a través de Celite® y los sólidos recogidos se lavaron con EtOAc hasta que el filtrado quedó incoloro. La capa orgánica del filtrado se separó y se lavó con NaCl acuoso saturado (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante (18,8 g) se recogió en CH₂Cl₂ y se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en una columna ISCO 330-g Redi-Sep (eluyente en un gradiente del 0 - 5 % de MeOH / CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto **Int-29b** (5,80 g).
- El compuesto **Int-29b** se purificó adicionalmente mediante una cromatografía mediante el uso de una columna ISCO 330-g Redi-Sep (0 - 100 % de EtOAc / hexanos) para proporcionar el compuesto **Int-29b** purificado (2,81 g, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI-LCMS 1,70 min; [M + H]⁺ = 729. RMN ¹H (CDCl₃): δ 11,60 - 11,40 (m, 0,36H), 11,20 - 11,00 (m, 0,12H), 10,90 - 10,40 (m, 0,55H), 10,30 - 9,90 (m, 0,50H), 8,70 - 8,58 (m, 1H), 8,20 - 7,98 (m, 1H), 7,96 - 7,46 (m, 7H), 7,40 - 7,28 (m, 0,5H), 7,20 - 7,08 (m, 0,34 H), 5,65 - 5,38 (m, 2H), 4,10 - 3,55 (m, 4H), 3,02 - 2,80 (m, 2H), 2,55 - 2,37 (m, 1H), 1,60 - 1,45 (m, 18H), 1,25 - 1,15 (m, 1H), 0,56 - 0,25 (m, 6H).

Etapa C - Síntesis del compuesto 54

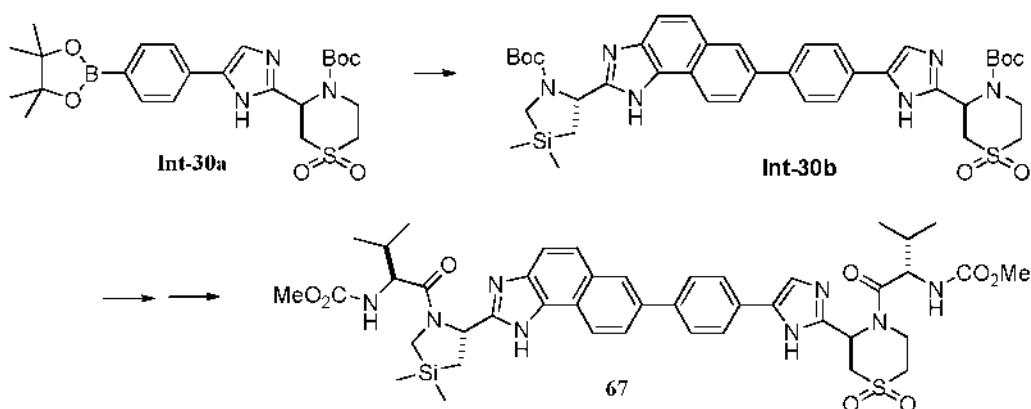
- A una solución agitada del **Int-29b** (2,80 g, 3,84 mmol) en CH₂Cl₂ (24 ml) a la temperatura ambiente se añadió TFA (5 ml) y la solución resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró después a vacío para proporcionar un aceite intermedio de color pardo, que se usó sin purificación adicional. La liofilización de una alícuota en 1:1 de MeCN / agua (3 ml) a la temperatura ambiente durante 36 horas proporcionó un intermedio sólido de color blanquecino. ESI-EM: [M + H]⁺ = 529. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,35 (s a, 1H), 8,96 (s a, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 5H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 5,34 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 12,0 Hz, 3H), 3,22 - 3,09 (m, 1H), 3,08 - 2,93 (m, 1H), 1,55 (dd, J = 14,5, 6,5 Hz, 1H), 1,21 (dd, J = 14,5, 10,5 Hz, 1H), 0,38 (s, 3H), 0,35 (s, 3H).
- A una solución agitada del aceite de color marrón intermedio en DMF (60 ml) a 0 °C se añadió diisopropiletilamina (6,7 ml, 38,4 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 30 minutos, después se añadió ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,48 g, 8,45 mmol) y la solución resultante se enfrió hasta -50 °C, después se añadió HATU (3,28 g, 8,64 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a -50 °C durante 15 minutos, después se retiró el baño de refrigeración y la reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente por sí misma. La reacción se dejó después en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas y se diluyó con agua (500 ml). La mezcla de reacción se filtró y el sólido recogido se secó a vacío para proporcionar un producto en bruto (5,4 g) que se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida mediante el uso de una columna ISCO 330-g Redi-Sep con un gradiente de eluyente del 0 - 10 % de metanol / CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto **54** (3,41 g). Este compuesto se purificó adicionalmente mediante el uso de mediante el uso de dos columnas ISCO 120-g GOLD Redi-Sep con un 0 - 75 % de EtOAc / hexanos y después un eluyente del 75 % de EtOAc / Hexanos para proporcionar el compuesto **54** purificado (2,25 g) en forma de un sólido de color blanquecino. ESI-LCMS 1,54 min; [M + H]⁺ = 843.

Etapa D - Síntesis de la sal de diclorhidrato del compuesto 54

- A una solución del compuesto **54** (2,25 g, 2,67 mmol) en MeOH (24 ml) a la temperatura ambiente se añadió HCl 2 N en éter (2,66 ml, 5,33 mmol). La reacción resultante se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 5 minutos, después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en una mezcla 1:2 de acetonitrilo:agua (15 ml) y la solución resultante se liofilizó a la temperatura ambiente durante 72 horas para proporcionar la sal de diclorhidrato del compuesto 54 en forma de un sólido de color blanquecino (2,26 g, 64 % a lo largo de 2 etapas).
- ESI-LRMS [M + H]⁺ 843. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 14,76 (s a, 1H), 14,35 (s a, 1H), 8,70 - 8,57 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 2H), 8,07 - 8,02 (m, 2H), 8,02 - 7,93 (m, 3H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,40 - 5,29 (m, 1H), 4,64 - 4,45 (m, 2H), 4,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,32 - 2,97 (m, 5H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,25 (dd, J = 15,0, 9,5 Hz, 1H), 0,97 - 0,81 (m, 7H), 0,79 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,39 (s, 3H), 0,28 (s, 3H).

Ejemplo 30

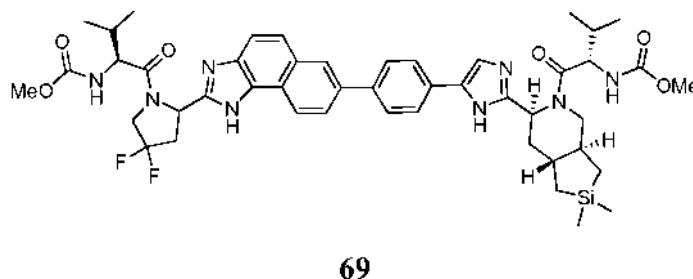
Preparación del compuesto 67



El Int-30a se convirtió en el compuesto 67 mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 29.

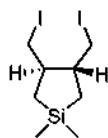
5 **Ejemplo 31**

Preparación del compuesto 69



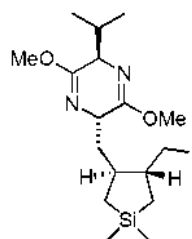
10

Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-31a



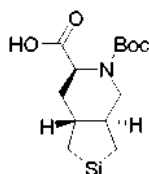
- 15 A una solución de diclorozirconoceno (Cp_2ZrCl_2) (4,2 g, 14,2 mmol) en 40 ml> de THF a -78°C se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 18 ml>, 28,4 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación durante 1 hora a esta temperatura, después se añadió una solución a -78°C de difenildialilsilano (2 g, 14,2 mmol) en 17 ml> de THF y la reacción resultante se dejó en agitación durante 1 hora a -78°C y durante 18 horas a 25°C . La reacción se enfrió hasta -78°C y se añadió una solución a -78°C de yodo (9 g, 35,5 mmol) en 20 ml> de THF y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora. La reacción se inactivó después con H_2SO_4 acuoso al 10 % y la fase orgánica se extrajo con éter. La solución orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una columna ISCO 120 g (hexano) para proporcionar el compuesto **Int-31a**, 2,75 g (49 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,44 (dd, $J = 2,2$, 10,0 Hz, 2H), 3,33 (dd, $J = 4,7$, 10,0 Hz, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,93 (dd, $J = 5,9$, 14,7 Hz, 2H), 0,63 (dd, $J = 11,1$, 14,2 Hz, 2H), 0,19 (s, 6H).
- 20
- 25

Etapas B - Síntesis del compuesto intermedio Int-31b

**Int-31b**

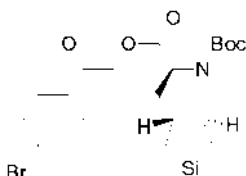
A una solución a -78 °C de (2R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina (0,61 g, 4,36 mmol) en THF (8 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 1,8 ml), 4,58 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación durante 20 minutos, después se añadió el compuesto **Int-31a** (2,75 g, 6,98 mmol, en 2 ml) de THF) y la reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y las capas orgánicas se extrajeron con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una columna ISCO 40 g (gradiente del 0 % al 2,5 % éter en hexano) para proporcionar el compuesto **Int-31b**, 783 mg (44 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,05 (m, 1H), 3,96 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 2,8, 0,4 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 6, 9,4 Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,37 - 1,17 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 - 0,86 (m, 2H), 0,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,49 (dd, J = 11,0, 14,4 Hz, 1H), 0,35 (dd, J = 11,0, 14,2 Hz, 1H), 0,16 (s, 6H).

Etapas C - Síntesis del compuesto intermedio Int-31c

**Int-31c**

A una solución a 0 °C del compuesto **Int-31b** (780 mg, 1,92 mmol) en MeOH (9 ml) se añadió HCl acuoso al 10 % (3 ml) y la reacción resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se evaporó junto con MeOH dos veces. La espuma de color blanco resultante se disolvió en una mezcla de éter (6 ml) y CH₂Cl₂ (9 ml), y a la solución resultante se añadió diisopropiletilamina (1 ml), 5,7 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 18 horas, después se añadió dicarbonato de di-t-butilo (922 mg, 4,22 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a 25 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió después en agua fría y la capa orgánica se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (8 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución acuosa de KOH 1 M (3,3 ml), 3,3 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a 25 °C durante 1 hora, después la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso al 10 % y las capas orgánicas se extrajeron con CH₂Cl₂. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-31c**, que se usó sin purificación adicional.

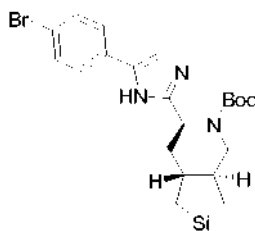
Etapas D - Síntesis del compuesto intermedio Int-31d

**Int-31d**

A una solución del compuesto **Int-31c** (aproximadamente 320 mg, aproximadamente 1 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron trietilamina (0,74 ml), 5,3 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (673 mg, 2,4 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación durante 2 horas a 25 °C, después la mezcla de reacción se vertió en agua fría y las capas orgánicas se extrajeron con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una columna ISCO 80 g (gradiente del 0 % al 30 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto **Int-31d** (263 mg, 27 %

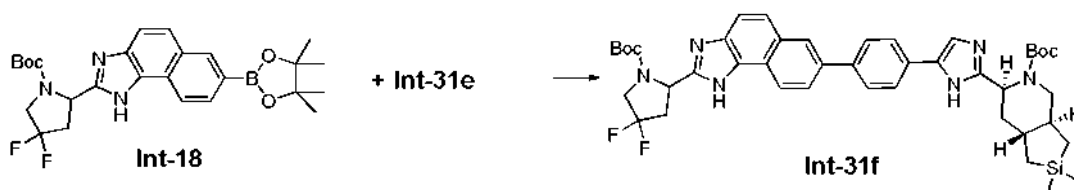
a partir del compuesto **Int-31b**). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,50 - 4,90 (m, 3H), 4,26 - 4,06 (m, 1H), 3,00 - 2,45 (m, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 1H), 1,47 - 1,44 (m, 9H), 1,31 - 1,13 (m, 3H), 1,00 - 0,79 (m, 3H), 0,24 - 0,18 (m, 1H), 0,16 - 0,12 (m, 6H). LRMS: $(\text{M} - \text{Boc} + \text{H})^+ = 410$.

5 **Etapla E - Síntesis del compuesto intermedio Int-31e**



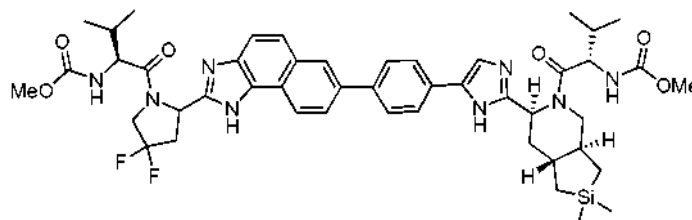
10 A una solución del compuesto **Int-31d** (263 mg, 0,52 mmol) en o-xileno (2 ml) en un recipiente a presión se añadió acetato de amonio (279 mg, 3,6 mmol). La reacción resultante se calentó a 140 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1,5 horas, después se enfrió hasta 25 °C. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la capa orgánica se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una columna ISCO 40 g (gradiente del 0 % al 30 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto **Int-31e**, 170 mg (67 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 - 7,20 (m, 4H), 5,50 (s a, 1H), 4,09 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 2,94 - 2,46 (m, 2H), 1,90 (s a, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 9H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,81 (dd, J = 5,3, 13,8 Hz, 1H), 0,26 - 0,07 (m, 7H). LRMS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 490$.

20 **Etapla F - Síntesis del compuesto intermedio Int-31f**



25 A una solución del compuesto **Int-31e** (170 mg, 0,35 mmol), el compuesto **Int-18** (295 mg, 0,59 mmol) y el complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (29 mg, 0,035 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,53 ml, 1,05 mmol). La mezcla se desgasificó, se calentó a 100 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta 25 °C, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de celita. El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante el uso de una columna ISCO 40 g (gradiente del 0 % al 55 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto **Int-31f** (212 mg, 78 %). LRMS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 783$.

30 **Etapla G - Síntesis del compuesto 69**



69

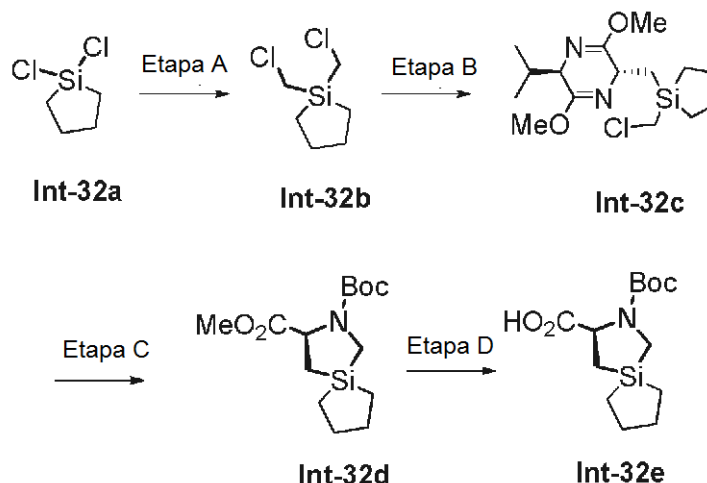
35 Una solución a 0 °C del compuesto **Int-31f** (212 mg, 0,27 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se trató con TFA (2 ml) y la reacción resultante se dejó en agitación a 25 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos a 25 °C, después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 ml), se enfrió hasta -30 °C y se trató con Moc-Val-OH (99,4 mg, 0,57 mmol), diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,89 mmol) y HATU (221 mg, 0,58 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a -30 °C durante 1 h, después se calentó hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante el uso de una HPLC Gilson ($\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$, 0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto **69**. El compuesto **69** se disolvió en MeOH (10 ml) y

se trató con HCl 4 N en dioxano (0,3 ml>) seguido de una concentración a vacío para proporcionar la sal de diclorhidrato del compuesto **69** (147 mg, 56 %). LRMS: $(M + H)^+ = 897$.

Ejemplo 32

5

Preparación del compuesto intermedio **Int-32e**



10 Etapa A - Síntesis del compuesto intermedio **Int-32b**

En un matraz de 1.000 ml> secado con llama se añadió el **Int-32a** (28,09 g, 181,1 mmol), bromoclorometano (23,5 ml>, 362,2 mmol) y THF anhidro (400 ml>). La solución se enfrió hasta -70°C . Se añadió lentamente n-BuLi (2,5 M en hexano, 145 ml>, 362 mmol) durante un periodo de 1 hora. Después la solución se dejó en agitación a entre -70 y -60°C durante 20 minutos, se dejó calentar hasta la temperatura ambiente en una hora. Se añadieron una solución saturada de NH_4Cl (200 ml>) y Et_2O (200 ml>). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (100 ml>) dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a 25°C . El residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (240 g, eluyendo con hexano) para proporcionar el compuesto **Int-32b** (17,2 g, 51,9 %).

Etapa B - Síntesis del compuesto intermedio **Int-32c**

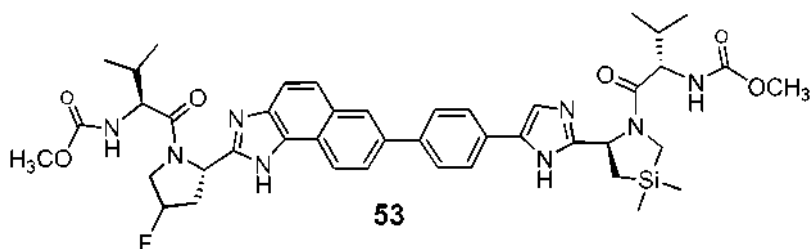
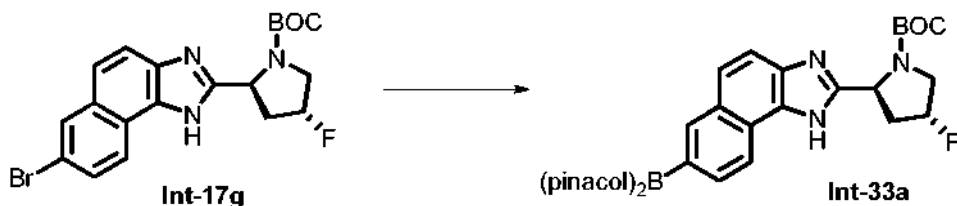
En un matraz de 500 ml> secado con llama se añadió (R)-2-isopropil-3, 6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (10,0 g, 54,3 mmol) y THF anhidro (200 ml>). La solución se enfrió hasta -78°C , se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 24,0 ml>, 59,7 mmol). Después la solución se dejó en agitación a -78°C durante 30 minutos, se añadió gota a gota el **Int-32b** (en 5 ml> de THF anhidro). Después la solución se dejó en agitación a -78°C durante 1 hora, se dejó calentar hasta la temperatura ambiente en dos horas. Se añadieron agua (100 ml>) y Et_2O (150 ml>). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (100 ml>) dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (40 g, eluyendo con Et_2O en hexano: del 0 % al 3 %) para proporcionar el compuesto **Int-32c** (10,43 g, 58,0 %).

Etapa C - Síntesis del compuesto intermedio **Int-32d**

En un matraz de 500 ml> se añadió el compuesto **Int-32c** (11,5 g, 34,8 mmol) y MeOH (80 ml>). Se añadió HCl al 10 % (20 ml>). La solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en 20 ml> de MeOH y se concentró de nuevo para eliminar el agua y el HCl. Este proceso se repitió tres veces. El residuo resultante se disolvió en DCM (50 ml>) y Et_2O (70 ml>). Se añadieron DIPEA (15,4 ml>, 86,9 mmol) y NaI (5,2 g, 34,75 mmol). La solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (18,9 g, 86,9 mmol). La solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron agua (100 ml>) y EtOAc (100 ml>). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml>) dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (220 g, Hexano / EtOAc: del 0 % al 20 %) para proporcionar el compuesto **Int-32d** (7,9 g, 75,9 %).

Etapas D - Síntesis del compuesto intermedio Int-32e

Se disolvió el **Int-32d** (7,9 g, 26,4 mmol) en MeOH (100 ml) y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C, se añadió KOH (1 M en agua, 39,6 ml), 39,6 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 2 horas y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 3 horas. Se añadió lentamente HCl (2 N, 20 ml) hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH ~ 4, después la solución acidificada se concentró a vacío. Al residuo resultante se añadieron agua (150 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se secó a vacío durante aproximadamente 72 horas para proporcionar el compuesto **Int-32e** (7,45 g, 99 %) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 33Preparación del compuesto **53***Etapas A - Síntesis del compuesto intermedio Int-33a*

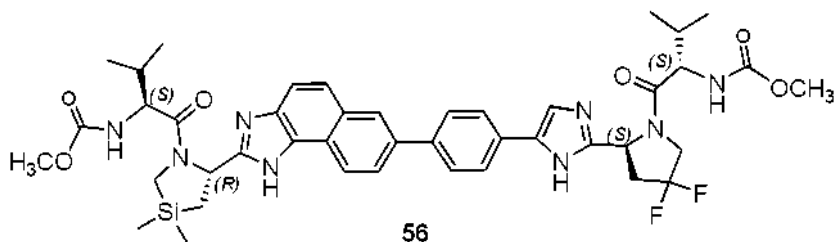
El compuesto **Int-33a** fue elaborado mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 29, Etapa A y sustituyendo el compuesto **Int-17g** por el compuesto **Int-17h**.

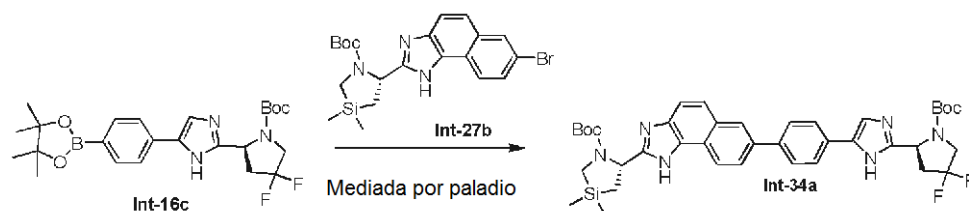
Etapas B - Síntesis del compuesto 53

El compuesto **53** fue elaborado mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 29, Etapas B y C y sustituyendo el compuesto **Int-33a** por el compuesto **Int-29a**.

Etapas C - Síntesis de la sal de diclorhidrato del compuesto 53

La sal de diclorhidrato del compuesto **53** fue elaborada mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 29, Etapa D y sustituyendo el compuesto **53** por el compuesto **54**. ESI-LRMS [M + H]⁺ 825,5. RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,25 - 8,15 (m, 1H), 7,95 - 7,25 (m, 9H), 5,95 - 5,75 (m, 1H), 5,6 - 5,4 (m, 2H), 4,6 - 4,4 (m, 2H), 4,3 - 4,1 (m, 2H), 3,7 (s, 6H), 2,9 - 2,6 (m, 1H), 2,2 - 2,0 (m, 2H), 1,4 - 1,2 (m, 3H), 1,1 - 0,8 (m, 14 H), 0,4 (s, 3H), 0,34 (s, 3H), 0,3 - 0,2 (m, 2H).

Ejemplo 34Preparación del compuesto **56***Etapas A - Síntesis del compuesto Int-34a*



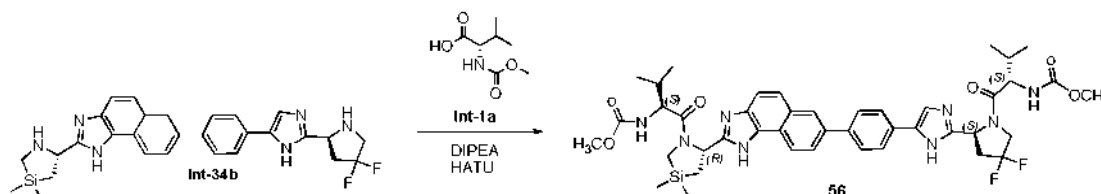
Se añadieron el compuesto **Int-27b** (5,0 g, 10,86 mmol), el compuesto **Int-16c** (5,6 g, 11,78 mmol), el complejo de PdCl₂(dppf)·diclorometano (1,7 g, 2,08 mmol), una solución acuosa de carbonato de sodio (1,5 M, 12 ml>, 18 mmol) y 1,4-dioxano (70 ml>) a un matraz de 500 ml>. La reacción resultante se desgasificó, se puso en una atmósfera de nitrógeno, después se calentó a 90 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío, y el residuo resultante se diluyó con diclorometano (300 ml>). La solución resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío y el residuo obtenido se purificó mediante el uso de una columna de sílice de 330 g ISCO / sistema Combi-Flash (0 - 90 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto **Int-34a** en forma de un sólido (3,7 g, 46 % de rendimiento). LCMS anal 729 (M + H)⁺.

Etapas B - Síntesis del compuesto Int-34b



El compuesto **Int-34a** (2,9, 3,98 mmol) se recogió en diclorometano (10 ml>) y a la solución resultante se añadió ácido trifluoroacético (10 ml>). La reacción resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 5 horas, después la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo obtenido se recogió en metanol (100 ml>) y a la solución resultante se añadió HCl en dioxano (4,0 M, 4,5 ml>). La solución resultante se concentró a vacío para proporcionar el compuesto **Int-34b** en forma de un sólido, que se usó sin purificación adicional.

Etapas C - Síntesis del compuesto 56



Una solución del compuesto **Int-34b** (3,98 mmol), el compuesto **Int-1a** (1,6 g, 9,13 mmol) y diisopropiletilamina (6 ml>, 45 mmol) en DMF (3 ml>) se enfrió hasta -50 °C, después se añadió lentamente HATU (3,2 g, 8,42 mmol) a la solución enfriada, y la reacción resultante se dejó en agitación a 10 °C durante 2 horas. Después se añadió agua (0,5 ml>) para inactivar la reacción y la solución resultante se añadió gota a gota a 500 ml> de agua con agitación. La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se purificó mediante el uso de una columna de oro sílice de 120 g ISCO / sistema Combi-Flash (0 - 6 % de metanol en diclorometano como eluyente) para proporcionar el compuesto **56** en forma de un sólido de color blanco (1,25 g, 37 % de rendimiento en 2 etapas). ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (1H), 8,46 (1H), 8,18 - 8,15 (2H), 7,95 - 8,05 (3H), 7,95 (2H), 7,80 (1H), 5,48 - 5,42 (2H), 4,5 (2H), 4,45 - 4,35 (1H), 4,08 - 4,05 (1H), 3,70 - 3,60 (6H), 3,60 - 3,15 (1H), 3,10 - 2,90 (2H), 2,10 - 2,00 (2H), 1,90 - 1,18 (1H), 1,40 (1H), 1,05 - 0,75 (13H), 0,45 (3H), 0,40 (3H). LCMS anal. calculado para: C₄₁H₅₂F₂N₈O₆Si, 842,4; Encontrado: 843,4 (M + H)⁺. HRMS anal. calculado para: C₄₁H₅₂F₂N₈O₆Si, 842,3747; Encontrado: 843,3821.

Reparación de la sal de diclorhidrato del compuesto 56

El compuesto **56** se recogió en metanol y a la solución resultante se añadió HCl (1 M en éter, 200 mol %). La reacción se dejó en agitación durante 10 minutos, después la mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar la sal de diclorhidrato del compuesto **56** en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 35

Ensayo de un replicón del VHC basado en células

- 5 La medición de la inhibición por parte de los compuestos de la presente invención se llevó a cabo mediante el uso del sistema de replicón del VHC. Se usaron varios replicones diferentes que codifican para diferentes genotipos o mutaciones del VHC. Además, se realizaron mediciones de la potencia mediante el uso de diferentes formatos del ensayo del replicón, incluyendo diferentes formas de medir y diferentes formatos de colocación en placa. Véase Jan M. Vrolijk et al., A replicons-based bioassay for the measurement of interferons in patients with chronic hepatitis C, 110 J. VIROLOGICAL METHODS 201 (2003); Steven S. Carroll et al., Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-modified Nucleoside Analogs, 278 (14) J. BIOLOGICAL CHEMISTRY 11979 (2003). Sin embargo, los principios subyacentes son comunes a todas estas determinaciones y se detallan a continuación.

- 15 *Protocolo de ensayo basado en TaqMan®*: se ensayó la actividad anti-VHC basada en células de los compuestos de la presente invención mediante el uso del siguiente protocolo. Se sembraron células del replicón a 5.000 células / pocillo en placas Nunc de 96 pocillos recubiertas con colágeno I en presencia del compuesto de ensayo. A la mezcla de ensayo se añadieron varias concentraciones del compuesto de ensayo, normalmente en 10 diluciones sucesivas duplicadas, variando la concentración de partida desde 250 μ M hasta 1 μ M. La concentración final de DMSO era del 0,5 %, la del suero bovino fetal era del 5 %, en el medio del ensayo. Las células se recogieron el día 3 mediante la adición de 1x de tampón de lisis celular (Ambion nº de catálogo 8721). Se midió el nivel de ARN del replicón mediante el uso de una PCR en tiempo real (ensayo TaqMan®). El amplicón estaba ubicado en 5B. Los cebadores de la PCR eran: 5B.2F, ATGGACAGGCGCCCTGA (ID. SEC. Nº 1); 5B.2R, TTGATGGGCAGCTTGGTTTC (ID. SEC. Nº 2); la secuencia de la sonda era CACGCCATGCGTGC GG marcada con FAM (ID. SEC. nº 3). Se usó ARN de GAPDH como control endógeno, y fue amplificado en la misma reacción que la NS5B (múltiples PCR) mediante el uso de los cebadores y de una sonda marcada con VIC recomendada por el fabricante (PE Applied Biosystem). Las reacciones de RT-PCR en tiempo real se llevaron a cabo con un sistema de detección de secuencia ABI PRISM 7900HT mediante el uso del siguiente programa: a 48 °C durante 30 minutos, a 95 °C durante 10 minutos, 40 ciclos de 95 °C durante 15 s, a 60 °C durante 1 minuto. Se representaron gráficamente los valores de Δ CT (CT_{5B} - CT_{gapdh}) frente a la concentración del compuesto de ensayo y se ajustaron a un modelo sigmoide de dosis-respuesta mediante el uso de XLfit4 (MDL). La CE₅₀ se definió como la concentración de inhibidor necesaria para conseguir un Δ CT = 1 con respecto al momento inicial proyectado; la CE₉₀ la concentración necesaria para conseguir un Δ CT = 3,2 con respecto al momento inicial. Alternativamente, para cuantificar la cantidad absoluta de ARN de replicón, se estableció una curva estándar mediante la inclusión de transcritos de T7 diluido sucesivamente del ARN del replicón en el ensayo Taqman. Todos los reactivos del TaqMan® procedían de PE Applied Biosystems. Dicho procedimiento de ensayo se describió con detalle, por ejemplo, en Malcolm et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50: 1013 - 1020 (2006).

- Se calcularon los datos del ensayo de la CE₅₀ del replicón del VHC para varios replicones y mutantes para los compuestos seleccionados de la presente invención mediante el uso de este método, y se proporcionan en la siguiente tabla. Estos datos indican que los compuestos de la presente invención son muy activos frente a una gran diversidad de replicones y mutantes de la NS5A del VHC.

nº	1a (H77)	1b (Con1)	2a (JFH)	2b (AB03 090)	3a (NC00 982)	4a (DQ41 878)	1a (Y93H)	1a (L31V)
1	0,003	0,003	0,003	NA	0,26	0,067	NA	NA
2	0,01	0,004	0,019	NA	0,05	NA	NA	NA
15	0,088	0,011	0,12	NA	1	NA	131	NA
16	0,04	0,004	0,06	NA	0,23	NA	146	NA
20	0,14	0,004	0,3	NA	0,26	NA	921	NA
42	0,012	0,005	> 10	NA	11,4	NA	103	NA
44	> 1	0,007	> 10	NA	31	NA	1392	NA
45	> 1	0,009	> 10	NA	52	NA	2637	NA
46	0,26	0,004	0,6	NA	2,4	NA	497	NA
47	0,4	0,007	1,7	NA	5,5	NA	1598	NA
48	0,05	0,004	0,07	NA	0,25	NA	329	NA
49	0,04	0,014	0,037	NA	0,2	NA	185	NA
50	0,505	0,008	1,62	NA	3	NA	1148	NA
51	> 1	0,05	> 10	NA	> 100	NA	8415	NA
53	0,016	0,003	0,026	NA	0,09	0,1	10	64
54	0,009	0,002	0,03	128	0,18	0,02	65	10
55	0,07	0,006	0,15	NA	0,8	0,35	27	62
56	0,016	0,003	0,027	48	0,35	0,02	46	16
57	0,068	<0,05	0,069	NA	0,798	0,652	50	NA
58	0,03	0,002	0,15	NA	0,8	0,36	118	NA
60	0,06	0,003	0,09	NA	2,9	0,129	96	NA
61	0,06	0,005	0,005	NA	0,2	0,076	350	NA

65	0,06	0,004	0,3	NA	1,7	NA	44	NA
66	0,002	0,005	0,08	> 100	0,15	NA	260	32
67	0,19	0,011	0,16	NA	5	0,5	380	NA
70	0,012	0,007	0,04	NA	0,118	0,077	25	NA
71	0,12	<0,002	0,45	NA	0,9	NA	188	NA
72	0,1	0,004	0,496	NA	2,411	NA	246	NA
77	> 1	85	> 10	NA	> 100	> 100	> 1.000	NA
78	0,015	0,001	0,04	NA	0,26	0,137	90	NA
79	0,127	0,012	0,315	NA	4,4	0,45	351	NA
80	> 1	> 1	> 10	NA	> 100	> 100	> 1.000	NA
81	0,94	0,012	0,712	NA	9,69	> 10	> 1.000	> 100
83	> 1	52	> 10	NA	> 100	> 100	> 1.000	NA
84	> 1	2,4	> 10	NA	> 100	> 100	> 1.000	NA
85	0,102	0,009	0,065	NA	0,69	1,16	728	89
86	> 1	141	> 10	NA	> 100	> 100	> 1.000	> 1.000
87	> 1	2,5	> 10	NA	> 100	> 100	> 1.000	> 1.000
88	> 1	4	> 10	NA	> 100	> 100	> 1.000	> 1.000
89	0,054	0,006	0,5	NA	0,275	0,035	211	NA
92	0,015	0,003	0,02	48	0,35	0,02	46	NA
94	0,008	0,002	0,03	129	0,2	0,02	65	10
95	> 0,1	0,015	0,032	NA	0,066	1,217	210	9
96	0,04	0,004	0,013	49,3	0,099	0,936	51	1
97	0,005	0,002	0,005	17,11	0,09	0,029	30	15
99	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
100	0,043	0,002	0,023	NA	7,4	<0,2	204	117
101	> 1	0,023	> 10	NA	54,6	> 100	> 1.000	> 1.000
102	0,084	<2	0,097	NA	7,5	0,3	438	113
103	> 1	61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
104	0,021	0,003	NA	NA	1,173	1,08	186,2	> 100
105	0,021	0,003	0,141	NA	0,17	0,18	151	43
106	0,016	0,006	0,046	NA	0,435	0,429	52,6	37,1
NA = no disponible								

En el que gt1a_H77 se preparó según se describe en Yi et al., J Virol. 2004, 78 (15): 7904 - 15.; gt1b_con1 se preparó según se describe en Lohmann et al., Science 1999, 285 (5424): 110 - 3; y gt2a_JFH se preparó según se describe en Kato et al., Gastroenterology. 2003, 125 (6): 1808 - 17. Los replicones quiméricos contienen la NS5A de cepas clínicas de pacientes de los genotipos 1a, 1b, 2b, 3a y 4a, según se indica.

El estudio del ciclo de vida del VHC ha sido difícil debido a la ausencia de un sistema de cultivo celular que soporte el virus VHC. Hasta la fecha, los compuestos de diferentes clases estructurales que actúan sobre diferentes sitios de la poliproteína del VHC han mostrado eficacia en varias especies, incluyendo los seres humanos, para reducir los títulos víricos del VHC. Adicionalmente, el ensayo del replicón subgenómico se correlaciona en gran medida con la eficacia en seres humanos y no humanos infectados por el VHC. Véase K. del Carmen et al., Annals of Hepatology, 2004, 3: 54.

Está aceptado que el sistema de replicón del VHC descrito anteriormente es útil para el desarrollo y la evaluación de fármacos antivíricos. Véase Pietschmann, T. & Bartenschlager, R., Current Opinion in Drug Discovery Research 2001, 4: 657 - 664).

Ejemplo 36

Análisis farmacocinético del compuesto 56

Se midieron varios parámetros farmacocinéticos del compuesto 56 en ratas, en perros y en monos, como se describe a continuación.

1. Dosificación y recolección de muestras

Ratas

Se pre-canularon ratas macho Sprague-Dawley (Charles River, Co.) (arteria femoral) con objeto de facilitar unos momentos precisos de obtención de muestras sanguíneas, para aumentar el rendimiento y para reducir el estrés en los animales causado por las sucesivas extracciones de sangre. Después de un ayuno de una noche, a las ratas se les administró la sal de diclorhidrato del compuesto 56 por vía oral a 5 mg/kg en forma de una suspensión en

hidroxilpropilmetil celulosa (HPMC) al 0,4 % o por vía intravenosa a 2,5 mg/kg en forma de una solución en hidroxipropil-β-ciclodextrina al 20 % (HPβCD al 20 %). Se extrajo sangre en tubos que contienen heparina sucesivamente de cada animal a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 h (PO) y a las 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 h (IV) después de la administración y se centrifugaron para generar el plasma. Las muestras plasmáticas se

Perros

Después de un ayuno de una noche, se administró a perros Beagle macho la sal de diclorhidrato del compuesto 56 por vía oral a 2 mg/kg en forma de una suspensión en hidroxilpropilmetil celulosa (HPMC) al 0,4 % o por vía intravenosa a 1 mg/kg en forma de una solución en hidroxipropil-β-ciclodextrina al 20 % (HPβCD al 20 %). Para la administración por vía oral, los animales se sujetaron normalmente con la mano y se les administró mediante una intubación orogástrica. Los perros fueron alimentados aproximadamente 4 horas después de la dosificación. Se

Monos

Después de un ayuno de una noche, se administró a mono cinomólogos macho la sal de diclorhidrato del compuesto 56 por vía oral a 2 mg/kg en forma de una suspensión en hidroxilpropilmetil celulosa (HPMC) al 0,4 % o por vía intravenosa a 1 mg/kg en forma de una solución en hidroxipropil-β-ciclodextrina al 20 % (HPβCD al 20 %). Para la administración por vía oral, a los animales se les administró mediante una intubación orogástrica. Los monos fueron alimentados aproximadamente 1 hora antes de la dosificación y 4 horas después de la dosificación. Se

II. Análisis del plasma (para todas las especies)

Se analizó la presencia del compuesto 56 en las muestras plasmáticas recogidas mediante el uso de una CL-EM / EM como se describe a continuación.

Equipo de HPLC / API-EM / EM

El sistema de HPLC / API-EM / EM para los datos del ejemplo consistía en un sistema de bombeo de HPLC y un automuestreador con la opción de refrigeración de la bandeja de muestras, conectado directamente a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo con una fuente de API. Los métodos de HPLC típicos para los datos del ejemplo se basaban en un rápido gradiente de dos disolventes: el disolvente A consistía en ácido fórmico al 0,1 % en agua, y el disolvente B consistía en ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Se usó un gradiente lineal rápido (comenzando a un 90 % de A durante 0,2 min, rampa hasta un 95 % de B desde 0,2 hasta 0,5 min, mantenido a un 95 % de B hasta 0,5 min, después rampa de nuevo hasta un 90 % de A desde 1,0 hasta 1,1 min, después se mantiene a un 95 % de A desde 1,1 hasta 1,2 min). El caudal del sistema de HPLC se estableció en 1 ml>/min a lo largo del gradiente de la HPLC; la columna de HPLC era una columna Halo C18 (tamaño de partícula de 2,7 micrómetros, de 50 x 2,1 mm). Los compuestos de los ejemplos se analizaron mediante una espectrometría de masas en tándem con ionización química a presión atmosférica de ion positivo (APCI-EM / EM). Como

procedimiento general se desarrollaron métodos de monitorización de la reacción seleccionada (SRM) para cada compuesto antes del análisis de las muestras plasmáticas. Normalmente, las transiciones SRM individuales se basaban en una fragmentación a partir de la molécula protonada ([MH]⁺) en un producto iónico característico.

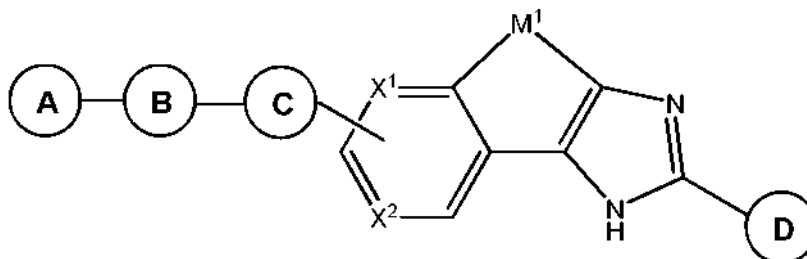
	Aclaramiento sistémico (ml/min/kg)	Volumen de distribución (l/kg)	* Biodisponibilidad oral (%)	Semivida eficaz (horas)
Rata (5 mpk / PO 2,5 mpk / IV)	5,6	3,7	28	7,6
Perro (2 mpk / PO; 1 mpk / IV)	0,8	1,3	8,7	18
Mono (2 mpk / PO; 1 mpk / IV)	1,2	1,7	11,7	17
* Calculada mediante el área normalizada a la dosis bajo la concentración-tiempo (AUC) entre la PO y la IV				

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Nair, Anilkumar G
 Keertikar, Kartik M
 Kim, Seong
 Heon Kozlowski, Joseph A
 5 Rosenblum, Stuart B
 Selyutin, Oleg B
 Wong, Michael KC
 Yu, Wensheng
 Zeng, Qingbei
 10
 <120> COMPUESTOS DE SILILO TRICÍCLICOS CONDENSADOS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS
 PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES VÍRICAS
 <130> IN2010.7118 WO
 15
 <160> 3
 <170> PatentIn versión 3.5
 20
 <210> 1
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Cebador 5B.2F
 <400> 1
 atggacaggc gccctga 17
 30
 <210> 2
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Cebador 5B.2R
 <400> 2
 40
 ttgatgggca gcttggttc 20
 <210> 3
 <211> 17
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sonda
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> marcado con FAM
 55
 <400>3
 cagccatgc gctgcgg 17

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



(I)

5 o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que:

A es -alquileo-N(R⁷)(R¹¹), -alquileo-N(R¹⁶)(R¹¹), heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R¹⁵, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o dicho grupo R¹⁵ pueden estar opcionalmente condensados con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o grupo R¹⁵ pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁴, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹², de forma que dos grupos R¹² en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros;

B es un grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o un grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros y dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros pueden estar opcionalmente condensados con un anillo de benceno, de piridina o de pirimidina y en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o su homólogo condensado, y dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros o su homólogo condensado, pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁶ y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹²;

C es un enlace, -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C=C-, fenileno, heteroarileno monocíclico o heteroarileno bicíclico, en donde dicho grupo fenileno, dicho grupo heteroarileno monocíclico o dicho grupo heteroarileno bicíclico pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁶ y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹²;

D es -alquileo-N(R⁷)(R¹¹), -alquileo-N(R¹⁶)(R¹¹), heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R¹⁵, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o dicho grupo R¹⁵ pueden estar opcionalmente condensados con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o grupo R¹⁵ pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁴, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹², de forma que dos grupos R¹² en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros;

M¹ es un enlace, -C(R⁷)₂-, -O-, -N(R⁶)-, -S(O)₂-C(R²)=C(R²)-, -C(R²)=N-, -N=C(R²)-, -C(R⁷)₂-O-, -O-C(R⁷)₂-, -C(R⁷)₂-N(R⁶)- o -N(R⁶)-C(R⁷)₂-, de forma que dos grupos R⁷ geminales de M¹, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;

X¹ es -C(R⁵)- o -N-;

X² es -C(R⁵)- o -N-;

cada aparición de R¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, -alquileo-O-(alquilo C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos hasta con tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C₁-C₆, -Si(R¹³)₃, -CN, -OR³, -N(R³)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR³, -C(O)N(R³)₂, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR³, -NHC(O)OR³, -OC(O)R¹⁰, -SR³ y -S(O)₂R¹⁰;

cada aparición de R² es independientemente H, alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), halo, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂ o -Si(R¹³)₃;

cada aparición de R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

-alquileo C₁-C₆-OC(O)(alquilo C₁-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos hasta con tres grupos elegidos independientemente de entre -OH, halo, alquilo

C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -NH(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)₂;
cada aparición de R⁴ es independientemente H, -alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)₂, -C(O)R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)₂, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qR¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)C(O)-R¹, -C(O)[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)SO₂-R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)C(O)O-R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qC(O)O-R¹ o -alquileo-N(R⁶)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)-C(O)O-R¹;

cada aparición de R⁵ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, -Si(R¹³)₃, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

cada aparición de R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con hasta dos grupos R⁸ y en donde dos grupos R⁶ que están unidos a un átomo de nitrógeno común, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

cada aparición de R⁷ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -alquileo-O-(alquilo C₁-C₆), sililalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con hasta tres grupos R⁸ y en donde dos grupos R⁷ geminales, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NH)-, -C(=N-OH)-, -C(=N-alquilo C₁-C₆)-, -C(=N-O-alquilo C₁-C₆)-, -C(=N-(cicloalquilo de 3 a 7 miembros))-, -C(=N-O-(cicloalquilo 3 a 7 miembros))-, -C(=N-(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros))-, -C(=N-O-(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros))-, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, de forma que ningún grupo adyacente -C(R⁷)₂- pueda unirse para formar un grupo -C(=O)-C(=O)-, -C(=S)-C(=S)-, -C(=O)-C(=S)- o -C(=S)-C(=O)-;

cada aparición de R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, halo, -haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -C(O)NH-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂ y -NHC(O)-(alquilo C₁-C₆) o -Si(R¹³)₃;

cada aparición de R¹⁰ es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

cada aparición de R¹¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)₂, -C(O)R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)₂, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)C(O)-R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)C(O)O-R¹, -C(O)-[C(R⁷)₂]_qC(O)O-R¹, -C(O)[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)SO₂-R¹ o -alquileo-N(R⁶)-[C(R⁷)₂]_qN(R⁶)-C(O)O-R¹;

cada aparición de R¹² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, halo, -CN, -OR³, -N(R³)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR³, -C(O)N(R³)₂, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR³, -NHC(O)OR³, -OC(O)R¹⁰, -SR³, -S(O)₂R¹⁰ o Si(R¹³)₃ y en donde dos grupos R¹² junto con el (los) átomo(s) de carbono al (los) que está(n) unido(s), pueden unirse opcionalmente para formar un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

cada aparición de R¹³ se elige independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, haloalquilo C₁-C₆, -CN y -OR³, en donde dos grupos R¹³, junto con el átomo de silicio al que están unidos, pueden unirse opcionalmente para formar un grupo anular de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene silicio;

cada aparición de R¹⁵ es independientemente un anillo monocíclico sililheterocicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo sililheterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros bicíclico en donde dichos anillos sililheterocicloalquilo contienen como heteroátomos miembros del anillo:

(i) un -Si(R¹³)₂-;

(ii) un -N(R⁴)-; y

(iii) un miembro heteroátomo del anillo opcional y adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

y en donde un grupo R¹⁵ puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo con R¹²;

cada aparición de R¹⁶ es independientemente:

(i) alquilo C₁-C₆ sustituido con -Si(R¹³)₃;

(ii) cicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con -Si(R¹³)₃;

(iii) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros sustituido con -Si(R¹³)₃;

(iv) fenilo sustituido con -Si(R¹³)₃;

(v) heteroarilo de 6 miembros sustituido con -Si(R¹³)₃, en donde dicho heteroarilo tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún otro heteroátomo en el anillo; o

(vi) -(CH₂)_r-R¹⁷,

y en donde cuando R¹⁶ es dicho grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho grupo fenilo o dicho grupo heteroarilo, entonces R¹⁶ puede estar opcionalmente sustituido hasta

con tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre alquilo C₁-C₆, halo, -haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -C(O)NH-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂ y -NHC(O)-(alquilo C₁-C₆); cada aparición de R¹⁷ es independientemente:

- (i) un anillo sililcicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene un miembro del anillo -Si(R¹³)₂-; o
 (ii) un anillo sililheterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene un miembro del anillo-Si(R¹³)₂- y uno o dos heteroátomos miembros del anillo, que pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, de forma que el grupo -Si(R¹³)₂- esté unido únicamente a los átomos de carbono del anillo; o
 (iii) un anillo sililheterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros que tiene un miembro del anillo -Si(R¹³)₂ y entre uno y tres heteroátomos miembros del anillo, que pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

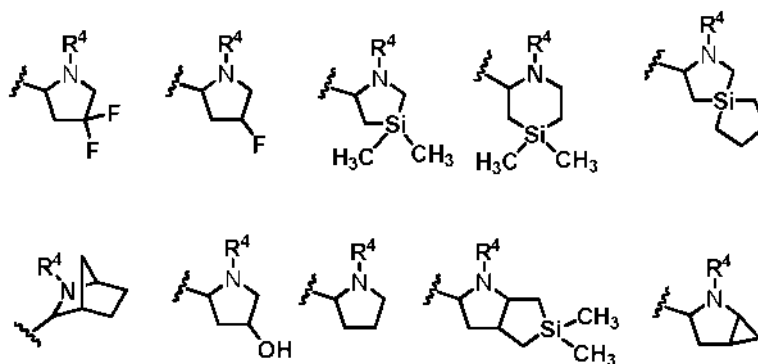
y en donde un grupo R¹⁷ puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo con hasta dos grupos R¹²;
 cada aparición de q es independientemente un número entero que varía entre 1 y 4; y
 cada aparición de r es independientemente un número entero que varía entre 0 y 6,

en la que al menos uno de A y D es R¹⁵ o -alquilen-N(R¹⁶)(R¹¹).

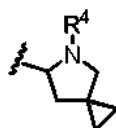
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es un grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros puede estar opcionalmente condensado con un anillo de benceno, de piridina o de pirimidina y en donde dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros o su homólogo condensado, pueden estar opcional e independientemente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁶ y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹².

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que A y D son cada uno independientemente un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, un heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros o R¹⁵, en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho grupo R¹⁵ pueden estar opcionalmente condensados con un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un grupo de heterocicloalquilo 4 a 7 miembros o un grupo arilo; y en donde dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con R⁴, y en uno o más átomos de carbono del anillo con R¹², de forma que dos grupos R¹² en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo espirocíclico de 3 a 7 miembros, o un grupo heterocicloalquilo espirocíclico de 4 a 7 miembros; en donde al menos uno de A y D es R¹⁵.

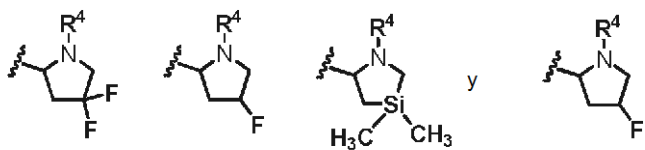
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que A y D se eligen cada uno de independientemente de entre:



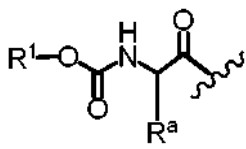
y



5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que A y D se eligen cada uno de independientemente de entre:



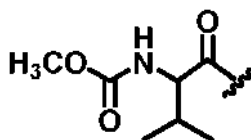
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en el que cada aparición de R^4 es independientemente:



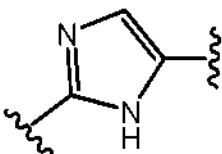
en la que R^1 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo y R^a es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , sililalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo o heteroarilo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, piranilo o fenilo, y R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

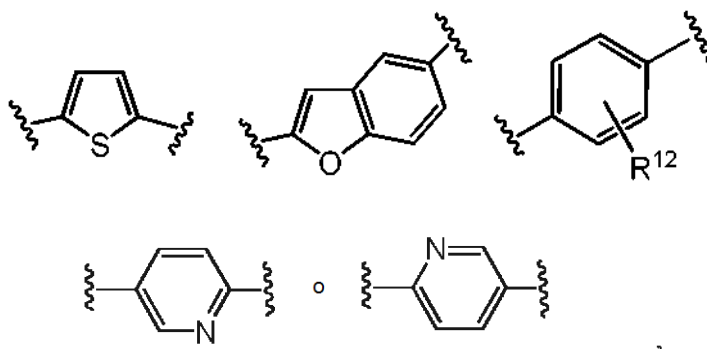
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que cada aparición de R^4 es:



9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que B es:

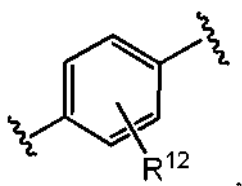


10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en el que C es:



en el que R^{12} es un sustituyente individual y opcional del anillo, seleccionado de entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-O-(\text{hidroxialquilo } C_1-C_6)$ y $-O-(\text{alquilenos } C_1-C_6)-OC(O)-(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en el que C es:



en el que R^{12} es un sustituyente individual y opcional del anillo, seleccionado de entre F, $-OCH_3$, piridilo, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

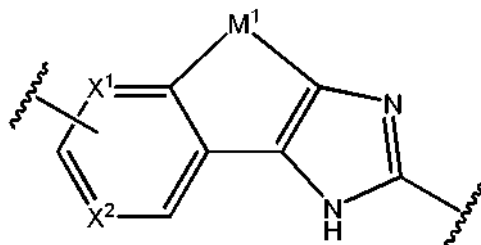
5

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en el que C es:

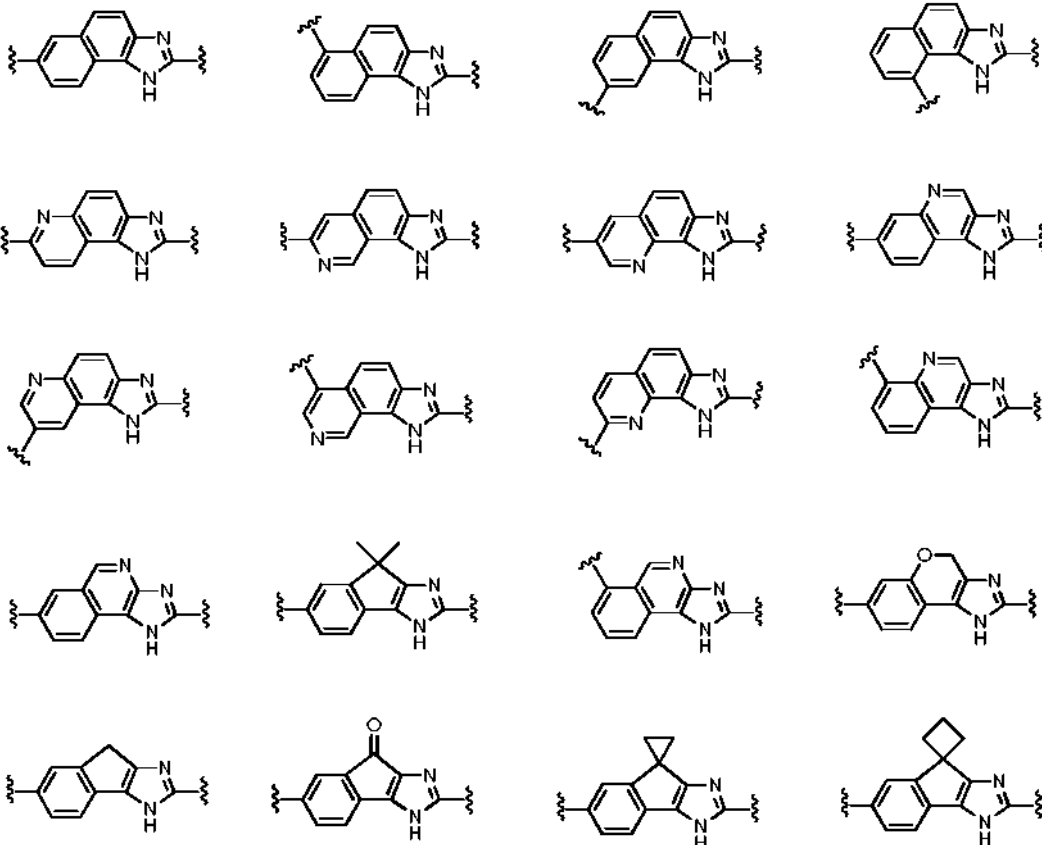


10

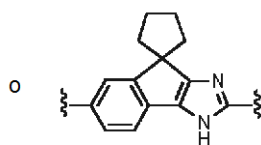
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en el que el grupo:



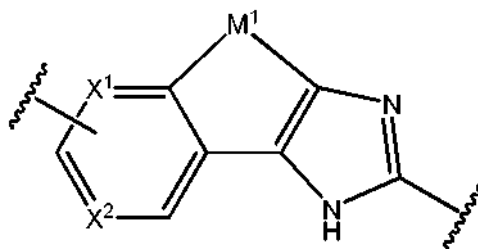
tiene la estructura:



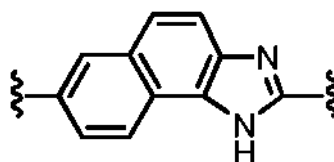
15



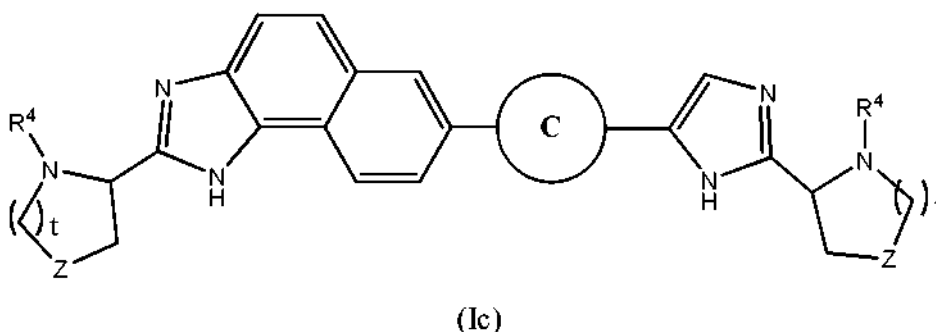
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en el que el grupo:



5 tiene la estructura:



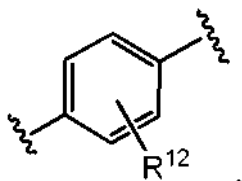
10 15. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

- 15 C es fenileno, heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarileno bicíclico de 9 miembros, en donde dicho grupo fenileno, dicho grupo heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros o dicho grupo heteroarileno bicíclico de 9 miembros pueden estar opcional e independientemente sustituidos con hasta dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre halo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 o 6
- 20 miembros, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(hidroxialquilo C₁-C₆) o -O-(alquilenos C₁-C₆)-OC(O)-(alquilo C₁-C₆); cada aparición de Z es independientemente -Si(R^x)₂-, -C(R^y)₂- o -S(O)₂-, de forma que al menos una aparición de Z es -Si(R^x)₂-,
- 25 cada aparición de R^x es independientemente alquilo C₁-C₆ o dos grupos R^x que están unidos al mismo átomo de Si, se combinan para formar un grupo -(CH₂)₄- o -(CH₂)₅-; y
- 30 cada aparición de R^y es independientemente H o F;
- cada aparición de R¹ es independientemente alquilo C₁-C₆;
- cada aparición de R⁴ es independientemente -C(O)CH(R⁷)NHC(O)OR¹;
- cada aparición de R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, sililalquilo C₁-C₆ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; y
- cada aparición de t es independientemente 1 o 2.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que C es:

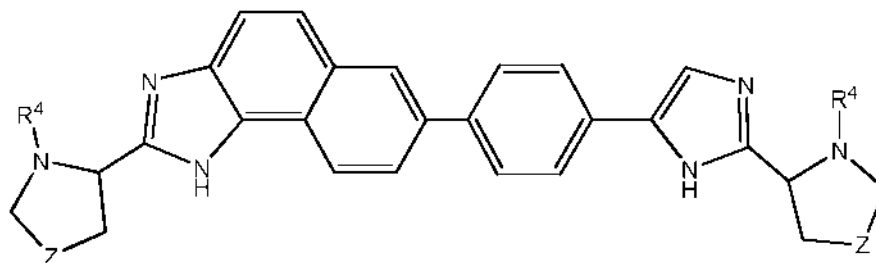


en el que R^{12} es un sustituyente individual y opcional del anillo, seleccionado de entre F, $-OCH_3$, piridilo, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, ciclopropilo y tiofenilo.

- 5 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, en el que C es:

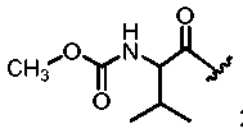


- 10 18. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



(Id)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en los que cada aparición de R^4 es:



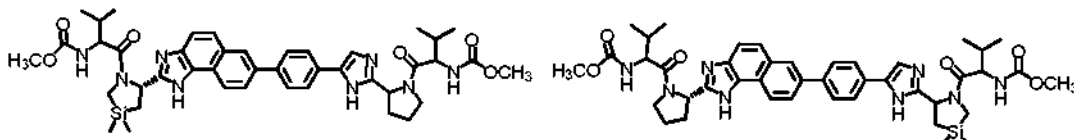
15 cada aparición de Z es independientemente $-Si(R^x)_{2-}$ o $-C(R^y)_{2-}$;
 cada aparición de R^x es independientemente alquilo C_1-C_6 o dos grupos R^x que están unidos al mismo átomo de Si, se combinan para formar un grupo $-(CH_2)_{4-}$ o $-(CH_2)_{5-}$; y
 20 cada aparición de R^y es independientemente H o F;
 de forma que al menos una aparición de Z es $-Si(R^x)_{2-}$.

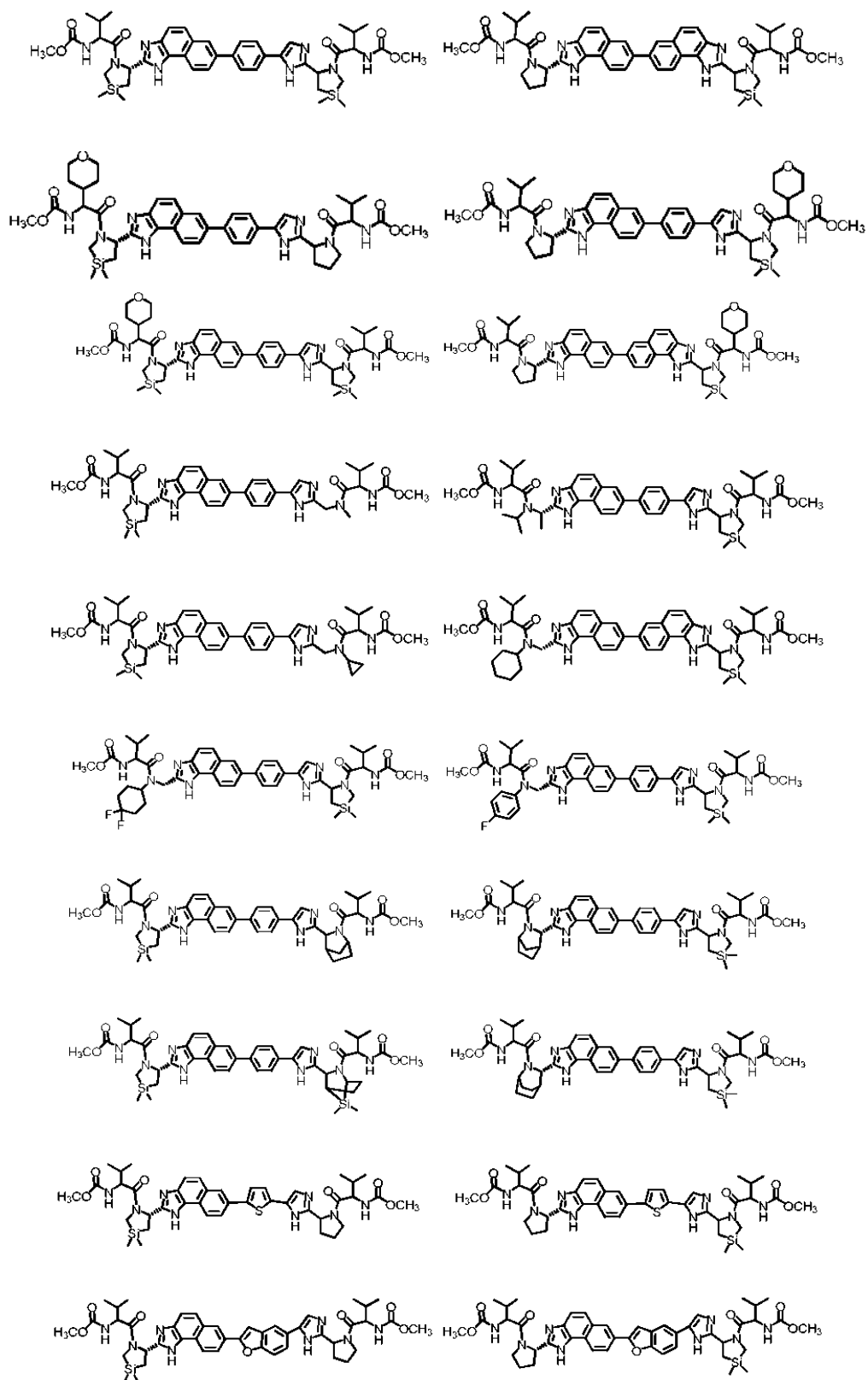
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 - 18, en el que una aparición de Z es $-Si(CH_3)_2-$.

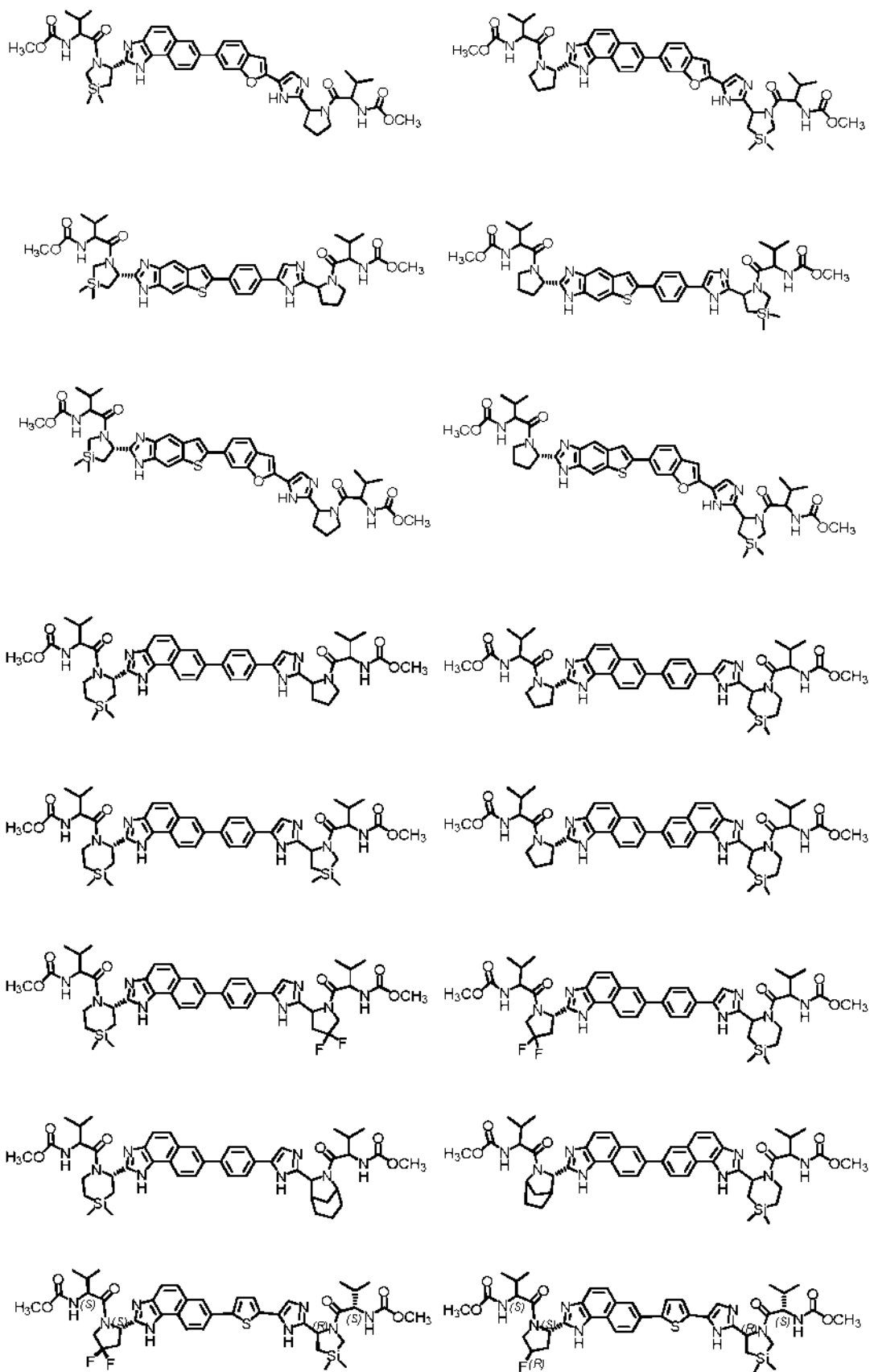
- 25 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 - 19, en el que una aparición de Z es $-CF_2-$.

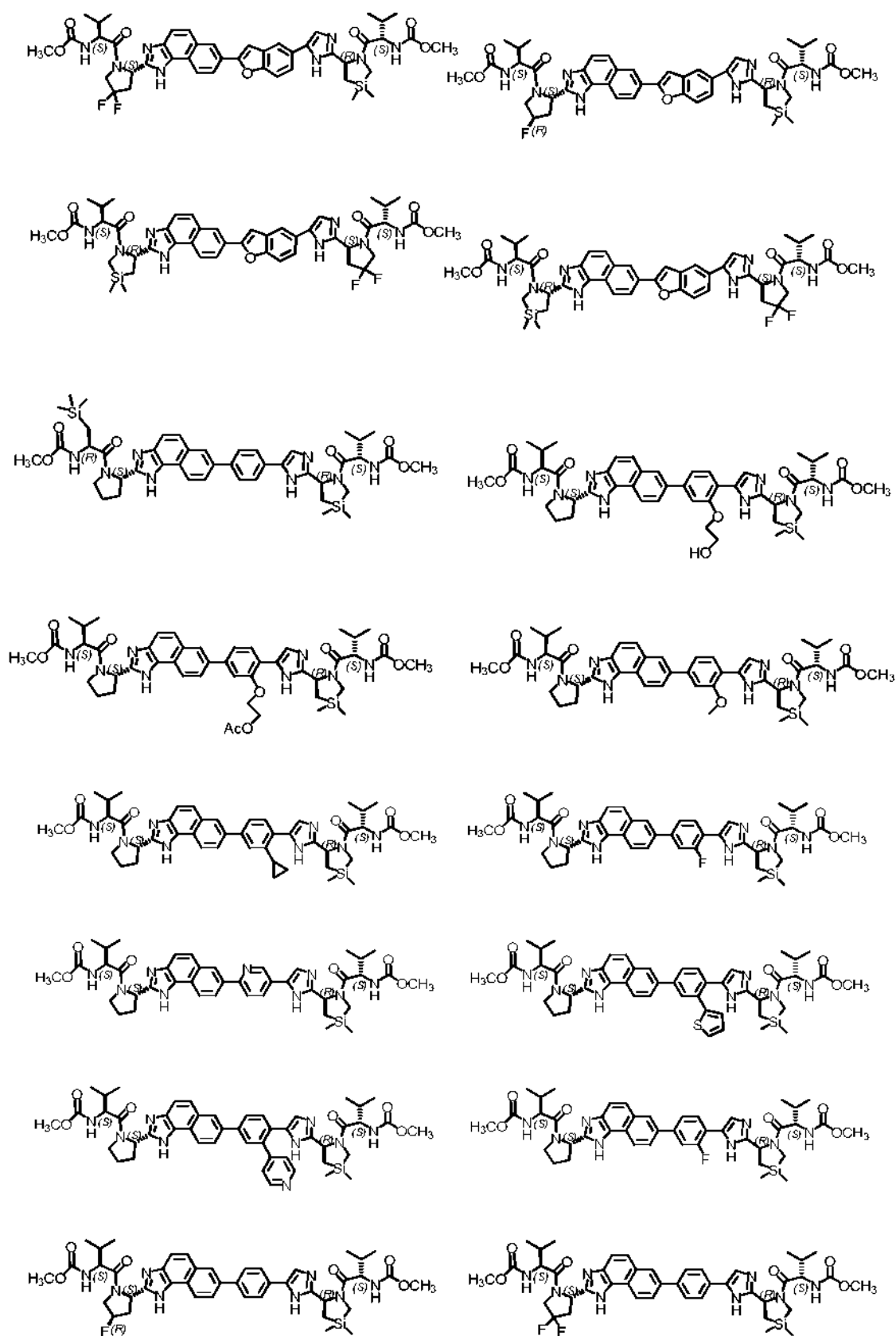
21. La sal de diclorhidrato de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20.

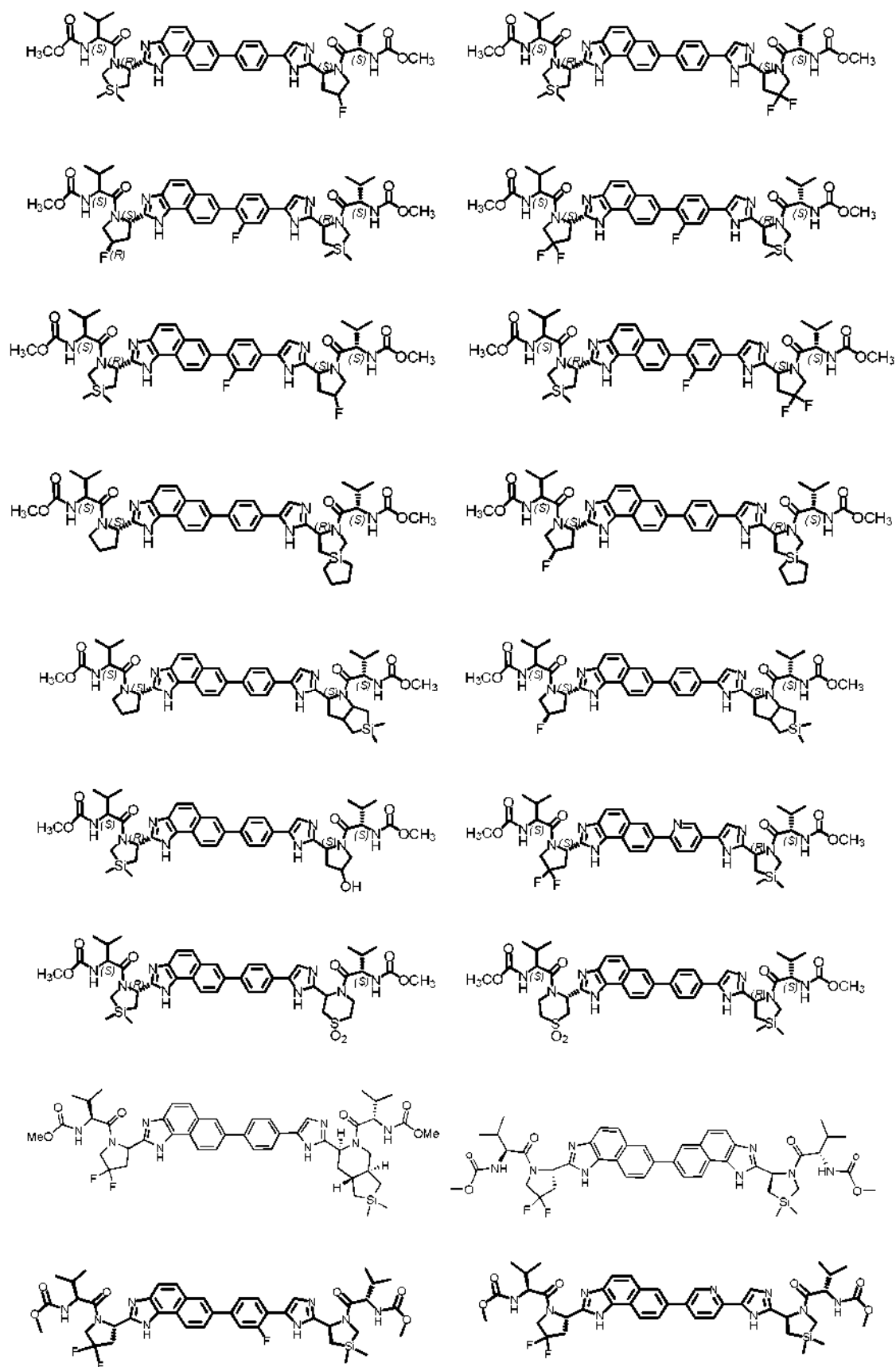
- 30 22. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

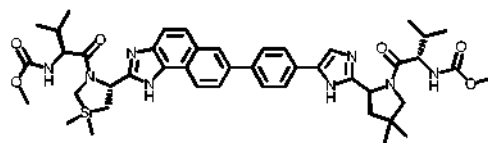
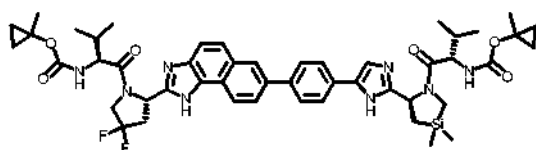
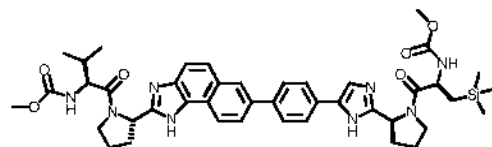
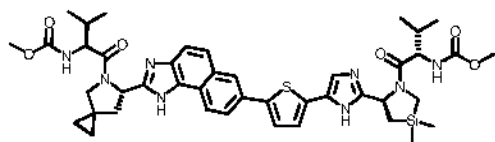
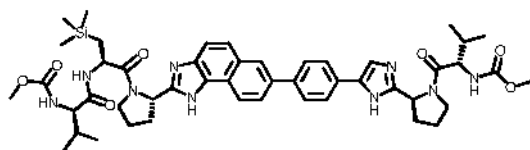
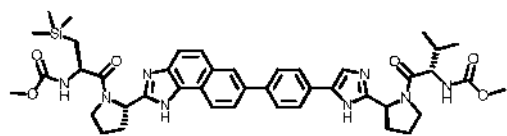




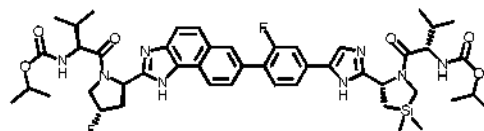
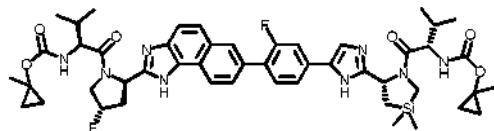
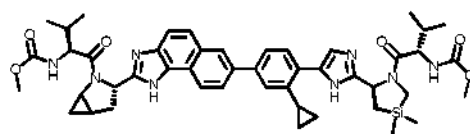
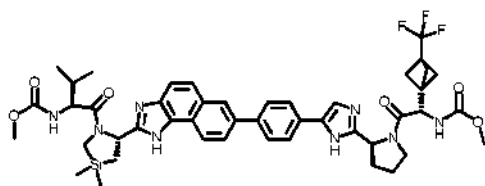
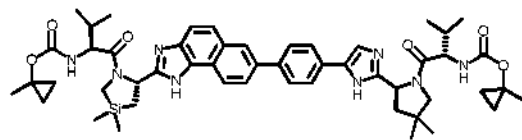
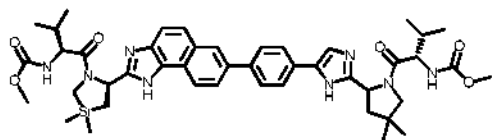




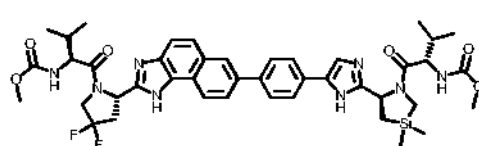
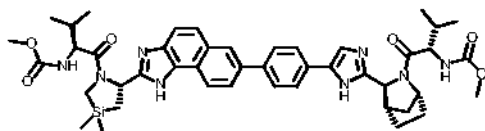
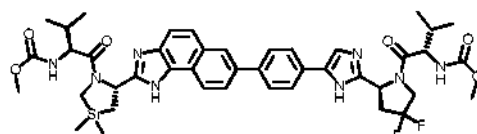
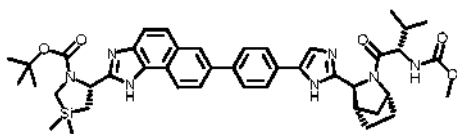


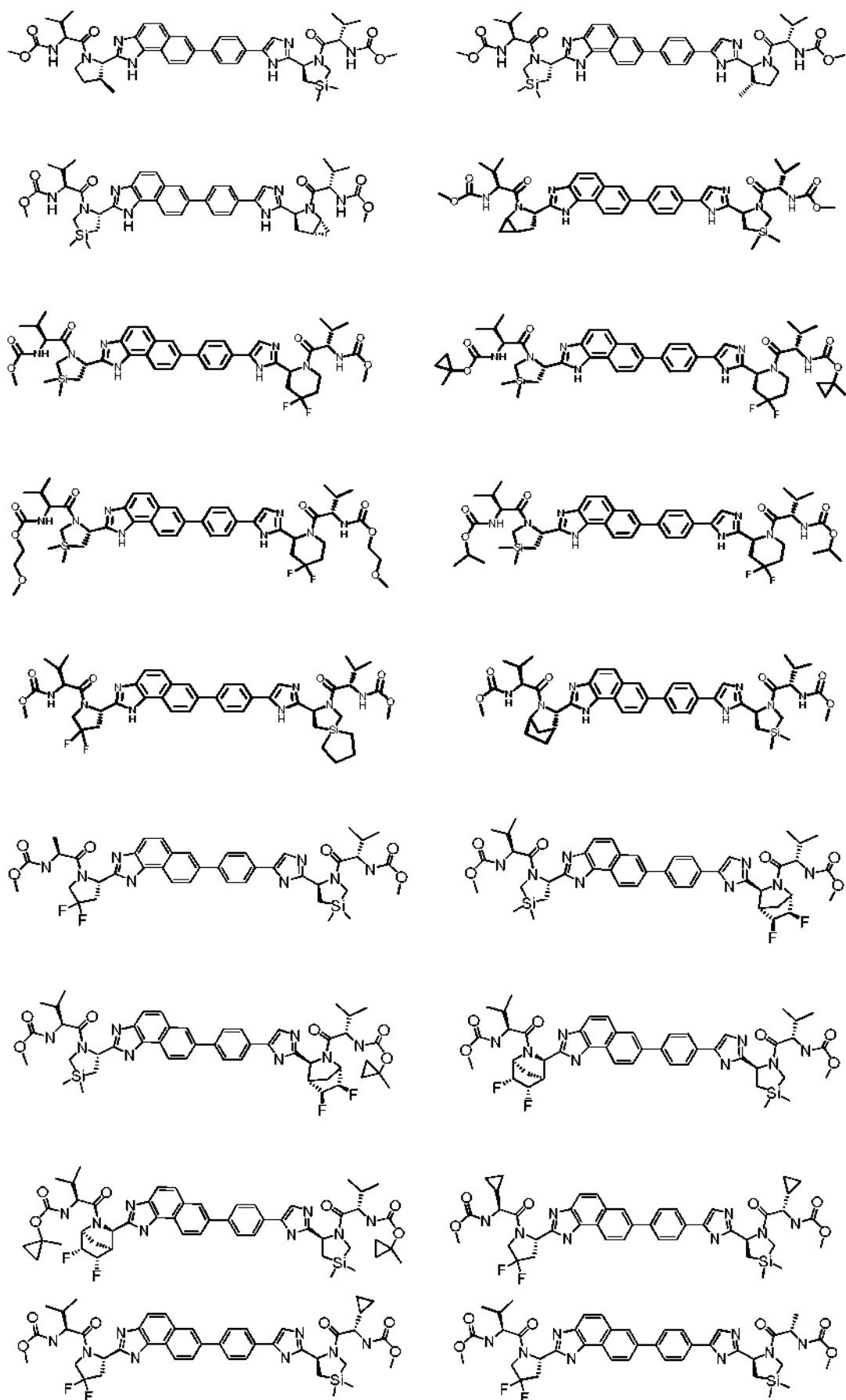


5



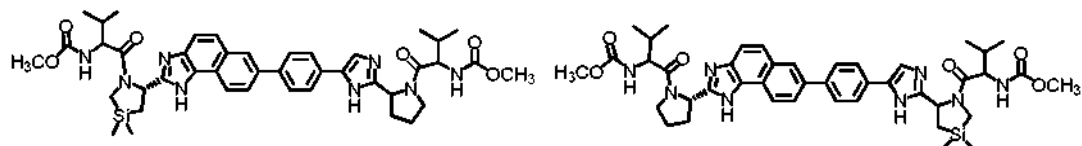
10



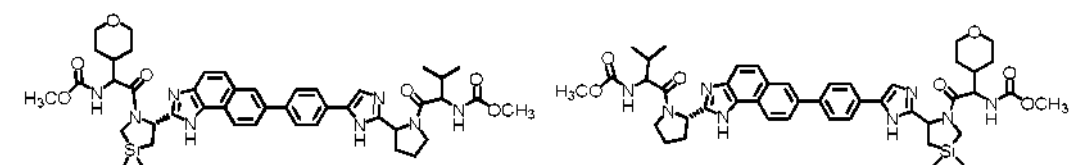
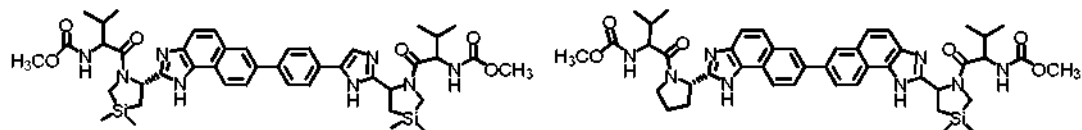


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

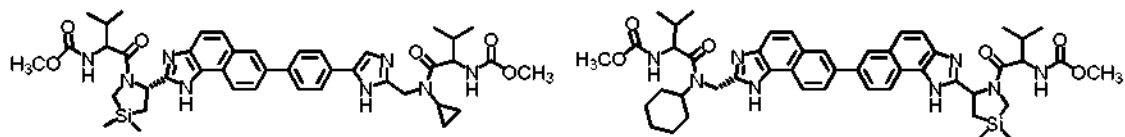
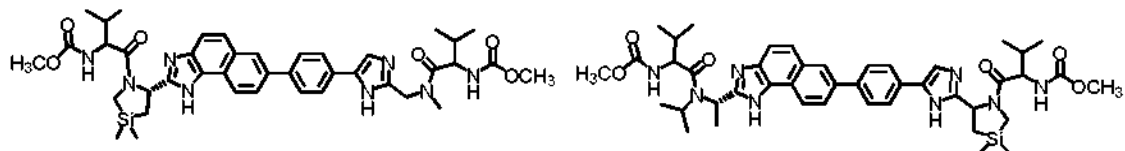
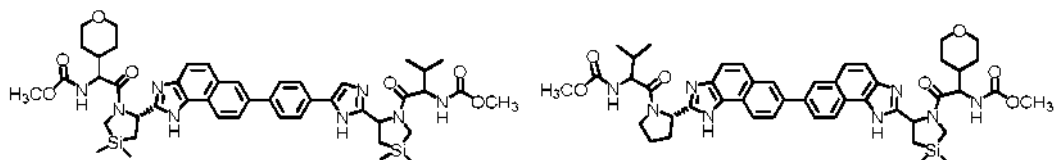
23. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



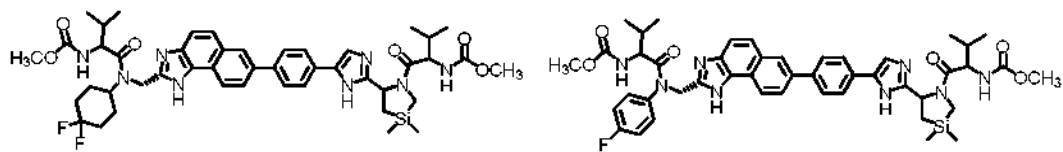
5

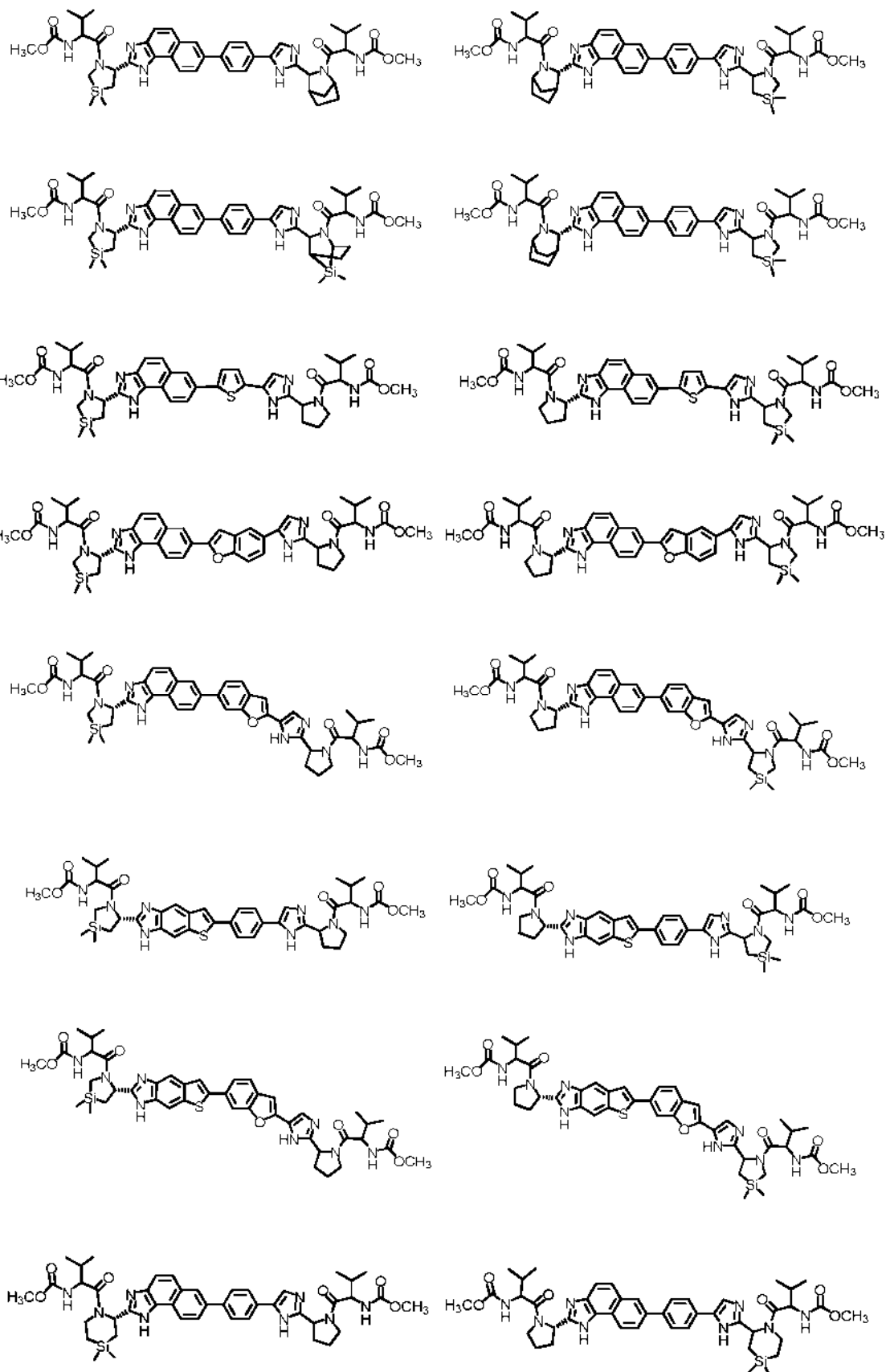


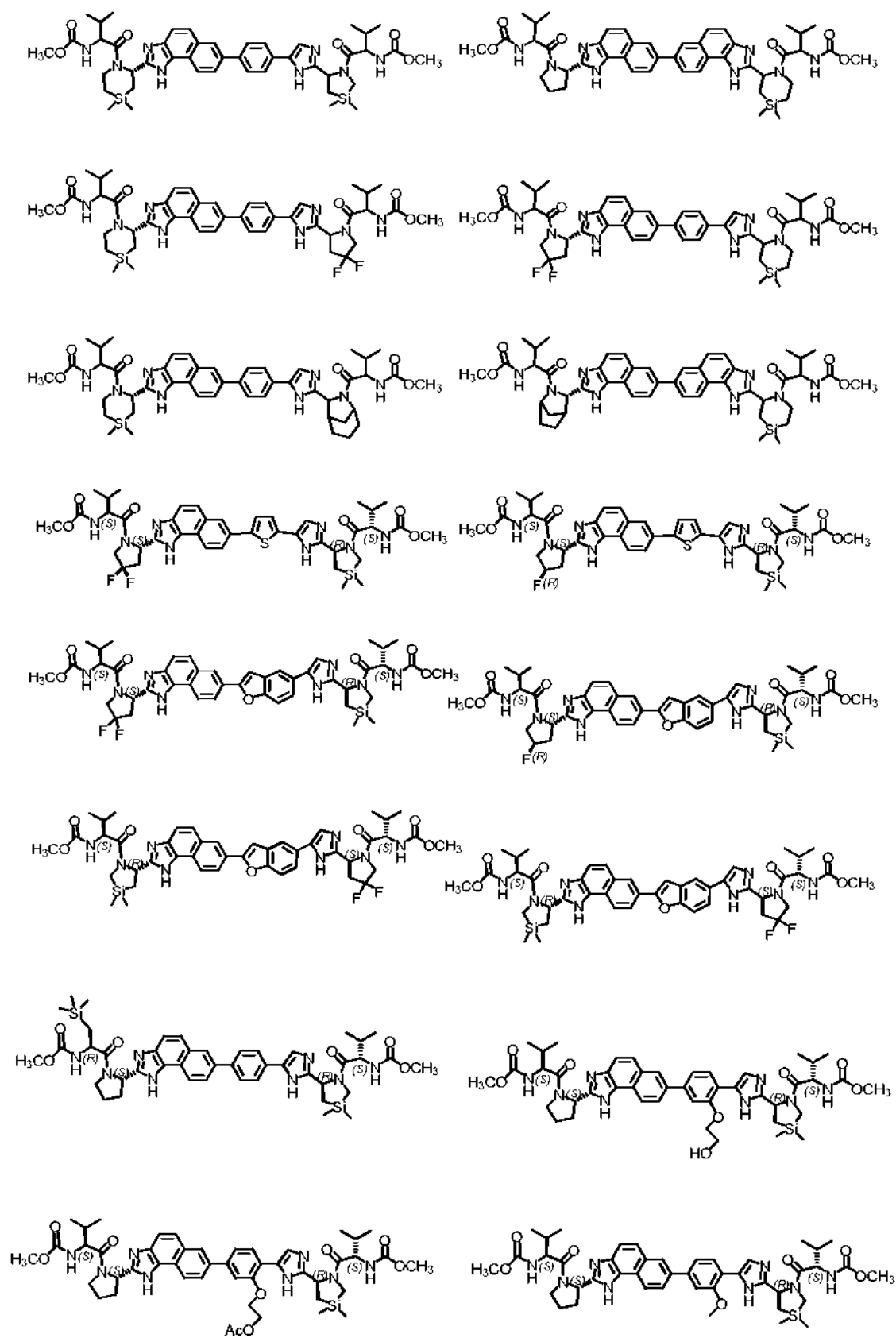
10

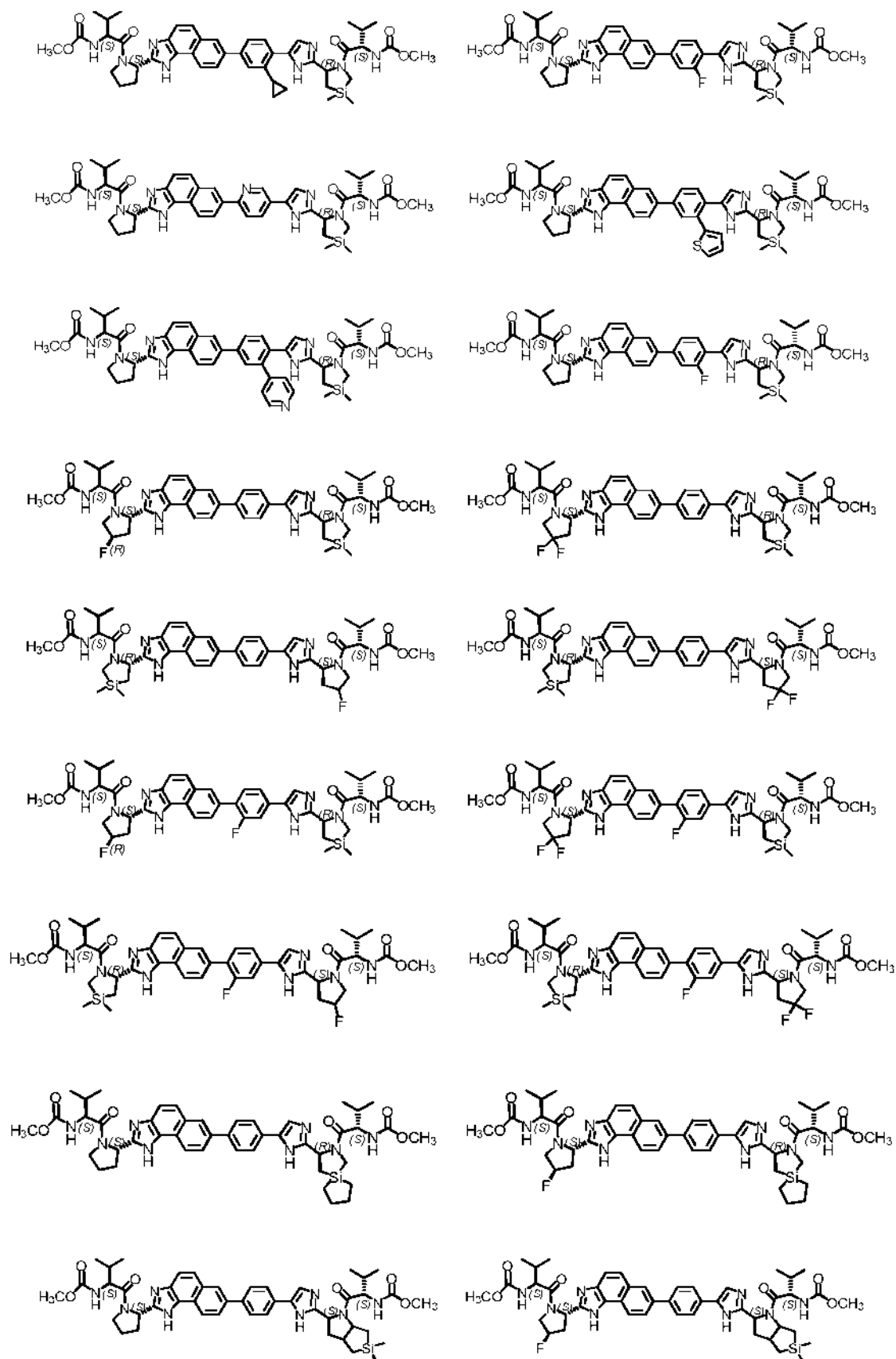


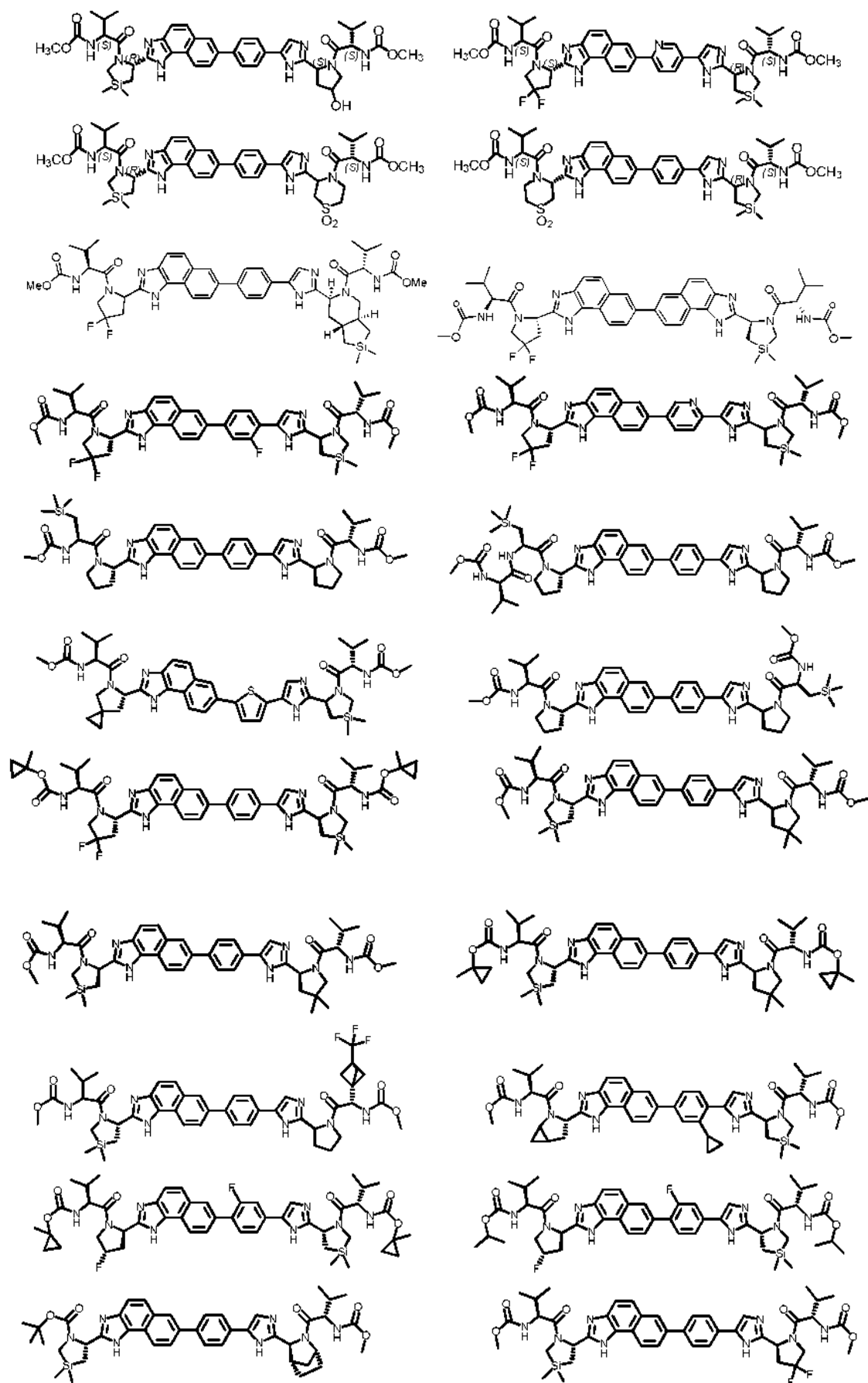
15

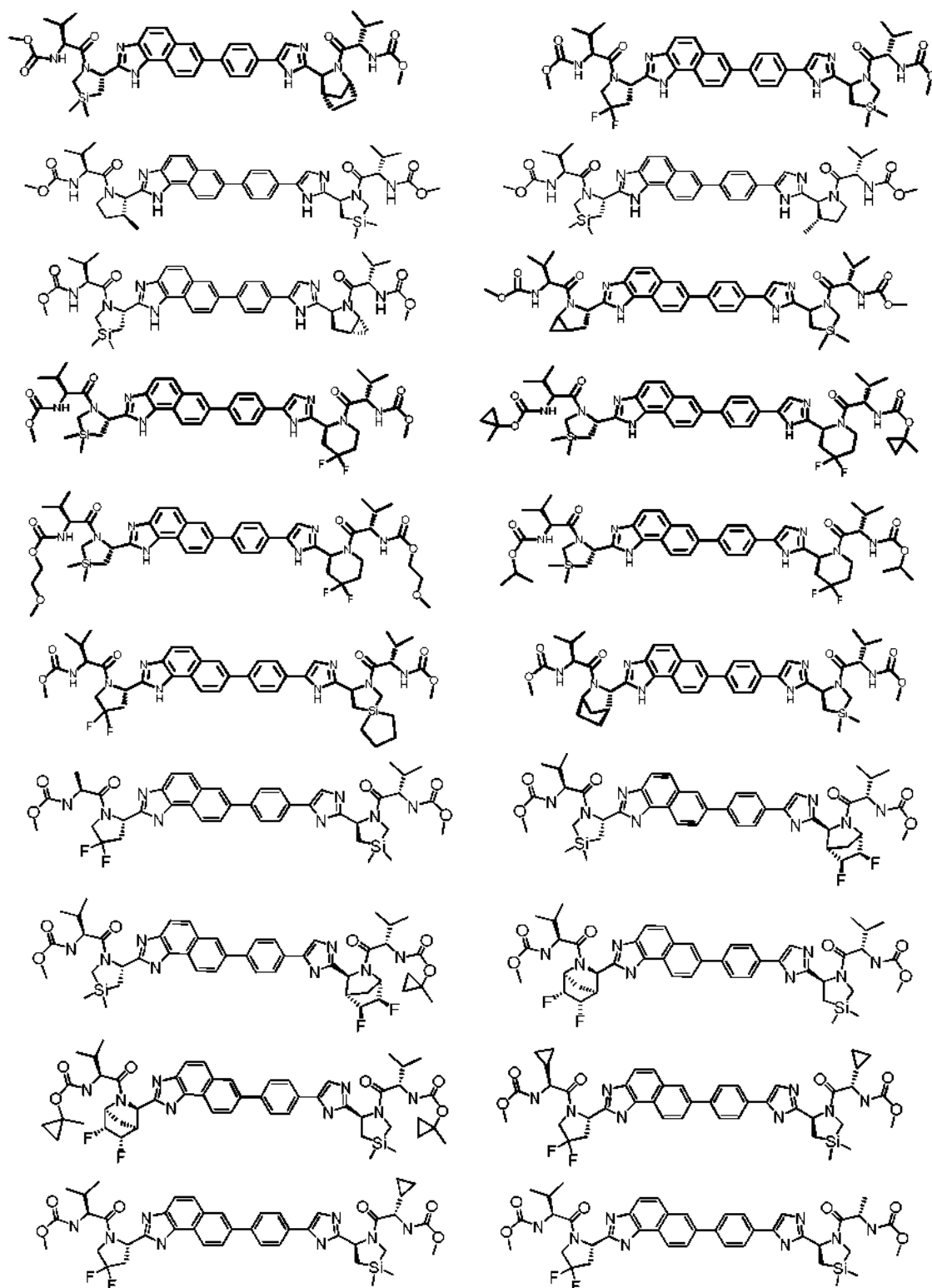












o un estereoisómero del mismo.

24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de la reivindicación 1 - 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos

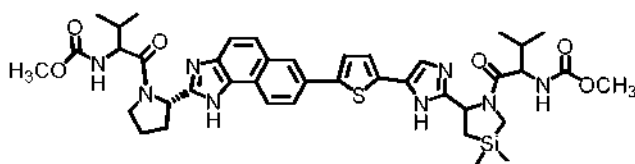
26. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 23 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende adicionalmente un tercer agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC e inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una infección por el VHC.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende adicionalmente ribavirina.

Chemical structures 10a, 10b, 10c, 10d, and 10e are shown. These structures are variations of the core molecule, featuring a central benzene ring connected to two indazole rings. The indazole rings are further substituted with a 4-fluorophenyl group and a 4-methoxyphenyl group. The side chains are modified with different functional groups, including a 4-methoxyphenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-methoxyphenyl group.

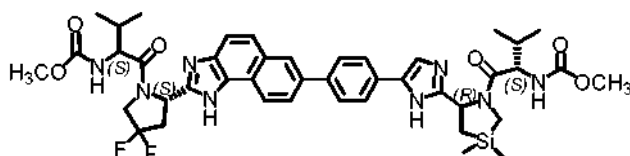
32. El compuesto de la reivindicación 31 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. El compuesto de la reivindicación 31 que tiene la estructura:

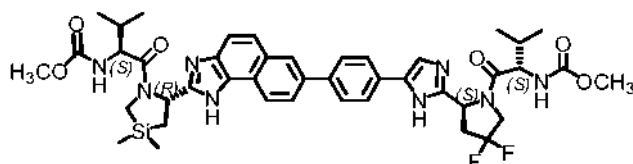
5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

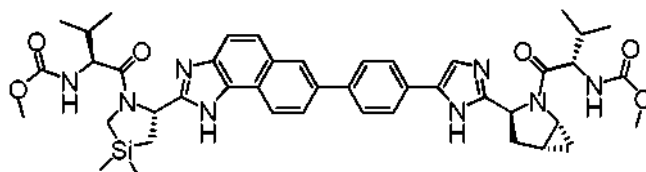
34. El compuesto de la reivindicación 31 que tiene la estructura:

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

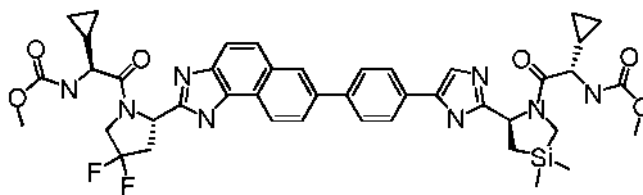
35. El compuesto de la reivindicación 31 que tiene la estructura:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. El compuesto de la reivindicación 31 que tiene la estructura:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

38. Una combinación de un compuesto de la reivindicación 31 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 37, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antiviricos contra el VHC, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.

30

39. La combinación de la reivindicación 38, que comprende adicionalmente un tercer agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC e inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC.

35

40. Un compuesto de la reivindicación 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la

prevención y/o el tratamiento de una infección por el VHC en dicho paciente.

41. El compuesto para el uso de la reivindicación 40, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC e inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC.
- 5