

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 980**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2006 E 06760571 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 1919478**

54 Título: **Combinación de inhibidores de la proteasa del VHC con un tensioactivo**

30 Prioridad:

02.06.2005 US 686945 P

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

03.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MALCOLM, BRUCE A.;
BRADLEY, PRUDENCE K.;
PAVLOVSKY, ANASTASIA;
CHO, WING-KEE PHILIP y
QIU, ZHIHUI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 572 980 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

Combinación de inhibidores de la proteasa del VHC con un tensioactivo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que son útiles para el tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades o trastornos asociados al virus de la hepatitis C ("VHC") mediante la inhibición de la proteasa del VHC (por ejemplo la serina-proteasa NS3/NS4a del VHC) y/o enfermedades o trastornos asociados a la actividad de las catepsinas y que inhiben la actividad de las catepsinas.

Antecedentes de la invención

Se ha implicado al VHC en la cirrosis del hígado y en la inducción del carcinoma hepatocelular. El pronóstico para los pacientes que padecen una infección por VHC es malo actualmente. La infección por VHC es más difícil de tratar que otras formas de hepatitis debido a la falta de inmunidad o remisión asociada a la infección por VHC. Los datos actuales indican una tasa de supervivencia de menos del 50 % a los cuatro años posteriores al diagnóstico de cirrosis. Los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular resecable localizado tienen una tasa de supervivencia a cinco años del 10-30 %, mientras que aquellos con carcinoma hepatocelular no resecable localizado tienen una tasa de supervivencia a cinco años de menos del 1 %.

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

El virus de la Hepatitis C (VHC) es un virus ARN monocatenario de sentido (+) al que se ha implicado como el agente causal principal en la hepatitis no A, no B (HNANB), en particular en la HNANB asociada a la sangre (HNANB-S) (véase, la Solicitud de Patente Internacional N.º WO 89/04669 y la Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º EP 381 216). La HNANB debe distinguirse de 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 (VHD), 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.

Recientemente, se ha identificado, clonado y expresado una proteasa del VHC necesaria para el procesamiento de polipéptidos y la replicación viral; (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5.712.145). Esta poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos contiene, desde el extremo amino al extremo carboxi, una proteína de la nucleocápside (C), proteínas de la envoltura (E1 y E2) y varias proteínas no estructurales (NS1, 2, 3, 4a, 5a y 5b). La NS3 es una proteína de aproximadamente 68 kDa, codificada por aproximadamente 1893 nucleótidos del genoma del VHC y tiene dos dominios distintos: (a) un dominio serina-proteasa que consiste en aproximadamente 200 de los aminoácidos N-terminales; y (b) un dominio ATPasa dependiente de ARN en el extremo C-terminal de la proteína. Se considera a la proteasa NS3 un miembro de la familia de la quimotripsina debido a las similitudes en la secuencia proteínica, la estructura tridimensional global y el mecanismo de catálisis. Otras enzimas similares a la quimotripsina son la elastasa, el factor Xa, la trombina, la tripsina, la plasmina, la uroquinasa, el tPA y el PSA. La serina-proteasa NS3 del VHC es responsable de la proteólisis del polipéptido (poliproteína) en las uniones NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b y es por tanto responsable de generar cuatro proteínas virales durante la replicación viral. Esto ha hecho a la serina-proteasa NS3 del VHC un objetivo atractivo para la quimioterapia antiviral.

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

El análisis de los sitios de escisión naturales para la proteasa del VHC reveló la presencia de cisteína en P1 y serina en P1' y que estos residuos se conservan estrictamente en las uniones NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b. La unión NS3/NS4a contiene una treonina en P1 y una serina en P1'. La sustitución Cys \rightarrow Thr en NS3/NS4a se postula para justificar el requisito del procesamiento *cis* en lugar de *trans* en esta unión. Véase, por ejemplo, Pizzi *et al.* (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci.* (EE.UU.) 91: 888-892, Failla *et al.* (1996) *Folding & Design* 1: 35-42. El sitio de escisión de la NS3/NS4a también es más tolerante a la mutagénesis que los otros sitios. Véase, por ejemplo, Kollykhalov *et al.* (1994) *J. Virol.* 68: 7525-7.533. También se ha descubierto que se requieren residuos ácidos en la región aguas arriba del sitio de escisión para una escisión eficaz. Véase, por ejemplo, Komoda *et al.* (1994) *J. Virol.* 68: 7351-7357.

Los inhibidores de la proteasa del VHC que se han notificado incluyen antioxidantes (véase, la Solicitud de Patente Internacional N.º WO 98/14181), ciertos péptidos y análogos de péptidos (véase, la Solicitud de Patente

Internacional N.º WO 98/17679, Landro *et al.* (1997) *Biochem.* 36: 9340-9348, Ingallinella *et al.* (1998) *Biochem* 37: 8906-8914, Llinàs-Brunet *et al.* (1998) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8: 1713-1718), inhibidores a base del polipéptido de 70 aminoácidos eglina c (Martin *et al.* (1998) *Biochem.* 37: 11459-11468, inhibidores de afinidad seleccionados entre el inhibidor de la tripsina secretora pancreática humana (hPSTI-C3) y los repertorios de minicuerpos (MBip) (Dimasi *et al.* (1997) *J. Virol.* 71: 7461-7469), c_{VH}E2 (un fragmento de anticuerpo de dominio variable "camelizado") (Martin *et al.* (1997) *Protein Eng.* 10: 607-614) y α 1-antiquimotripsina (ACT) (El-zouki *et al.*) (1997) *J. Hepat.* 27: 42-28). Recientemente se ha desvelado una ribozima diseñada para destruir selectivamente el ARN del virus de la hepatitis C (véase, *BioWorld Today* 9 (217): 4 (10 de noviembre, 1998)).

10 También se hace referencia a las Publicaciones PCT, N.º WO 98/17679, publicada el 30 de abril de 1998 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496, publicada el 28 de mayo de 1998 (F. Hoffmann-La Roche AG); y WO 99/07734 publicada el 18 de febrero de 1999 (Boehringer Ingelheim Canada Ltd.).

15 Las solicitudes de patente de los EE.UU. en trámite y en trámite junto con la presente, N.º de Serie 60/194.607, presentada el 5 de abril de 2000 y N.º de Serie 60/198.204, presentada el 19 de abril de 2000, N.º de serie 60/220.110, presentada el 21 de julio de 2000, N.º de Serie 60/220.109, presentada el 21 de julio de 2000, N.º de Serie 60/220.107, presentada el 21 de julio de 2000, N.º de Serie 60/254.869, presentada el 12 de diciembre de 2000, N.º de Serie 60/220.101, presentada el 21 de julio de 2000, N.º de Serie 60/568.721 presentada el 6 de mayo de 2004 y WO 2003/062265, desvelan diversos tipos de péptidos y/u otros compuestos como inhibidores de serina-
20 proteasa NS-3 del virus de la hepatitis C.

25 Existe una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para la infección por VHC para tratar o prevenir o mejorar uno o más síntomas de la hepatitis C, métodos para modular la actividad de serina-proteasas, en particular la serina-proteasa NS3/NS4a del VHC y métodos para modular el procesamiento del polipéptido del VHC usando los compuestos proporcionados en el presente documento.

30 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a inhibir la actividad de las catepsinas. Las catepsinas (Cats) pertenecen a la superfamilia de la papaína de las cisteína-proteasas lisosomales. Las catepsinas están involucradas en la proteólisis y la renovación normales de las proteínas y los tejidos objetivos, así como en la iniciación de cascadas proteolíticas mediante la activación de proenzimas y en la participación en la expresión de moléculas del CMH de clase II. Baldwin (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90: 6796-6800; Mixuochi (1994) *Immunol. Lett.*, 43: 189-193.

35 Sin embargo, también se ha implicado a la expresión aberrante de catepsinas en varias patologías humanas graves. Se ha demostrado que las catepsinas se expresan abundantemente en células cancerosas, incluyendo las células del cáncer de mama, pulmón, próstata, glioblastoma y cabeza/cuello, (Kos *et al.* (1998) *Oncol. Rep.*, 5: 1349-1361; Yan *et al.* (1998) *Biol. Chem.*, 379: 113-123; Mort *et al.* (1997) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 29: 715-720; Friedrick *et al.* (1999) *Eur. J. Cancer*, 35: 138-144) y se asocian a un mal resultado del tratamiento de los pacientes con cáncer de mama, cáncer de pulmón, tumor cerebral y cáncer de cabeza/cuello. Kos *et al.*, citado anteriormente. De forma adicional, la expresión aberrante de catepsina es evidente en varias patologías inflamatorias, incluyendo la artritis reumatoide y la osteoartritis. Keyszer (1995) *Arthritis Rheum.*, 38: 976-984.

45 Los mecanismos moleculares de la actividad de las catepsinas no se entienden completamente. Recientemente, se demostró que la expresión forzada de la catepsina B rescató a las células de la muerte apoptótica inducida por privación de suero (Shibata *et al.* (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 251: 199-203) y que el tratamiento de las células con oligonucleótidos antisentido de catepsina B indujo la apoptosis. Isahara *et al.* (1999) *Neuroscience*, 91: 233-249. Estos informes señalan un papel antiapoptótico de las catepsinas que es contrario a los informes anteriores de que las catepsinas son mediadores de la apoptosis. Roberts *et al.* (1997) *Gastroenterology*, 113: 1714-1726; Jones *et al.* (1998) *Am. J. Physiol.*, 275: G723-730.

50 La catepsina K es un miembro de la familia de enzimas que forman parte de la superfamilia de la papaína de cisteína-proteasas. Las catepsinas B, H, L, N y S se han descrito en la bibliografía. Recientemente, el polipéptido de la catepsina K y el ADNc que codifica dicho polipéptido se desvelaron en la patente de los EE.UU. N.º 5.501.969 (denominada catepsina O en la misma). La catepsina K se ha expresado, purificado y caracterizado recientemente. Bossard, M. J., *et al.*, (1996) *J. Biol. Chem.* 271, 12517-12524; Drake, F. H., *et al.*, (1996) *J. Biol. Chem.* 271, 12511-12516; Bromme, D., *et al.*, (1996) *J. Biol. Chem.* 271, 2126-2132.

55 La catepsina K se ha designado diversamente como catepsina O, catepsina X o catepsina O2 en la bibliografía. La designación catepsina K se considera que es la más apropiada (nombre asignado por el Comité de Nomenclatura de la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular).

60 Las catepsinas de la superfamilia de la papaína de cisteína-proteasas actúan en el proceso fisiológico normal de la degradación de proteínas en animales, incluyendo los seres humanos, por ejemplo, en la degradación del tejido conectivo. Sin embargo, los niveles elevados de estas enzimas en el cuerpo pueden dar como resultado afecciones patológicas que conducen a enfermedades. Por tanto, se ha implicado a las catepsinas en diversas patologías, incluyendo, pero no limitadas a, infecciones por *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*
65 *brucei* y *Crithidia fasciculata*; así como en la esquistosomiasis, malaria, metástasis tumoral, leucodistrofia

metacromática, distrofia muscular, amiotrofia y similares. Véase la Publicación Internacional Número WO 94/04172, publicada el 3 de marzo de 1994 y las referencias citadas en la misma. Véase también la Solicitud de Patente Europea EP 0 603 873 A1 y las referencias citadas en la misma. Se ha implicado a dos cisteína-proteasas bacterianas de *P. gingivallis*, denominadas gingipainas, en la patogenia de la gingivitis. Potempa, J., *et al.* (1994) *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2, 445-458.

Se cree que la catepsina K desempeña un papel causal en las enfermedades de pérdida excesiva de hueso o cartílago. El hueso se compone de una matriz proteica en la que se incorporan cristales de hidroxapatita de fusiformes o laminares. El colágeno de tipo I representa la principal proteína estructural del hueso comprendiendo aproximadamente el 90 % de la proteína estructural. El 10 % de la matriz restante se compone de varias proteínas no colágenas, incluyendo la osteocalcina, los proteoglicanos, la osteopontina, la osteonectina, la trombospondina, la fibronectina y la sialoproteína ósea. El hueso esquelético experimenta una remodelación en focos discretos a lo largo de la vida. Estos focos, o unidades de remodelación, experimentan un ciclo que consiste en una fase de resorción ósea seguida de una fase de sustitución ósea. La resorción ósea es realizada por los osteoclastos, que son células multinucleares de linaje hematopoyético. En varias patologías, tales como la osteoporosis y la enfermedad de Paget, el equilibrio normal entre resorción y formación ósea está alterado y existe una pérdida neta de hueso en cada ciclo. En última instancia, esto conduce a un debilitamiento del hueso y puede dar como resultado un aumento del riesgo de fractura con un traumatismo mínimo.

La expresión selectiva abundante de catepsina K en los osteoclastos indica claramente que esta enzima es esencial para la resorción ósea. Por tanto, la inhibición selectiva de la catepsina K puede proporcionar un tratamiento eficaz para enfermedades de pérdida ósea excesiva, incluyendo, pero no limitadas a, la osteoporosis, las enfermedades gingivales tales como la gingivitis y la periodontitis, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia paraneoplásica y la enfermedad ósea metabólica. También se ha demostrado que los niveles de catepsina K son elevados en los condrocitos de la cápsula sinovial osteoartítica. Por tanto, la inhibición selectiva de la catepsina K puede ser útil también para el tratamiento de enfermedades de degradación excesiva del cartílago o la matriz, incluyendo, pero no limitadas a, la osteoartritis y la artritis reumatoide. Las células neoplásicas metastásicas normalmente también expresan altos niveles de enzimas proteolíticas que degradan la matriz circundante. Por tanto, la inhibición selectiva de la catepsina K también puede ser útil para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas.

Existen informes en la bibliografía de la expresión del antígeno de la catepsina B y L y de que la actividad se asocia a la progresión del cáncer colorrectal incipiente. Troy *et al.*, (2004) *Eur. J. Cancer*, 40 (10): 1610-6. Los hallazgos señalan que las cisteína-proteasas desempeñan un papel importante en la progresión del cáncer colorrectal.

Se ha demostrado que la catepsina L es una proteína importante que media la malignidad de los gliomas y se ha señalado que su inhibición puede disminuir su invasión y conducir a un aumento de la apoptosis de las células tumorales mediante la reducción del umbral apoptótico. Levicar *et al.*, (2003) *Cancer Gene Ther.*, 10 (2): 141-51.

Katunuma *et al.*, (2002) *Arch Biochem Biophys.*, 397 (2): 305-11 notifica sobre los efectos antihipercalemicos y antimetastásicos de CLIK-148 *in vivo*, que es un inhibidor específico de la catepsina L. Esta referencia también notifica que el tratamiento de CLIK-148 redujo la metástasis ósea a distancia al fémur y a la tibia de los tumores de melanoma A375 implantados en el ventrículo izquierdo del corazón.

Rousselet *et al.*, (2004) *Cancer Res.*, 64 (1): 146-51 notifica que el fragmento variable monocatenario anti-catepsina L (ScFv, del inglés *single chain variable fragment*) podría usarse para inhibir el fenotipo tumorigénico y metastásico del melanoma humano, dependiendo de la secreción de procatepsina L, y el posible uso del ScFv anti-catepsina L como una herramienta molecular en un enfoque terapéutico celular.

Colella *et al.*, (2003) *Biotech Histochem.*, 78 (2): 101-8 notifica que las cisteína-proteinasas catepsina L y B participan en la capacidad invasiva de la estirpe celular del cáncer de próstata PC3 y la posibilidad de usar inhibidores de cisteína-proteasas tales como las cistatinas como agentes anti-metastásicos.

Krueger *et al.*, (2001) *Cancer Gene Ther.*, 8 (7): 522-8 notifica que en la estirpe celular de osteosarcoma humano MNNG/HOS, la catepsina L influye sobre la malignidad celular promoviendo la migración y la degradación de la membrana basal.

Frohlich *et al.*, (2004) *Arch Dermatol Res.*, 295 (10): 411-21 notifica que las catepsinas B y L están involucradas en la invasión de células de carcinoma de células basales (CCB).

La Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. N.º de Serie Todavía No Asignado, titulada "Compuestos para Inhibir la Actividad de las Catepsinas", presentada el 20 de abril de 2005, desvela diversos tipos de péptidos y/u otros compuestos como inhibidores de las catepsinas.

Las catepsinas, por tanto, son objetivos atractivos para el descubrimiento de agentes quimioterápicos y métodos de tratamiento novedosos eficaces contra diversas enfermedades. Existe una necesidad de compuestos y formulaciones asociadas útiles en la inhibición de la actividad de las catepsinas y en el tratamiento de estos

trastornos.

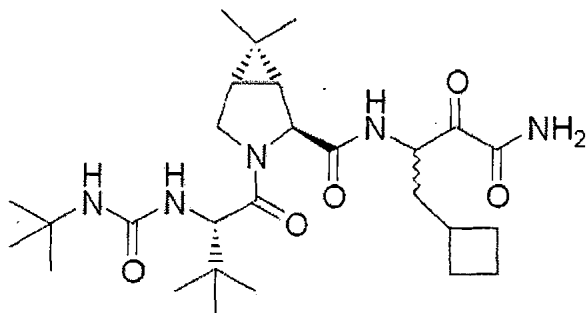
Existe una necesidad de formulaciones farmacéuticas que incluyan los inhibidores de la proteasa del VHC o la catepsina que tengan una buena disolución para facilitar la absorción de los inhibidores.

5

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

- 10 (a) al menos un tensioactivo, en la que dicho al menos un tensioactivo es laurilsulfato de sodio; y
 (b) al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en el compuesto de Fórmula Ia:



Fórmula Ia

- 15 y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma

El tensioactivo en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención potencia la humectación de los presentes compuestos por sistemas acuosos (como en un mamífero) y mejora la velocidad de disolución de los compuestos para hacer que esté disponible para la absorción una mayor cantidad de compuesto que la que está disponible en una formulación de los presentes compuestos que no incluye un tensioactivo.

20

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en el tratamiento del VHC y otras enfermedades/trastornos, incluyendo los asociados a la actividad de las catepsinas y/o para inhibir la actividad de las catepsinas en un sujeto. Un ejemplo de dichos trastornos son las enfermedades proliferativas, tales como el

25 cáncer, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades virales, las enfermedades fúngicas, los trastornos neurológicos/neurodegenerativos, la artritis, la inflamación, las enfermedades antiproliferativas (por ejemplo, la retinopatía ocular), las enfermedades neuronales, la alopecia y las enfermedades cardiovasculares. Muchas de estas enfermedades y trastornos se enumeran en el documento U.S. 6.413.974.

25

30 Otro ejemplo de una enfermedad que puede tratarse usando las formulaciones farmacéuticas de la presente invención es una enfermedad inflamatoria, tal como el rechazo de trasplantes de órganos, la enfermedad de injerto contra hospedador, la artritis, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la dermatitis atópica, la psoriasis, el asma, las alergias, la esclerosis múltiple, las erupciones fijas por fármacos, las respuestas de hipersensibilidad cutáneas de tipo retardado, la lepra tuberculoide, la diabetes de tipo I y la meningitis viral. Otro

35 ejemplo de una enfermedad que puede tratarse usando las formulaciones farmacéuticas de la presente invención es una enfermedad cardiovascular. Otro ejemplo de una enfermedad que puede tratarse usando las formulaciones farmacéuticas de la presente invención es una enfermedad del sistema nervioso central, tal como la depresión, una enfermedad de la función cognitiva, una enfermedad neurodegenerativa tal como la enfermedad de Parkinson, una demencia senil tal como la enfermedad de Alzheimer y una psicosis de origen orgánico.

35

40

Otros ejemplos de enfermedades que pueden tratarse usando las formulaciones farmacéuticas de la presente invención son las enfermedades caracterizadas por la pérdida ósea, tales como la osteoporosis; las enfermedades gingivales, tales como la gingivitis y la periodontitis; y las enfermedades caracterizadas por la degradación excesiva del cartilago o la matriz, tales como la osteoartritis y la artritis reumatoide.

45

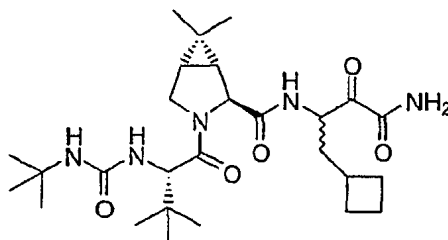
Aparte de en los ejemplos funcionales, o donde se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etcétera, utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones debe apreciarse que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

50 Descripción detallada

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula Ia y al menos un tensioactivo, en las que dicho al menos un tensioactivo es laurilsulfato de sodio. Dichas formulaciones pueden ser útiles para inhibir la proteasa del VHC y/o la actividad de las catepsinas y tienen buenas características de disolución para facilitar la absorción de los compuestos de Fórmula Ia.

55

Los compuestos de fórmula la se desvelan en la Publicación Internacional PCT WO03/062265 publicada el 31 de julio de 2003. Los compuestos son inhibidores de la proteasa del VHC y se seleccionan entre el grupo que consiste en:



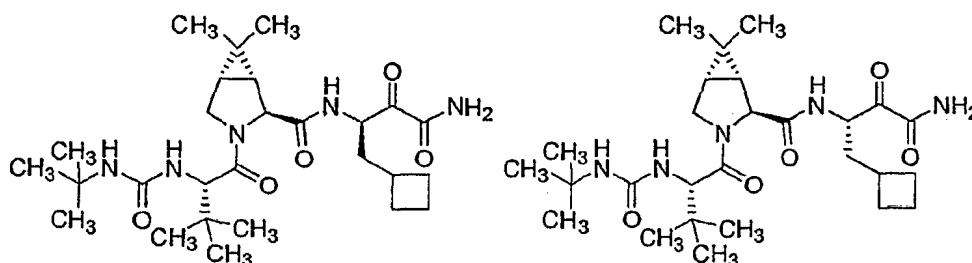
Fórmula Ia

5

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas.

El compuesto de fórmula la se ha separado recientemente en sus isómeros/diastereómeros de Fórmulas Ib y Ic. En una realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en el compuesto de Fórmula Ic y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo como un potente inhibidor de la serina-proteasa NS3 del VHC.

10



Fórmula Ib

Fórmula Ic

15 El nombre químico del compuesto de Fórmula Ic es (1R,2S,5S)-N-[(1S)-3-amino-1-(ciclobutilmetil)-2,3-dioxopropil]-3-[[2S)-2-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]-3,3-dimetil-1-oxobutil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida.

20 Se desvelan procesos para la fabricación de compuestos de Fórmula Ia en la Patente de los EE.UU. N.º 2005/0059648, 2005/0020689 y 2005/0059800.

Los isómeros de los presentes compuestos (cuando existen), incluyendo los enantiómeros, los estereoisómeros, los rotámeros, los tautómeros y los racematos también se considera que son parte de la presente invención. La invención incluye los isómeros d y l tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo las mezclas racémicas. Los isómeros pueden prepararse usando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida ópticamente puros u ópticamente enriquecidos o separando isómeros de un compuesto de la presente invención. Los isómeros también pueden incluir los isómeros geométricos, por ejemplo, cuando está presente un doble enlace. Las formas polimorfas de los presentes compuestos, ya sea cristalinas o amorfas, también se considera que son parte de la presente invención. Los isómeros (+) de los presentes compuestos son compuestos preferidos utilizados en la presente invención.

25

30

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están también dentro del alcance de la presente invención.

35

Será evidente para un experto en la materia que ciertos de los presentes compuestos pueden existir en formas tautoméricas alternativas. Todas estas formas tautoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, la representación de cualquier tautómero pretende incluir el otro.

40

También se desvelan profármacos y solvatos de los compuestos de la invención en el presente documento. Un análisis de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., Asociación Farmacéutica Estadounidense y Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un

45

precursor de un fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de Fórmula la o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede producirse por diversos mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, a través de la hidrólisis en sangre. Un análisis sobre el uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, "*Prodrugs as Novel Delivery Systems*", Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, Asociación Farmacéutica Estadounidense y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, un profármaco puede formarse por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en un grupo amino por un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, donde R y R' son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoácido natural o α-aminoácido natural, -C(OH)C(O)OY¹ en el que Y¹ es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY²)Y³ en el que Y² es alquilo (C₁-C₄) y Y³ es alquilo (C₁-C₆), carboxi-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆), -C(Y⁴)Y⁵ en el que Y⁴ es H o metilo y Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo y similares.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física involucra grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos de la fase de solución como los aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

Uno o más de los presentes compuestos también pueden existir como, u opcionalmente convertirse en, un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Así, por ejemplo, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93 (3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del antifúngico fluconazol en acetato de etilo así como a partir de agua. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares por E. C. van Tonder *et al.*, *AAPS PharmSciTech.*, 5 (1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, involucra la disolución del compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a la ambiental y el enfriamiento de la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan mediante métodos convencionales. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo, la espectroscopia de I.R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales en forma de un solvato (o hidrato).

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretenden describir una cantidad de un compuesto o una composición utilizados en la presente invención, eficaz en la inhibición de la proteasa del VHC y/o las catepsinas y que produce, por tanto, el efecto terapéutico, paliativo, inhibidor o preventivo deseado en un sujeto adecuado.

Los presentes compuestos forman sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Se aprecia que la referencia a un compuesto de la presente invención en el presente documento incluye la referencia a las sales y solvatos del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal", o "sales", como 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, si un compuesto de la presente divulgación contiene tanto un resto básico como un resto ácido, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal", o "sales", como se usa en el presente documento. Pueden utilizarse sales farmacéuticamente aceptables (es decir, atóxicas, fisiológicamente aceptables) en las presentes formulaciones. Pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de ácido o de 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 liofilización. Los ácidos (y bases) que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) se analizan, por ejemplo, por S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-207; Anderson *et al.*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; en *The Orange Book* (Administración de Alimentos y Fármacos (de los EE.UU.), Washington, D.C. en su página web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, págs. 330-331.

Las sales de adición de ácido de ejemplo incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, sulfatos de metilo, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos y similares.

Las sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc,

sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, dicitlohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, *t*-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

10 Todas estas sales de ácidos y sales de bases pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención. Todas las sales de ácidos y de bases, así como los solvatos, se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

15 Los compuestos de Fórmula la pueden exhibir actividad inhibidora del VHC y/o actividad inhibidora de las catepsinas. Las formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos pueden poseer utilidad en el tratamiento de la hepatitis C y trastornos relacionados y/o de los trastornos asociados a las catepsinas y pueden usarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación farmacéutica de la invención a un paciente que tiene una enfermedad o enfermedades de este tipo y que necesita dicho tratamiento.

20 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para el tratamiento de la infección por cualquiera de los genotipos de VHC. Los tipos y subtipos de VHC pueden diferir en su antigenicidad, nivel de viremia, gravedad de la enfermedad producida y respuesta a la terapia con interferón. (Holland, J. *et al.*, "Hepatitis C genotyping by direct sequencing of the product from the Roche Amplicor Test: methodology and application to a South Australian population", *Pathology*, 30: 192-195, 1998). La nomenclatura de Simmonds, P. *et al.* ("Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region", *J. Gen. Virol.*, 74: 2391-9, 1993) se usa ampliamente y clasifica los aislados en seis genotipos principales, 1 a 6, con dos o más subtipos relacionados, por ejemplo, 1a, 1b. Se han propuesto los genotipos adicionales 7-10 y 11, sin embargo se ha cuestionado la base filogenética en la que se basa esta clasificación y, por tanto, los aislados de tipos 7, 8, 9 y 11 se han reasignado como de tipo 6 y los aislados de tipo 10, como de tipo 3. (Lamballerie, X. *et al.*, "Classification of hepatitis C variants in six major types based on analysis of the envelope 1 and nonstructural 5B genome regions and complete polyprotein sequences", *J. Gen. Virol.*, 78: 45-51, 1997). Los genotipos principales se han definido como que tienen similitudes de secuencia de entre el 55 y el 72 % (media del 64,5 %) y los subtipos dentro de los tipos, como que tienen una similitud del 75 %-86 % (media del 80 %) cuando se secuenciaron en la región NS-5. (Simmonds, P. *et al.*, "Identification of genotypes of hepatitis C by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions", *J. Gen. Virol.*, 75: 1053-1061, 1994).

Las formulaciones de la invención pueden usarse para el tratamiento del VHC en seres humanos en modo de monoterapia o en un modo de terapia de combinación (por ejemplo, combinación dual, combinación triple, etc.) tal como, por ejemplo, en combinación con agentes antivirales y/o inmunomoduladores. Los ejemplos de dichos agentes antivirales y/o inmunomoduladores incluyen Ribavirina (de Schering-Plough Corporation, Madison, Nueva Jersey) y Levovirin™ (de ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), VP 50406™ (de Viropharma Incorporated, Exton, Pensilvania), ISIS 14803™ (de ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), Heptazyme™ (de Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX 497™ (de Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), Thymosin™ (de SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), Maxamine™ (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), micofenolato de mofetilo (de Hoffman-LaRoche, Nutley, Nueva Jersey), interferón (tal como, por ejemplo, interferón-alfa, conjugados de PEG-interferón alfa) y similares. "Conjugados de PEG-interferón alfa" son moléculas de interferón alfa unidas covalentemente a una molécula de PEG. Los conjugados de PEG-interferón alfa ilustrativos incluyen interferón alfa-2a (Roferon™, de Hoffman La-Roche, Nutley, Nueva Jersey) en forma de interferón alfa-2a pegilado (por ejemplo, como se vende con el nombre comercial Pegasys™), interferón alfa-2b (Intron™, de Schering-Plough Corporation) en forma de interferón alfa-2b pegilado (por ejemplo, como se vende con el nombre comercial PEG-Intron™), interferón alfa-2c (Berofor Alpha™, de Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania) o interferón de consenso como se define por la determinación de una secuencia de consenso de interferones alfa de origen natural (Infergen™, de Amgen, Thousand Oaks, California).

55 Las formulaciones de la presente invención pueden administrarse en combinación con interferón alfa, conjugados de PEG-interferón alfa o interferón de consenso simultáneamente o consecutivamente en las dosificaciones recomendadas para la duración del tratamiento del VHC. Las formas disponibles en el mercado de interferón alfa incluyen el interferón alfa-2a y el interferón alfa-2b y también las formas pegiladas de ambos interferones alfa anteriormente mencionados. La dosificación recomendada de interferón alfa 2b INTRON-A (disponible en el mercado de Schering-Plough Corp.) administrado por inyección subcutánea a 3 MUI (12 mcg)/0,5 ml/tres veces por semana es durante 24 semanas o 48 semanas para el tratamiento por primera vez. La dosificación recomendada de interferón alfa 2b pegilado PEG-INTRON (disponible en el mercado de Schering-Plough Corp.) administrado por inyección subcutánea a 1,5 mcg/kg/semana, en un intervalo de 40 a 150 mcg/semana, es durante al menos 24 semanas. La dosificación recomendada de interferón alfa 2a ROFERON A (disponible en el mercado de Hoffmann-La Roche) administrado por inyección subcutánea o intramuscular a 3 MUI (11,1 mcg/ml)/tres veces por semana es durante al menos 48 a 52 semanas o, como alternativa, 6 MUI/tres veces por semana durante 12 semanas, seguido

de 3 MUI/tres veces por semana durante 36 semanas. La dosificación recomendada de interferón alfa 2a pegilado PEGASUS (disponible en el mercado de Hoffmann-La Roche) administrado por inyección subcutánea a 180 mcg/1 ml o 180 mcg/0,5 ml es una vez a la semana durante al menos 24 semanas. La dosificación recomendada de interferón alfacon-1 INFERGEN (disponible en el mercado de Amgen) administrado por inyección subcutánea a 9 mcg/tres veces por semana es durante 24 semanas para el tratamiento por primera vez y hasta 15 mcg/tres veces por semana durante 24 semanas para el tratamiento por insensibilidad o por recaída. Opcionalmente, la Ribavirina, un análogo nucleosídico sintético con actividad contra a un amplio espectro de virus, incluyendo el VHC, puede incluirse en combinación con el interferón y el inhibidor de la proteasa del VHC. La dosificación recomendada de ribavirina está en un intervalo de 600 a 1400 mg por día durante al menos 24 semanas (disponible en el mercado como ribavirina REBETOL de Schering-Plough o ribavirina COPEGUS de Hoffmann-La Roche).

Las formulaciones de la presente invención comprenden al menos un compuesto de Fórmula Ia, como se ha definido anteriormente, junto con al menos un tensioactivo, en el que dicho al menos un tensioactivo es laurilsulfato de sodio. La formulación puede comprender adicionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos y vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Cada excipiente debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el mamífero que necesita tratamiento.

En una realización, el adyuvante es al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o al menos un agente acidificante o ambos. Cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la formulación vehículos y otros excipientes adecuados (tales como aglutinantes, sustancias de deslizamiento, lubricantes y disgregantes). Estos adyuvantes, vehículos y excipientes, así como otros, se describen en lo sucesivo en este documento.

"Tensioactivo", como se usa en el presente documento, se refiere a un material adyuvante que reduce el ángulo de contacto entre el componente farmacológico activo y el entorno de su uso en un mamífero y también puede denominarse como un agente humectante. El tratamiento de enfermedades que requieren altas dosificaciones de los presentes compuestos, tales como el VHC, se potencia mejorando la velocidad de absorción de los compuestos, mejorando de este modo el grado de absorción de los compuestos en un mamífero. El tensioactivo en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención potencia la humectación de los presentes compuestos por sistemas acuosos (como en un mamífero) y mejora la velocidad de disolución de los compuestos para hacer que esté disponible para la absorción una mayor cantidad de compuesto que la que está disponible en una formulación de los presentes compuestos que no incluye un tensioactivo. El tensioactivo puede usarse solo en o combinación en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en una cantidad total de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso.

"Agente acidificante" se refiere a un material adyuvante que disminuye el pH de la formulación. Un entorno de pH ácido puede mejorar la estabilidad de los presentes compuestos. Puede usarse cualquier agente acidificante farmacéuticamente aceptable que mejore la estabilidad de los presentes compuestos. Los agentes acidificantes particularmente adecuados incluyen el ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico y ácido succínico. En una realización, el agente acidificante es el ácido tartárico. Estos agentes acidificantes pueden usarse solos en o combinación en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en una cantidad total de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso o de aproximadamente el 1 al 5 % en peso.

"Vehículo" se refiere a una sustancia que normalmente constituye la mayor parte de la composición o forma de dosificación. Los vehículos adecuados incluyen celulosas tales como celulosa microcristalina; azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; y almidones tales como los derivados de trigo, maíz, arroz y patata. La cantidad de vehículo en la formulación puede variar de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90 % en peso de la formulación total o de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 75 % en peso o de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 % en peso o de aproximadamente el 12 a aproximadamente el 60 % por peso. En una realización, el vehículo es celulosa microcristalina.

"Aglutinantes" se refiere a sustancias que unen o "pegan" los polvos y los hacen cohesivos mediante la formación de gránulos, sirviendo de este modo como el "adhesivo" de la formulación. Los aglutinantes añaden fuerza cohesiva ya disponible en el diluyente o agente de carga. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa y edulcorantes de maíz; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales tales como goma arábica, gelatina y tragacanto; derivados de algas tales como ácido alginico, alginato de sodio y alginato de calcio y amonio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; polietilenglicol; ceras y compuestos inorgánicos tales como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinante en la formulación puede variar de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90 % en peso de la formulación total o de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 75 % en peso o de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 % en peso o de aproximadamente el 12 a aproximadamente el 60 % en peso. En una realización, el aglutinante es lactosa anhidra.

"Sustancias de deslizamiento" se refiere a un material que impide el apelmazamiento y mejora las características de flujo de las granulaciones, de manera que el flujo es suave y uniforme. Las sustancias de deslizamiento adecuadas

incluyen el dióxido de silicio y el talco. La cantidad de sustancia de deslizamiento en la formulación puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la formulación total o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 3 % en peso.

5 Los lubricantes son sustancias añadidas a la forma de dosificación para permitir que el comprimido, gránulos, etc. después de haberse comprimido, se libere del molde o matriz mediante la reducción de la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen los estearatos metálicos tales como el estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; el ácido esteárico; las ceras de alto punto de fusión; y los lubricantes hidrosolubles tales como el ácido bórico, cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d'l-leucina. Los lubricantes se añaden habitualmente en la última etapa antes de la compresión, ya que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de comprimidos. La cantidad de lubricante en la formulación puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso de la formulación o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5 % en peso.

15 "Disgregante" se refiere a materiales añadidos a la formulación para ayudarla a romperse (disgregarse) y liberar el fármaco. Los disgregantes adecuados incluyen los almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetil almidón de sodio; gomas naturales y sintéticas tales como algarrobo, karaya, goma guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa de sodio; alginatos tales como ácido alginico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 15 % en peso de la formulación o de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 10 % en peso.

25 Los agentes colorantes proporcionan coloración a la formulación o la forma de dosificación. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de calidad alimentaria y colorantes de calidad alimentaria adsorbidos sobre un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 % en peso de la formulación o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1 %.

30 También pueden incluirse agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes, antioxidantes y conservantes cuando sea apropiado.

La expresión formulación farmacéutica comprende tanto la formulación a granel como las formas de dosificación unitaria individuales. La composición a granel es material que aún no se ha conformado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como los comprimidos, las cápsulas y similares.

40 Las formulaciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía intravenosa, por vía subcutánea o por vía transdérmica. Preferentemente, la formulación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado. Son formas de dosificación unitaria adecuadas los sólidos, geles o líquidos que incluyendo los elixires, los gránulos dispersables, los jarabes, las suspensiones. Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, los comprimidos, los gránulos dispersables, las cápsulas, las obleas y los supositorios.

45 Los polvos, comprimidos y cápsulas pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral. Otros ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania. Las formulaciones de la presente invención pueden producirse a través de un proceso de mezcla por vía seca o de un proceso de granulación por vía húmeda y se cargan o comprimen en cápsulas o comprimidos.

55 Las cápsulas (ya sean cargadas con sólido, cargadas con semisólido o cargadas con líquido) son contenedores o recipientes especiales, a menudo hechos de metilcelulosa, alcoholes de polivinilo o gelatinas o almidón desnaturalizados para mantener o contener la formulación farmacéutica. Las cápsulas de cubierta dura se hacen normalmente de mezclas de gelatinas de hueso y piel de cerdo de resistencia de gel relativamente alta. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

60 "Comprimido" se refiere a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene la formulación farmacéutica. El comprimido puede prepararse mediante la compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación por vía húmeda, granulación seca o por compactación.

65 Un gel, tal como un gel oral se refiere a las formulaciones dispersas o solubilizadas en una matriz hidrófila semisólida.

Los supositorios que contienen las formulaciones de la presente invención pueden prepararse mediante la fusión de una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tales como manteca de cacao, y la dispersión de los componentes de las formulaciones homogéneamente en la misma mediante agitación o una mezcla similar. La mezcla homogénea fundida después se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, de este modo, solidificar.

De forma adicional, las composiciones de la presente invención pueden formularse en formas de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de uno cualquiera o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad inhibidora del VHC y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen los comprimidos estratificados que contienen capas de velocidades de disgregación variables o las matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las formas fluidas pueden ser líquidas incluyendo las soluciones, las suspensiones y las emulsiones que contienen las formulaciones. Los ejemplos no limitantes incluyen las soluciones de agua o de agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

También se incluyen las preparaciones en aerosol de la presente invención que son adecuadas para la inhalación. Los aerosoles pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que tienen por objeto ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para la administración ya sea oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen las soluciones, las suspensiones y las emulsiones. Como alternativa, las formulaciones de la presente invención pueden prepararse en mezclas en polvo que pueden suspenderse en agua o zumos.

Las formulaciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matricial o de depósito como son convencionales en la técnica para este fin.

"Biodisponibilidad" se refiere a la velocidad y extensión a la que el ingrediente fármaco activo o resto terapéutico se absorbe en la circulación sistémica desde una forma de dosificación administrada en comparación con un estándar o control.

También se desvelan en el presente documento métodos para preparar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. Se conocen métodos convencionales para la preparación de comprimidos y cápsulas. Dichos métodos incluyen los métodos por vía seca tales como la compresión directa y la compresión de la granulación producida por compactación, o los métodos por vía húmeda u otros procedimientos especiales. En un caso, una cápsula que contiene la formulación farmacéutica de la presente invención se produce mediante la mezcla del componente farmacológico activo con algunos excipientes, la compactación de la mezcla tal como con un compactador de rodillos, la molienda de la mezcla compactada, la mezcla del material molido con cualesquier excipientes restantes y la carga de la mezcla final en cápsulas.

En un caso, la formulación farmacéutica de la presente invención se administra por vía oral y está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

La cantidad y la frecuencia de administración de las formulaciones de la presente invención se regularán de acuerdo con el criterio del médico especialista considerando factores tales como la edad, el estado y el tamaño del paciente así como la gravedad de los síntomas que se traten. Una pauta de dosificación diaria recomendada típica para la administración oral puede variar de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de acuerdo con la aplicación particular. En una realización, la forma de dosificación contiene aproximadamente 200 mg del compuesto activo. En otra realización, la forma de dosificación contiene aproximadamente 200 mg del compuesto activo.

La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de las necesidades del paciente y de la gravedad de la afección que se trate. La determinación de la pauta de dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en

porciones durante el día según sea necesario.

Las siguientes formulaciones ejemplifican algunas de las formas de dosificación de la presente invención. En la formulación, el "Compuesto Activo" designa el compuesto de Fórmula Ia, como se ha definido anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

EJEMPLO 1: Mezcla por vía seca

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	200 mg
Celulosa microcristalina	0-60 % en peso
Lactosa, anhidra	0-60 % en peso
Croscarmelosa de sodio	2-10 % en peso
Laurilsulfato de sodio	hasta el 10 % en peso
Ácido tartárico	0-10 % en peso
Dióxido de silicio	0-3 % en peso
Estearato de magnesio	1-10 % en peso
Cubierta de la cápsula	1 unidad
PESO DE LLENADO TOTAL	350-500 mg

10 En una realización, el Compuesto Activo en polvo puede mezclarse con algunos de los ingredientes y compactarse con un compactador de rodillos para densificar el polvo. El compacto resultante se muele y el compacto molido se mezcla con los ingredientes restantes y se cargan en una cápsula o se comprimen en un comprimido.

EJEMPLO 2: Mezcla por vía húmeda

15

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	200 mg
Celulosa microcristalina	0-60 % en peso
Lactosa, anhidra	0-60 % en peso
Croscarmelosa de sodio	2-10 % en peso
Laurilsulfato de sodio	hasta el 10 % en peso
Ácido tartárico	0-10 % en peso
Almidón pregelatinizado	0-15 % en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa	0-6 % en peso
Estearato de magnesio	1-10 % en peso
Cubierta de la cápsula	1 unidad
PESO DE LLENADO TOTAL	350-500 mg

En una realización, el Compuesto Activo en polvo puede mezclarse con algunos de los ingredientes, granularse con una solución de aglutinantes y secarse. Los gránulos secos se muelen y se mezclan con el resto de ingredientes y se cargan en una cápsula o se comprimen en un comprimido.

20

La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmula XI (no de la invención)

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

- THF: Tetrahidrofurano
- DMF: N,N-Dimetilformamida
- EtOAc: Acetato de etilo
- 30 AcOH: Ácido acético
- HOObt: 3-Hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
- EDCI: Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- NMM: N-Metilmorfolina
- ADDP: 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
- 35 DEAD: Azodicarboxilato de dietilo
- MeOH: Metanol
- EtOH: Etanol
- Et₂O: Éter dietílico
- DMSO: Dimetilsulfóxido
- 40 HOBT: N-Hidroxibenzotriazol
- PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio

	DCM: Diclorometano
	DCC: 1,3-Diciclohexilcarbodiimida
	TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
	Phg: Fenilglicina
5	Chg: Ciclohexilglicina
	Bn: Bencilo
	Bzl: Bencilo
	Et: Etilo
	Ph: Fenilo
10	iBoc: Isobutoxicarbonilo
	iPr: Isopropilo
	^t Bu o Bu ^t : <i>tert</i> -Butilo
	Boc: <i>tert</i> -Butiloxicarbonilo
15	Cbz: Benciloxicarbonilo
	Cp: Ciclopentildienilo
	Ts: <i>p</i> -Toluenosulfonilo
	MCPBA: Ácido 3-cloroperbenzoico
	Me: Metilo
20	HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina
	Bop: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)
	PCC: Clorocromato de piridinio

25 Otras abreviaturas se usan habitualmente tales como las abreviaturas de acuerdo con las directrices publicadas por la *Journal of Organic chemistry*.

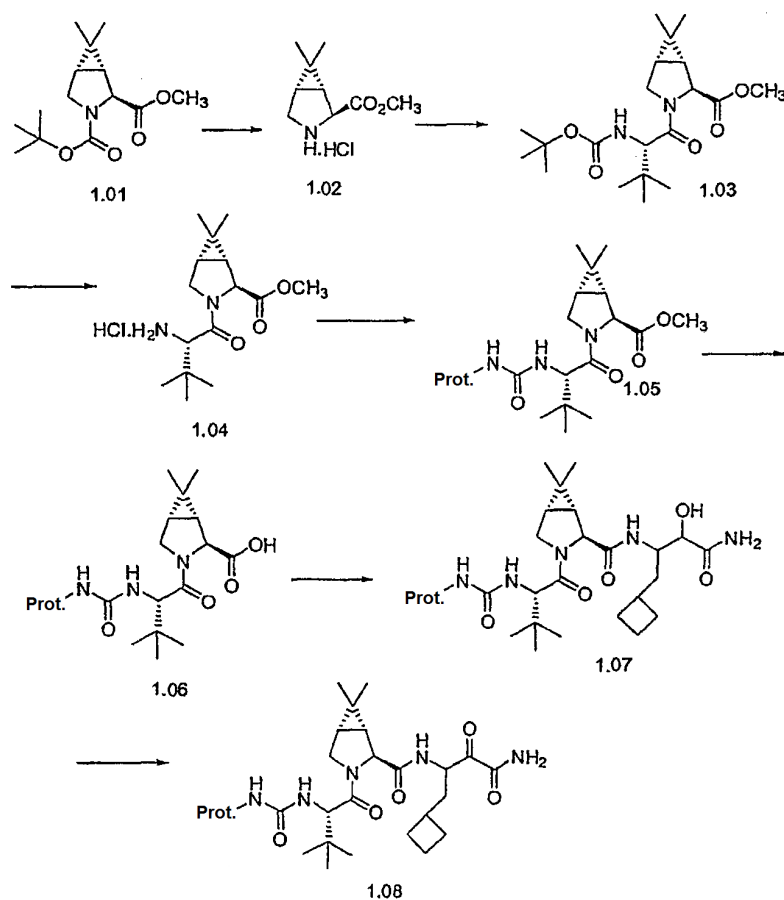
Esquemas Generales para la Preparación de los Compuestos Objetivo

30 Los compuestos se sintetizaron usando los esquemas generales (Métodos A-E) que se describen a continuación.

Método A

35 La desprotección del grupo funcional N-Boc de 1.01 en condiciones ácidas proporcionó la sal de clorhidrato 1.02 que posteriormente se acopló con N-Boc-*tert*-leucina según la metodología de acoplamiento peptídico (Louis A Carpino *et al.* "*Preparation of uronium and immonium salts for peptide coupling*", documento WO 2002094822, página 76) para proporcionar 1.03. La desprotección de N-Boc seguida del tratamiento con el isocianato apropiado proporcionó la urea 1.05. La hidrólisis del éster metílico proporcionó el ácido 1.06. El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida primaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.07. La oxidación (Moffatt o de Dess-Martin) dio como resultado el compuesto objetivo 1.08.

40



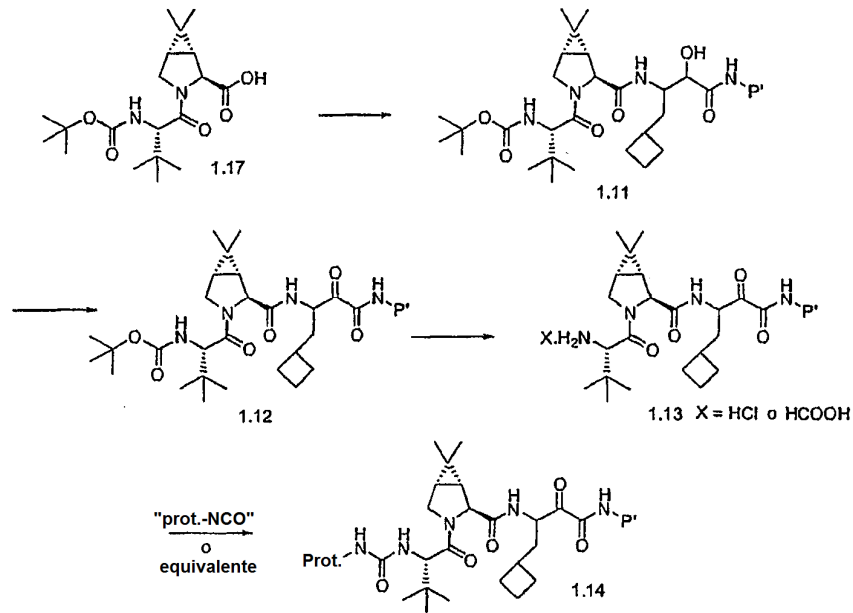
Método B

- 5 El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida secundaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.09. La oxidación (Moffatt o de Dess-Martin) dio como resultado el compuesto objetivo 1.10.

Método C

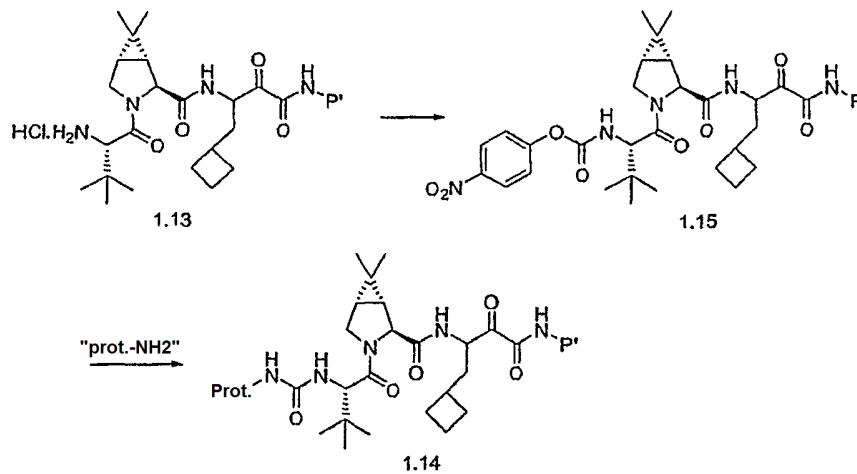
- 10 En otra variación, el acoplamiento peptídico del N-Boc-P₂-P₃-ácido 1.03 con el resto amida P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.11. La oxidación (Moffatt o de Dess-Martin) dio como resultado la ceto-amida 1.12. La desprotección del N-Boc usando ya sea ácido fórmico o HCl 4 M en dioxano proporcionó el formiato o sal de clorhidrato 1.13. El tratamiento con un isocianato adecuado (o equivalente de isocianato) dio como resultado el compuesto objetivo 1.14.

15



Método D

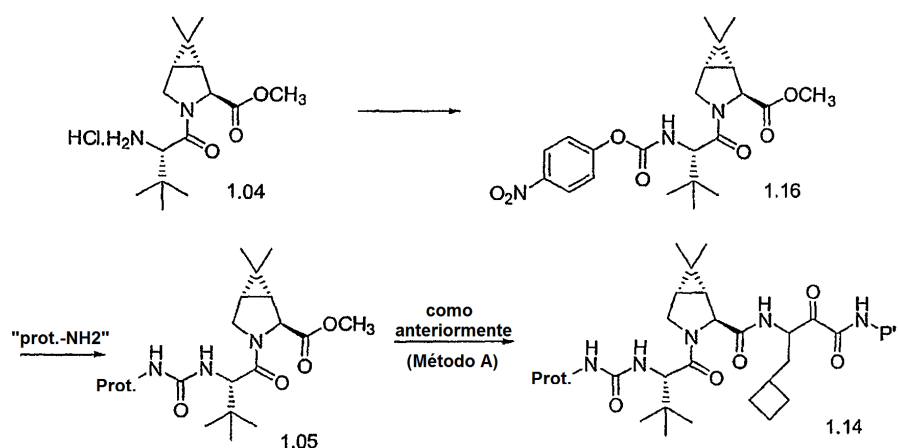
- 5 En otra variación más, la sal de clorhidrato 1.13 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo 1.15 mediante la reacción con cloroformiato de 4-nitrofenilo. El tratamiento posterior con una amina (o sal de clorhidrato de amina) de elección proporcionó el compuesto objetivo 1.14.



10

Método E

- 15 En otra variación más, la sal de clorhidrato dipeptídica 1.04 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo como se ha descrito anteriormente. El tratamiento con una amina (o sal de clorhidrato de amina) de elección proporcionó el derivado de urea 1.05. La hidrólisis y la elaboración adicional como se ha descrito en los Métodos A/B proporcionaron los compuestos objetivo 1.14.



La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmula XII (no de la invención)

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

- 10 THF: Tetrahidrofurano
 DMF: N,N-Dimetilformamida
 EtOAc: Acetato de etilo
 AcOH: Ácido acético
 HOObt: 3-Hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
 EDCI: Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 15 NMM: N-Metilmorfolina
 ADDP: 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
 DEAD: Azodicarboxilato de dietilo
 MeOH: Metanol
 EtOH: Etanol
 20 Et₂O: Éter dietílico
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 HObt: N-Hidroxibenzotriazol
 PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
 DCM: Diclorometano
 25 DCC: 1,3-Diciclohexilcarbodiimida
 TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
 Phg: Fenilglicina
 Chg: Ciclohexilglicina
 Bn: Bencilo
 30 Bzl: Bencilo
 Et: Etilo
 Ph: Fenilo
 iBoc: Isobutoxicarbonilo
 iPr: Isopropilo
 35 ^tBu o Bu^t: *tert*-Butilo
 Boc: *tert*-Butiloxicarbonilo
 Cbz: Benciloxicarbonilo
 Cp: Ciclopentildienilo
 Ts: p-Toluenosulfonilo
 40 Me: Metilo
 HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina
 Bop: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)
 PCC: Clorocromato de piridinio

45 **Esquemas Generales para la Preparación de los Compuestos Objetivo**

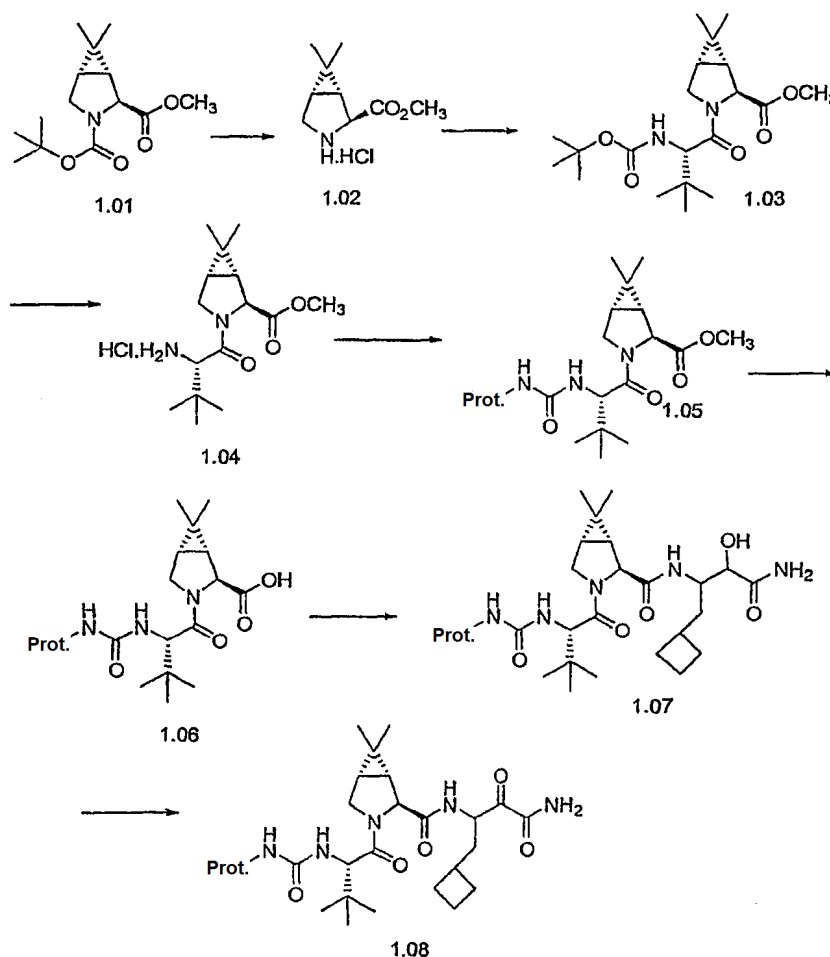
Los compuestos se sintetizaron usando los esquemas generales (Métodos A-E) que se describen a continuación.

50

Método A

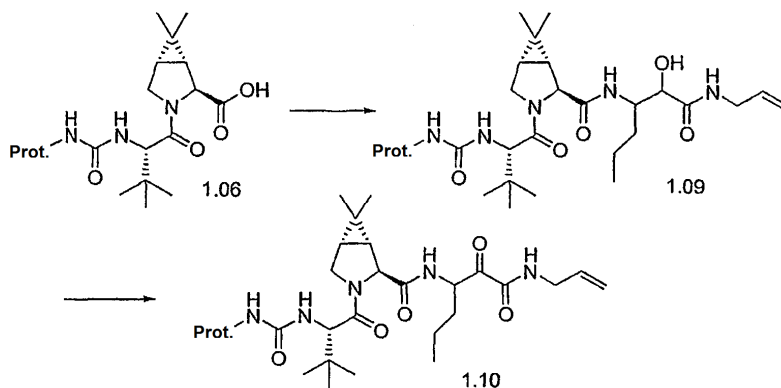
La desprotección del grupo funcional N-Boc de 1.01 en condiciones ácidas proporcionó la sal de clorhidrato 1.02 que posteriormente se acopló con N-Boc-*tert*-leucina según la metodología de acoplamiento peptídico para proporcionar 1.03. La desprotección de N-Boc seguida del tratamiento con el isocianato apropiado proporcionó la urea 1.05. La hidrólisis del éster metílico proporcionó el ácido 1.06. El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida primaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.07. La oxidación (Moffatt o proceso relacionado – T. T. Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857; o de Dess-Martin - *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4155) dio como resultado el compuesto objetivo 1.08.

10

Método B

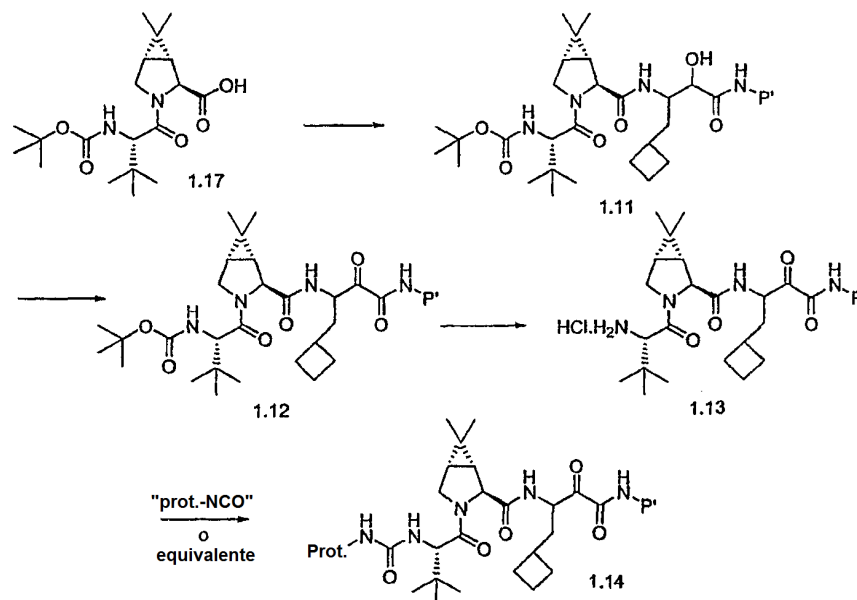
El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida secundaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.09. La oxidación (Moffatt o de Dess-Martin) dio como resultado el compuesto objetivo 1.10.

15



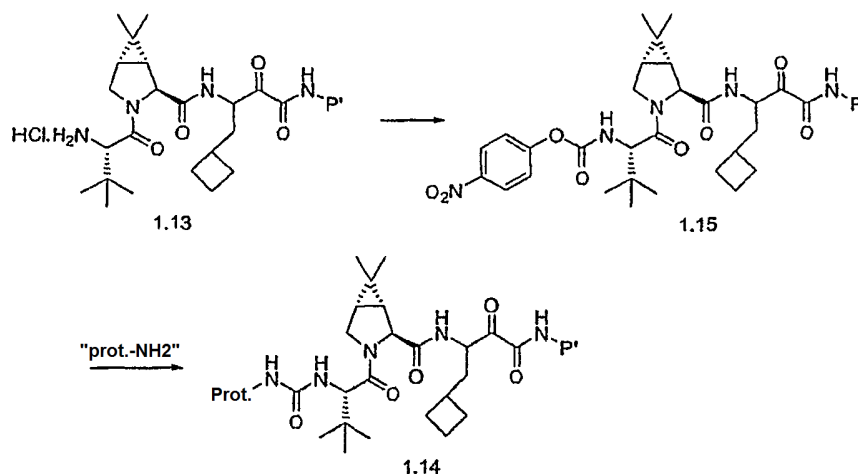
Método C

- 5 En otra variación, el acoplamiento peptídico del N-Boc-P₂-P₃-ácido 1.17 con el resto amida P₁-P₁' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.11. La oxidación (Moffatt o de Dess-Martin) dio lugar a la ceto amida 1.12. La desprotección del grupo funcional N-Boc proporcionó la sal de clorhidrato 1.13. El tratamiento con un isocianato adecuado (o equivalente de isocianato) dio como resultado el compuesto objetivo 1.14.

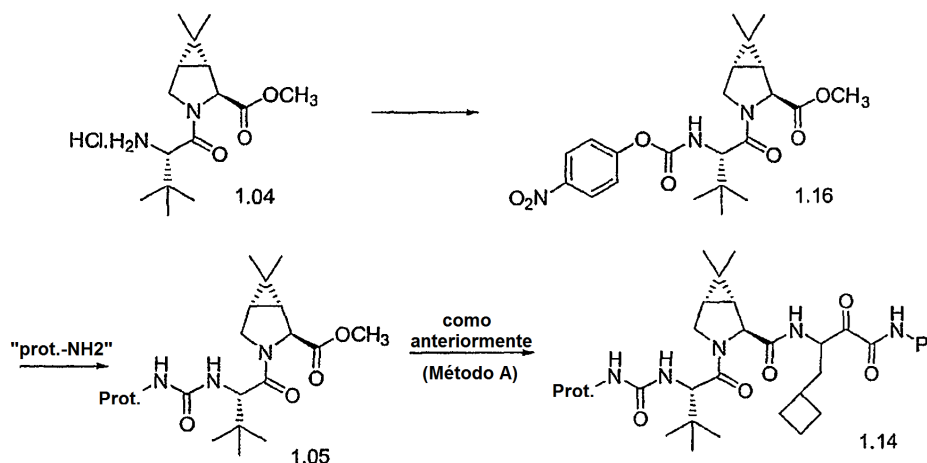
10 Método D

En otra variación más, la sal de clorhidrato 1.13 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo 1.15 mediante la reacción con cloroformiato de 4-nitrofenilo. El tratamiento posterior con una amina (o sal de clorhidrato de amina) de elección proporcionó el compuesto objetivo 1.14.

15

Método E

- 20 En otra variación más, la sal de clorhidrato dipeptídica 1.03 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo como se ha descrito anteriormente. El tratamiento con una amina (o sal clorhidrato de amina) de elección proporcionó el derivado de urea 1.05. La hidrólisis y la elaboración adicional como se ha descrito en los Métodos A/B proporcionaron los compuestos objetivo 1.14.



La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmula XIII (no de la invención)

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

- 10 THF: Tetrahidrofurano
 DMF: N,N-Dimetilformamida
 EtOAc: Acetato de etilo
 AcOH: Ácido acético
 HOObt: 3-Hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
 EDCI: Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 15 NMM: N-Metilmorfolina
 ADDP: 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
 DEAD: Azodicarboxilato de dietilo
 MeOH: Metanol
 EtOH: Etanol
 20 Et₂O: Éter dietílico
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 HOBT: N-Hidroxibenzotriazol
 PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
 DCM: Diclorometano
 25 DCC: 1,3-Diciclohexilcarbodiimida
 TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
 Phg: Fenilglicina
 Chg: Ciclohexilglicina
 30 Bn: Bencilo
 Bzl: Bencilo
 Et: Etilo
 Ph: Fenilo
 iBoc: Isobutoxicarbonilo
 iPr: Isopropilo
 35 ^tBu o Bu^t: *tert*-Butilo
 Boc: *tert*-Butiloxycarbonilo
 Cbz: Benciloxycarbonilo
 Cp: Ciclopentildienilo
 Ts: p-Toluenosulfonilo
 40 Me: Metilo
 Ms o mesilo: Metano sulfonilo
 HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina
 Bop: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)
 45 PCC: Clorocromato de piridinio
 DIBAL-H: Hidruro de diisopropil aluminio
 ta o TA: Temperatura ambiente
 cuant.: Rendimiento cuantitativo
 h o hr: hora
 50 min: minuto

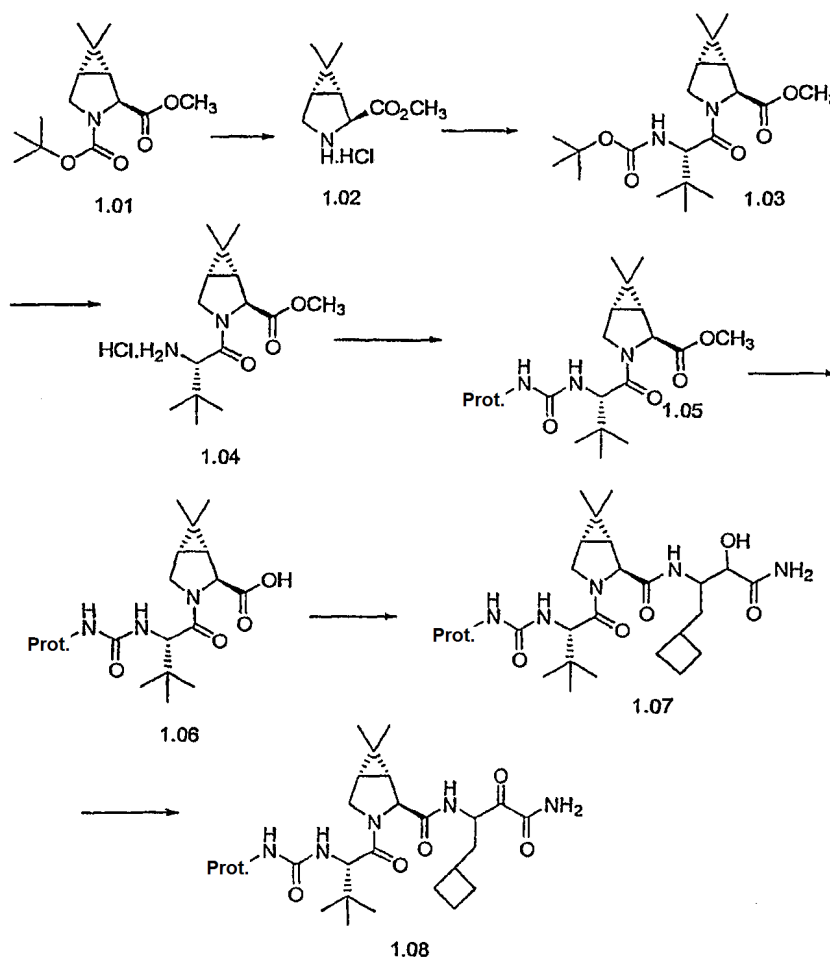
TFA: Ácido trifluoroacético

Esquemas Generales para la Preparación de los Compuestos Objetivo

5 Los compuestos se sintetizaron usando los esquemas generales (Métodos A-E) que se describen a continuación.

Método A

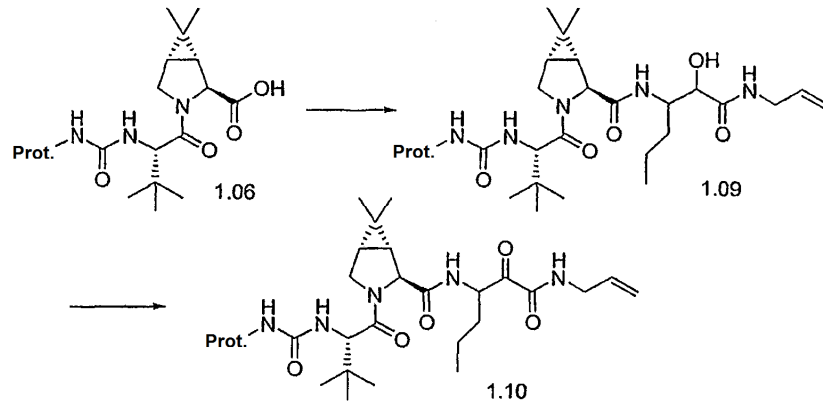
10 La desprotección del grupo funcional N-Boc de 1.01 en condiciones ácidas proporcionó la sal de clorhidrato 1.02 que posteriormente se acopló con N-Boc-*tert*-leucina según la metodología de acoplamiento peptídico para proporcionar 1.03. La desprotección de N-Boc seguida del tratamiento con el isocianato apropiado proporcionó la urea 1.05. La hidrólisis del éster metílico proporcionó el ácido 1.06. El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida primaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.07. La oxidación (Moffatt o proceso relacionado – T. T. Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857; el o peryodinano de Dess-Martin (*J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4155) dieron como resultado el compuesto objetivo 1.08.



Método B

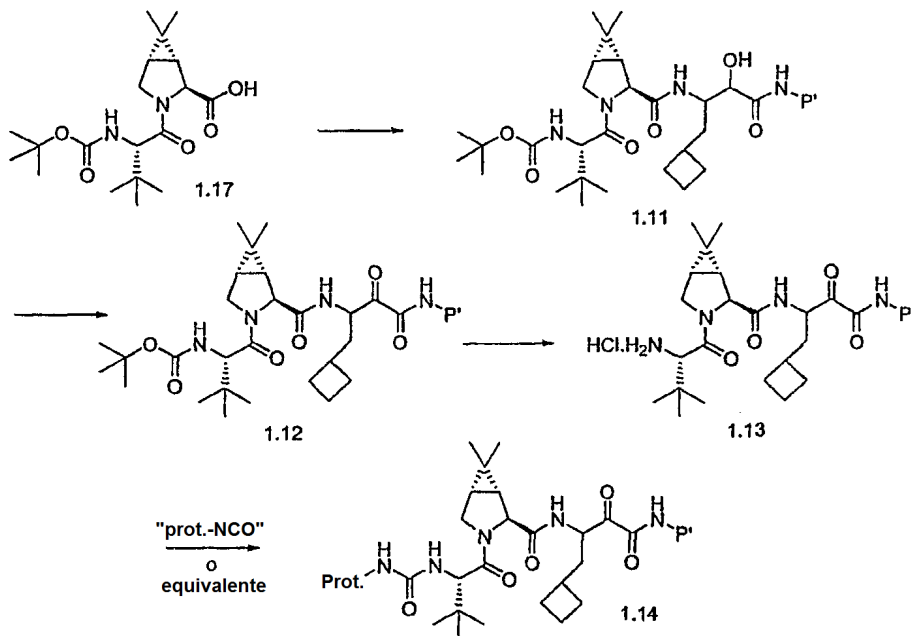
20

El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida secundaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.09. La oxidación (Moffatt o de Dess-Martin) dio como resultado el compuesto objetivo 1.10.



Método C

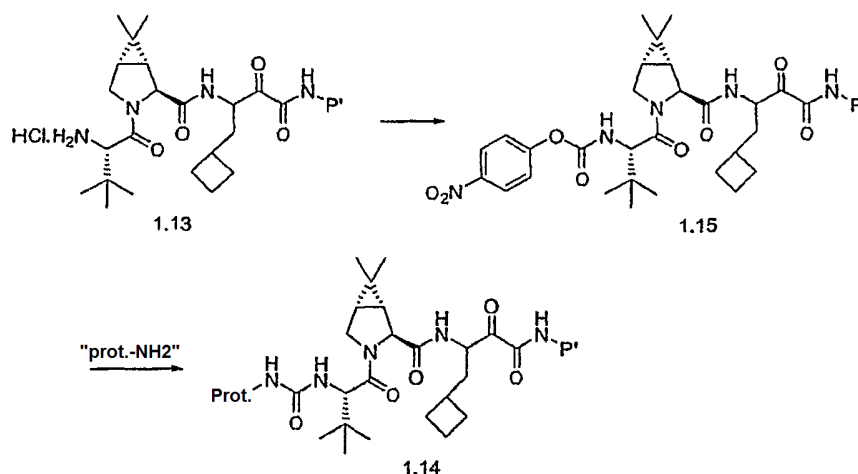
- 5 En otra variación, el acoplamiento peptídico del N-Boc-P₂-P₃-ácido 1.17 con el resto amida P₁-P₁' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.11. La oxidación (Moffatt o de Dess-Martin) dio como resultado la ceto amida 1.12. La desprotección del grupo funcional N-Boc proporcionó la sal de clorhidrato 1.13. El tratamiento con un isocianato adecuado (o equivalente de isocianato) dio como resultado el compuesto objetivo 1.14.



10

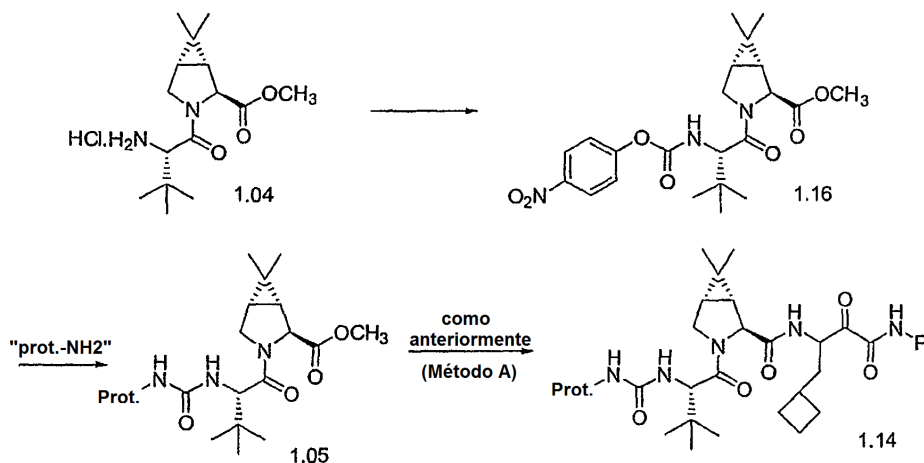
Método D

- 15 En otra variación más, la sal de clorhidrato 1.13 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo 1.15 mediante la reacción con cloroformiato de 4-nitrofenilo. El tratamiento posterior con una amina (o sal de clorhidrato de amina) de elección proporcionó el compuesto objetivo 1.14.



Método E

- 5 En otra variación más, la sal de clorhidrato dipeptídica 1.03 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo como se ha descrito anteriormente. El tratamiento con una amina (o sal de clorhidrato de amina) de elección proporcionó el derivado de urea 1.05. La hidrólisis y la elaboración adicional como se ha descrito en los Métodos A/B proporcionaron los compuestos objetivo 1.14.



10

La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmula XIV (no de la invención)

- 15 Para los procedimientos que describen a continuación, se usan las siguientes abreviaturas:

- THF: Tetrahidrofurano
 DMF: N,N-Dimetilformamida
 EtOAc: Acetato de etilo
 20 AcOH: Ácido acético
 HOObt: 3-Hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
 EDCI: Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 NMM: N-Metilmorfolina
 ADDP: 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
 25 DEAD: Azodicarboxilato de dietilo
 MeOH: Metanol
 EtOH: Etanol
 Et₂O: Éter dietílico
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 30 HOBt: N-Hidroxibenzotriazol
 PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
 DCM: Diclorometano
 DCC: 1,3-Diciclohexilcarbodiimida

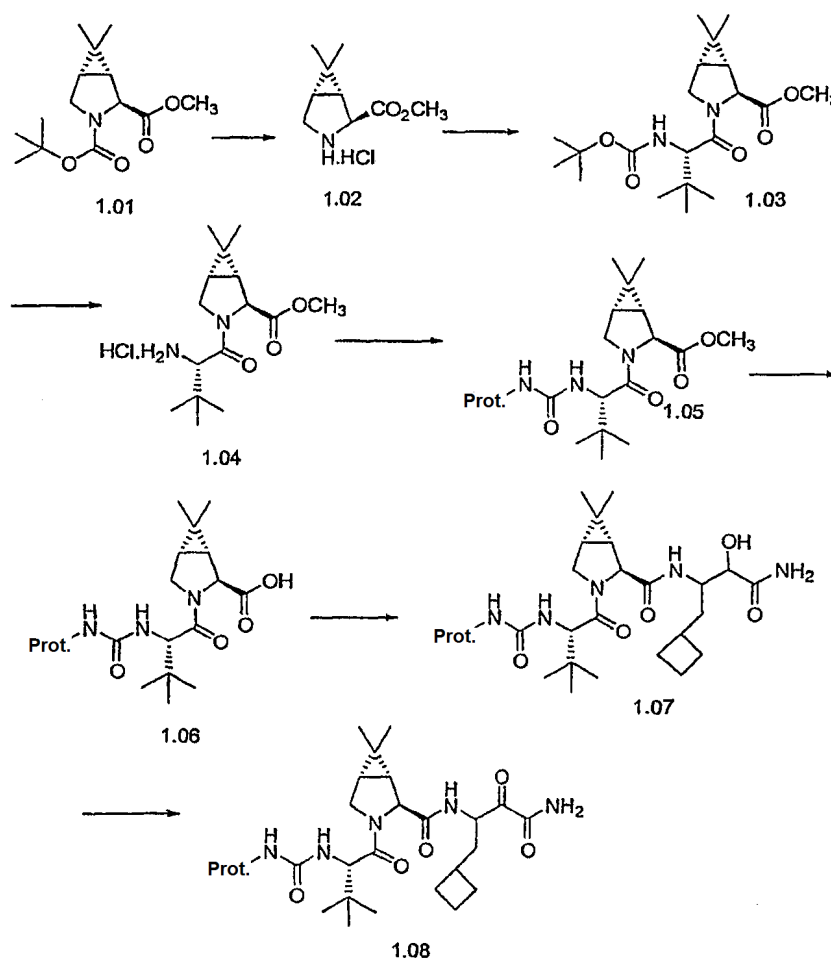
- TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
 Phg: Fenilglicina
 Chg: Ciclohexilglicina
 Bn: Bencilo
 5 Bzl: Bencilo
 Et: Etilo
 Ph: Fenilo
 iBoc: Isobutoxicarbonilo
 iPr: Isopropilo
 10 ^tBu o Bu^t: *terc*-Butilo
 Boc: *terc*-Butiloxicarbonilo
 Cbz: Benciloxicarbonilo
 Cp: Ciclopentildienilo
 Ts: p-Toluenosulfonilo
 15 Me: Metilo
 HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina
 BOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)
 PCC: Clorocromato de piridinio
 20 KHMDS: Hexametildisilazida de potasio o bis(Trimetilsililamida) de potasio
 NaHMDS: Hexametildisilazida de sodio o bis(Trimetilsililamida) de sodio
 LiHMDS: Hexametildisilazida de litio o bis(Trimetilsililamida) de litio
 Pd/C al 10 %: paladio sobre carbono al 10 % (en peso).
 TG: Tioglicerol
 25

Esquemas Generales para la Preparación de los Compuestos Objetivo

Los compuestos se sintetizaron usando los esquemas generales (Métodos A-E) que se describen a continuación.

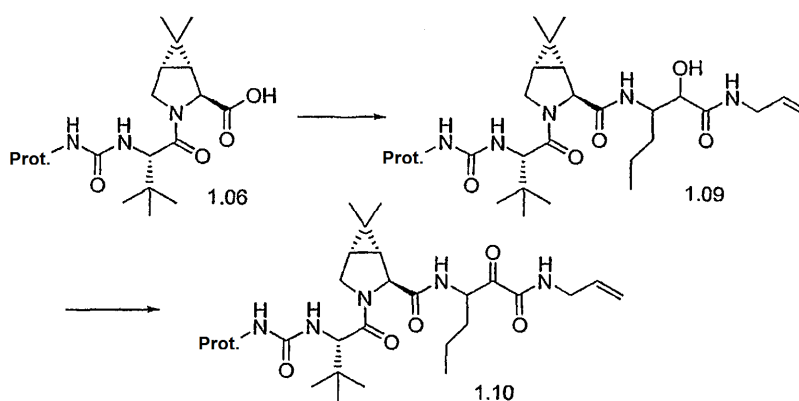
30 Método A

- La desprotección del grupo funcional N-Boc de 1.01 en condiciones ácidas proporcionó la sal de clorhidrato 1.02 que posteriormente se acopló con N-Boc-*terc*-leucina según la metodología de acoplamiento peptídico para proporcionar 1.03. La desprotección de N-Boc seguida del tratamiento con el isocianato apropiado proporcionó la urea 1.05. La
 35 hidrólisis del éster metílico proporcionó el ácido 1.06. El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida primaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.07. La oxidación (oxidación de Moffatt o proceso relacionado - véase, T. T. Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857), o el Peryodinano de Dess Martin - *J. Org. Chem.*, (1983) 48, 4155) dieron como resultado el compuesto objetivo 1.08.



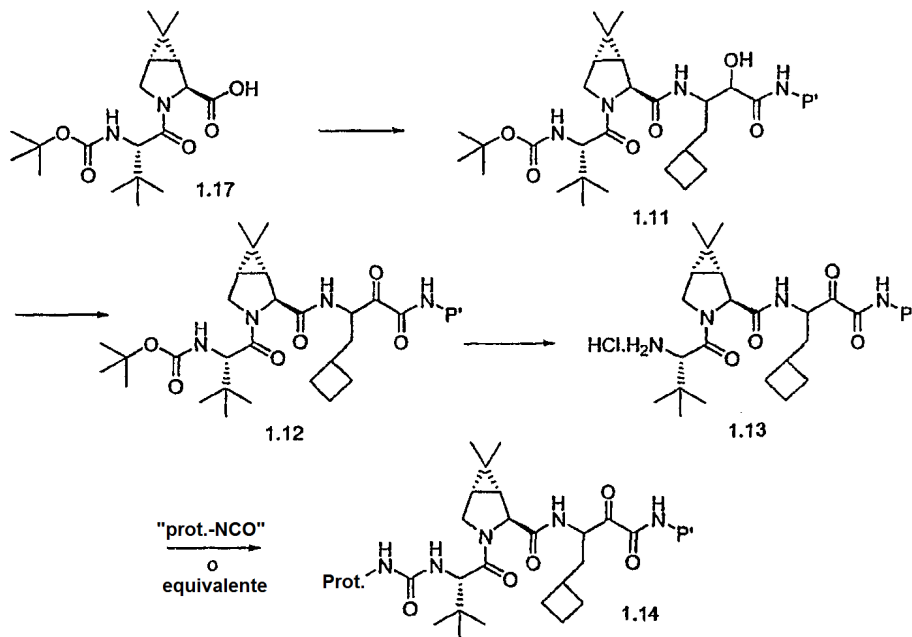
Método B

- 5 El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida secundaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.09. La oxidación (Moffatt o de Dess-Martin) dio como resultado el compuesto objetivo 1.10.



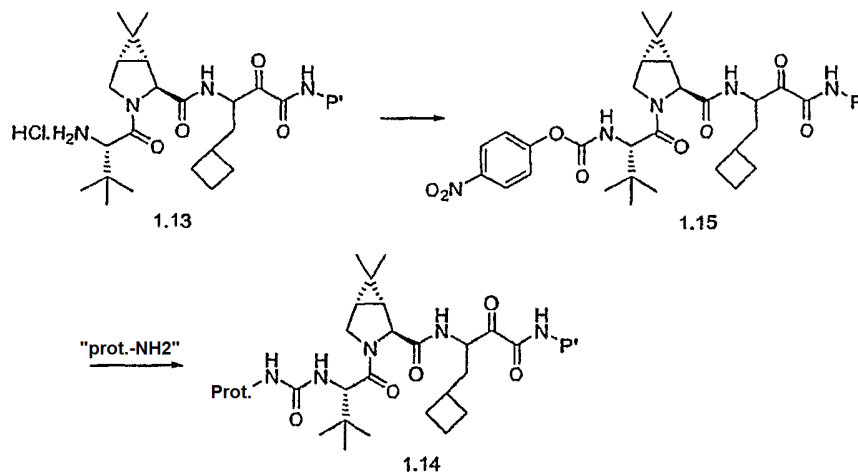
10 Método C

- En otra variación, el acoplamiento peptídico del N-Boc-P₂-P₃-ácido 1.17 con el resto amida P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.11. La oxidación (Moffatt o Peryodinano de Dess-Martin) dio lugar a la ceto amida 1.12. La desprotección del grupo funcional N-Boc proporcionó la sal de clorhidrato 1.13. El tratamiento con un isocianato adecuado (o equivalente de isocianato) dio como resultado el compuesto objetivo 1.14.
- 15



Método D

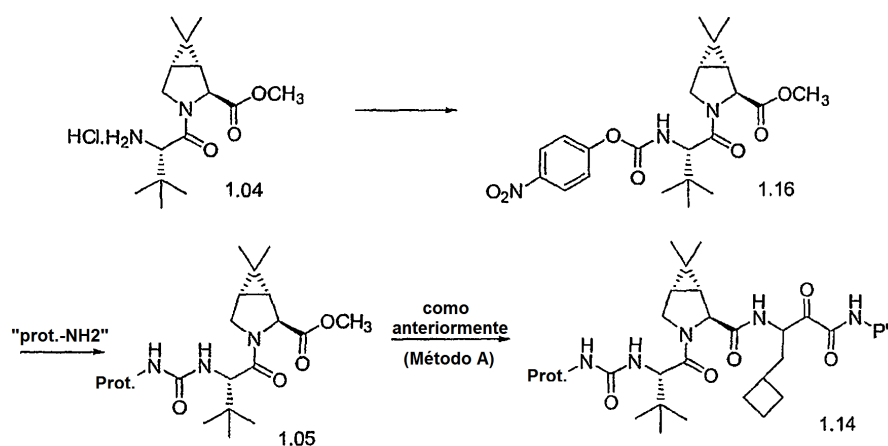
- 5 En otra variación más, la sal de clorhidrato 1.13 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo 1.15 mediante la reacción con cloroformiato de 4-nitrofenilo. El tratamiento posterior con una amina (o sal de clorhidrato de amina) de elección proporcionó el compuesto objetivo 1.14.



10

Método E

- 15 En otra variación más, la sal de clorhidrato dipeptídica 1.03 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo como se ha descrito anteriormente. El tratamiento con una amina (o sal de clorhidrato de amina) de elección proporcionó el derivado de urea 1.05. La hidrólisis y la elaboración adicional como se ha descrito en los Métodos A/B proporcionaron los compuestos objetivo 1.14.



La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmula XV (no de la invención)

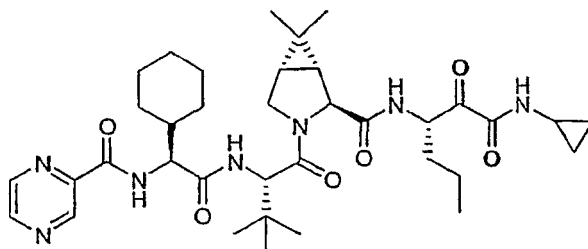
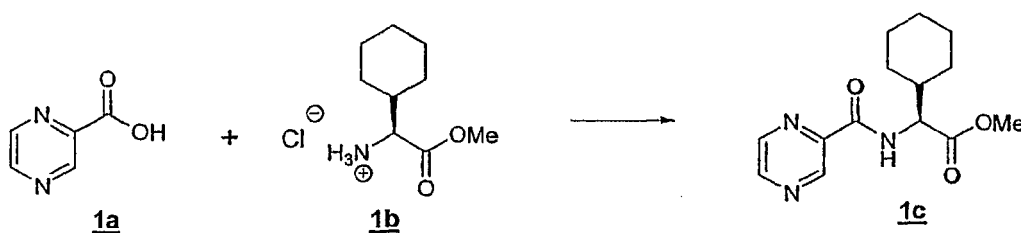
5

Para los procedimientos que describen a continuación, se usan las siguientes abreviaturas:

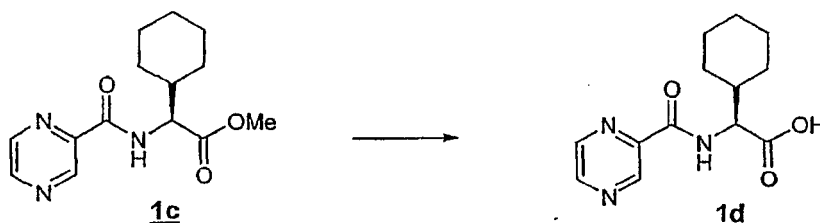
- THF: Tetrahidrofurano
 DMF: N,N-Dimetilformamida
 EtOAc: Acetato de etilo
 AcOH: Ácido acético
 HOObt: 3-Hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
 EDCI: Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 NMM: N-Metilmorfolina
 ADDP: 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
 DEAD: Azodicarboxilato de dietilo
 MeOH: Metanol
 EtOH: Etanol
 Et₂O: Éter dietílico
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 HOBt: N-Hidroxibenzotriazol
 PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
 DCM: Diclorometano
 DCC: 1,3-Diciclohexilcarbodiimida
 TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
 Phg: Fenilglicina
 Chg: Ciclohexilglicina
 Bn: Bencilo
 Bzl: Bencilo
 Et: Etilo
 Ph: Fenilo
 iBoc: Isobutoxicarbonilo
 iPr: Isopropilo
^tBu o Bu^t: *tert*-Butilo
 Boc: *tert*-Butiloxycarbonilo
 Cbz: Benciloxycarbonilo
 Cp: Ciclopentildienilo
 Ts: p-Toluenosulfonilo
 Me: Metilo
 HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina
 BOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)
 PCC: Clorocromato de piridinio
 KHMDS: Hexametildisilazida de potasio o bis(Trimetilsililamida) de potasio
 NaHMDS: Hexametildisilazida de sodio o bis(Trimetilsililamida) de sodio
 LiHMDS: Hexametildisilazida de litio o bis(Trimetilsililamida) de litio
 Pd/C al 10 %: paladio sobre carbono al 10 % (en peso).
 TG: Tioglicerol

50

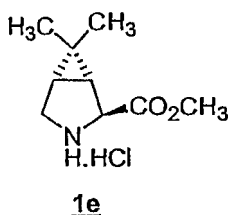
Ejemplo preparativo 1:

5 Etapa A

Una solución de ácido pirazincarboxílico **1a** (3 g) en 150 ml de diclorometano seco y 150 ml de DMF seca se agitó a 0 °C y se trató con HATU (1,4 eq, 6,03 g). Se añadió clorhidrato de L-ciclohexilglicina **1b** (1,2 eq, 6,03 g) en pequeñas porciones. Después, se añadió N-metilmorfolina (4 eq, 10 ml, d 0,920) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), HCl 1 N acuoso (100 ml), solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; de 5:95 a 3:7) para proporcionar el producto **1c** en forma de un sólido de color blanco.

20 Etapa B

Una solución de éster metílico **1c** (6,5 g) en 270 ml de una mezcla 1:1:1 de THF/MeOH/agua se enfrió a 0 °C y se trató con hidróxido de litio monohidrato (2,5 eq, 2,45 g). La mezcla se agitó y se controló mediante TLC (acetona/hexanos; 2:8). Cuando todo el material de partida se hubo consumido, la mezcla de reacción se trató con 100 ml de HCl 1 N acuoso y la mezcla se concentró en el rotavapor. Se añadió diclorometano (250 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (80 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto **1d** en forma de un sólido de color blanco.

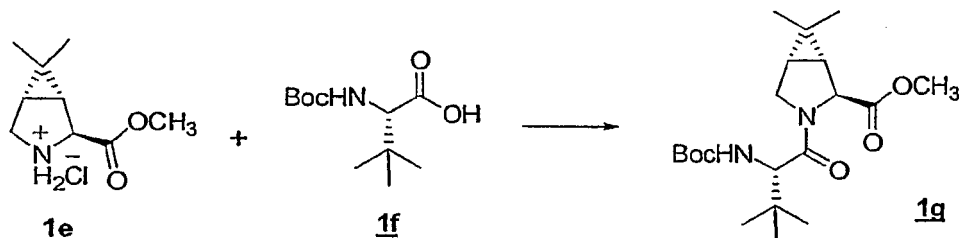
30 Etapa C

35 El amino éster **1e** se preparó siguiendo el método de R. Zhang y J. S. Madalengoitia (*J. Org. Chem.* 1999, 64, 330), con la excepción de que el grupo Boc se escindió mediante la reacción del aminoácido protegido con Boc con HCl metanólico (también se empleó HCl 4 M en dioxano para la desprotección).

(Nota: En una variación de la síntesis notificada, el grupo de sulfonio se reemplazó por el grupo de fosfonio correspondiente).

Etapa D

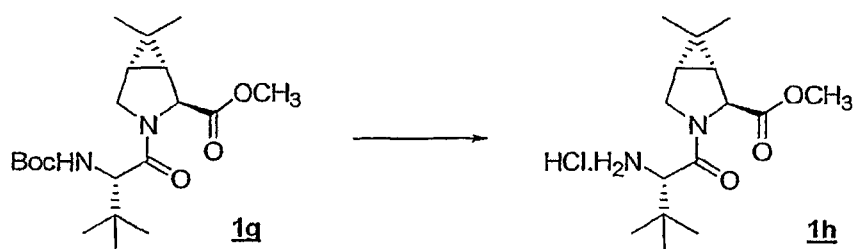
5



Una solución de Boc-*tert*-Leu **1f** (Fluka, 5,0 g, 21,6^ommol) en CH₂Cl₂/DMF seco (50 ml, 1:1) se enfrió a 0 °C y se trató con el clorhidrato de amina **1e** (5,3 g, 25,7^ommol), NMM (6,5 g, 64,8^ommol) y reactivo BOP (11,6 g, 25,7^ommol). La reacción se agitó a ta durante 24 h, se diluyó con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M acuoso, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía (SiO₂, Acetona/Hexano 1:5) para proporcionar **1g** en forma de un sólido incoloro.

10

15 Etapa E

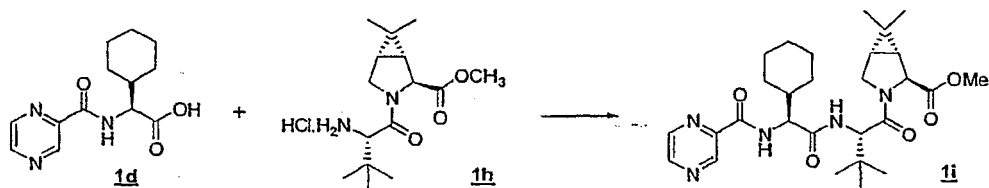


Una solución de éster metílico **1g** (4,0 g, 10,46^ommol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener la sal de clorhidrato de amina, **1h** que se usó sin purificación.

20

Etapa F

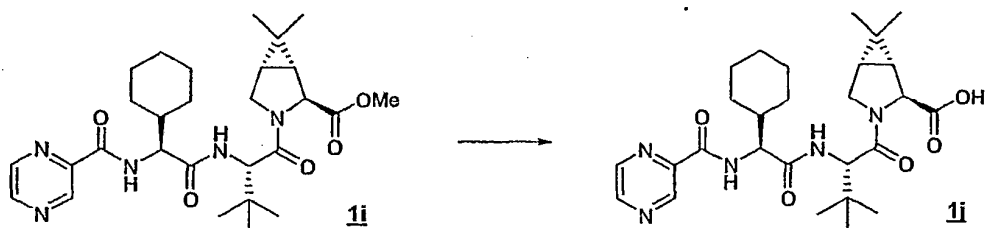
25



30

Una solución de ácido **1d** (100 mg) en 5 ml de diclorometano seco y 5 ml de DMF seca se agitó a 0 °C y se trató con HATU (1,4 eq, 202 mg). Se añadió el clorhidrato de amina **1h** (1,2 eq, 146 mg). Después, también se añadió N-metilmorfolina (4 eq, 0,17 ml, d 0,920). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante la noche. Todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en 80 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), HCl 1 N acuoso (10 ml), solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; de 1:9 a 4:6) para proporcionar el producto **1i** en forma de un sólido de color blanco.

35



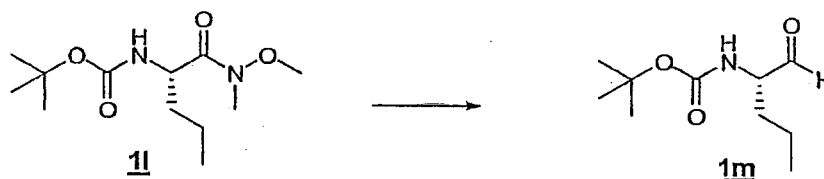
Una solución de éster metílico **1i** (180 mg) en 9 ml de una mezcla 1:1:1 de THF/MeOH/agua se enfrió a 0 °C y se trató con hidróxido de litio monohidrato (2,5 eq, 35 mg). La mezcla se agitó y se controló mediante TLC (acetona/hexanos; 3:7). Cuando todo el material de partida se hubo consumido, la mezcla de reacción se trató con 50 ml de HCl 1 N acuoso y la mezcla se concentró en el rotavapor. Se añadió diclorometano (80 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto **1j** en forma de un sólido de color blanco.

Etapa H



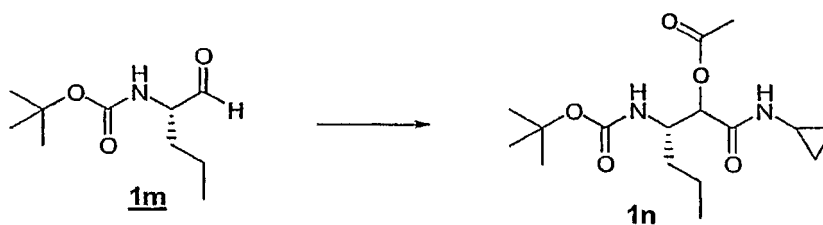
Una solución de ácido **1k** (2 g) en 100 ml de diclorometano seco y 5 ml de DMF se trató con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,1 eq, 986 mg), reactivo BOP (1,1 eq, 4,47 g) y N-metilmorfolina (3,3 eq, 3,3 ml, d 0,920) en ese orden. La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de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

Etapa I

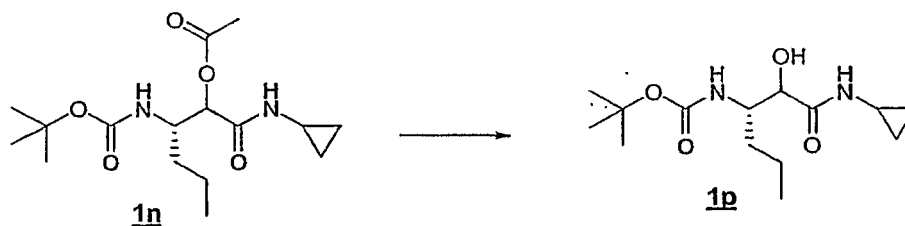


Una solución de amida **1l** (2,2 g) en 100 ml de THF seco se enfrió a °C. Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (1,3 eq) gota a gota. El baño de enfriamiento se retiró después de 5 min y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. El análisis mediante TLC (acetato de etilo/hexanos;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

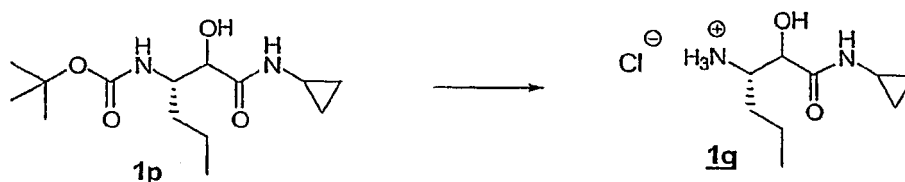
Etapa J



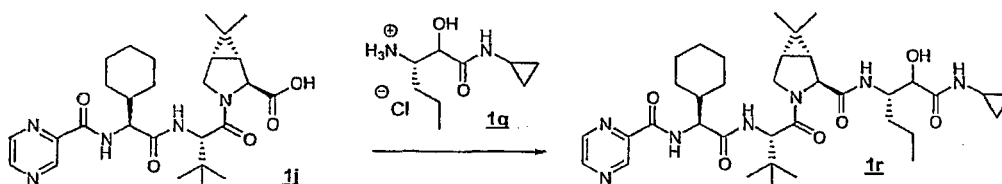
Una solución de aldehído **1m** (1,8 g) en 100 ml de diclorometano seco se trató con isonitrilo (1,1 eq, 680 mg) y ácido acético (2 eq, 1,02 ml, d 1,0149). La mezcla se agitó durante la noche. Todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexanos; de 2:8 a 6:4) para proporcionar el producto **1n** en forma de un sólido de color blanco.

Etapa K

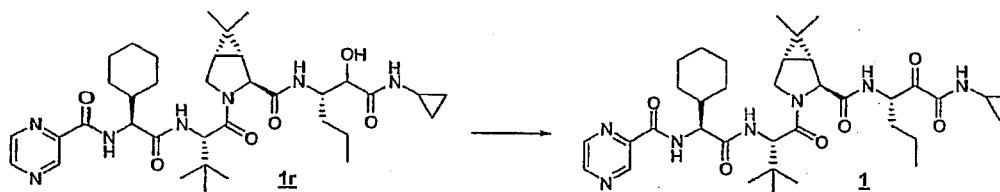
- 5 Una solución de acetato **1n** (1,6 g) en 60 ml de una mezcla 1:1:1 de THF/MeOH/agua se trató con hidróxido de litio monohidrato y se agitó durante aproximadamente 1 h hasta que todo el material de partida se hubo consumido como se determinó mediante análisis por TLC (acetato de etilo/hexanos; 1:1). Los volátiles se retiraron en un rotavapor y el residuo se diluyó con diclorometano (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se diluyó con 30 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y se extrajo con diclorometano (80 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto **1p** en forma de un sólido de color blanco.

Etapa L

- 15 La amina protegida con N-Boc **1p** (1,5 g) se disolvió en 20 ml de HCl 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h hasta que todo el material de partida se hubo consumido. Todos los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el producto **1q** en forma de un sólido de color blanco.

Etapa M

- 25 Una solución de ácido **1j** (50 mg) en 2 ml de diclorometano seco y 2 ml de DMF seca se agitó a 0 °C y se trató con HATU (1,4 eq, 52 mg). Se añadió el clorhidrato de amina **1q** (1,2 eq, 26 mg). Después, también se añadió N-metilmorfolina (4 eq, 0,042 ml, d 0,920). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante la noche. Todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en 80 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), HCl 1 N acuoso (10 ml), solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto **1r** se usó sin purificación adicional.

Etapa N

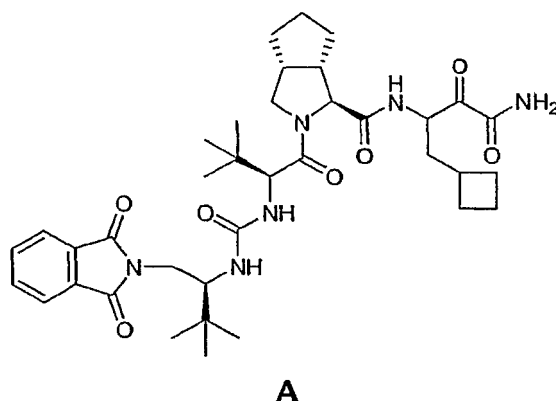
- 35 Una solución de alcohol **1r** (65 mg) en 5 ml de diclorometano seco se trató con peryodinato Dess-Martin (3 eq, 121 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se trató con una solución de tiosulfato de sodio 1 M acuosa (10 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (10 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos; de 2:8 a 5:5) para proporcionar el producto **1** en forma de un sólido de color

blanco.

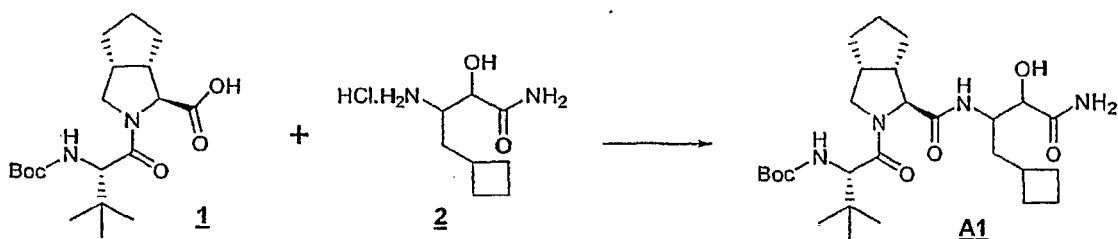
Un experto en la materia entenderá que otros compuestos de Fórmula XV adecuados pueden prepararse de una manera similar a la que se ha desvelado anteriormente.

5 **La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmula XVI (no de la invención)**

10 **Ejemplo preparativo A**

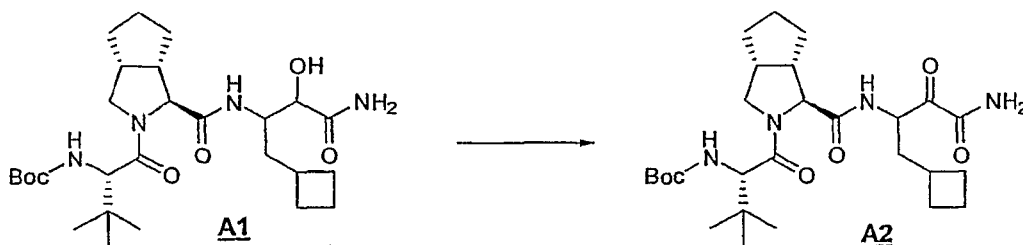


15 **Etapa 1**

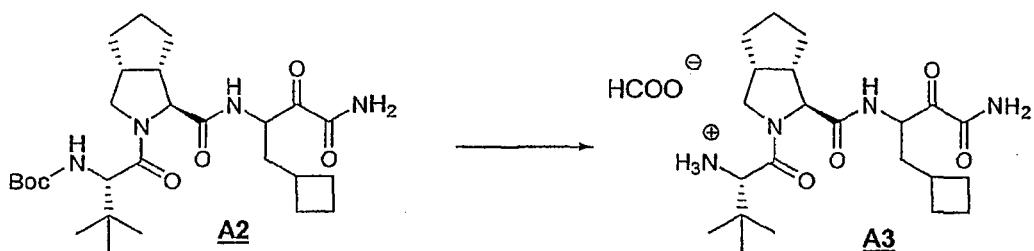


Una solución de ácido **1** (255 mg) en 5 ml de diclorometano seco y 5 ml de DMF seca se agitó a 0 °C y se trató con HATU (368 mg). Se añadió el clorhidrato de amina **2** (201 mg) seguido de la adición de N-metilmorfolina (0,42 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente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

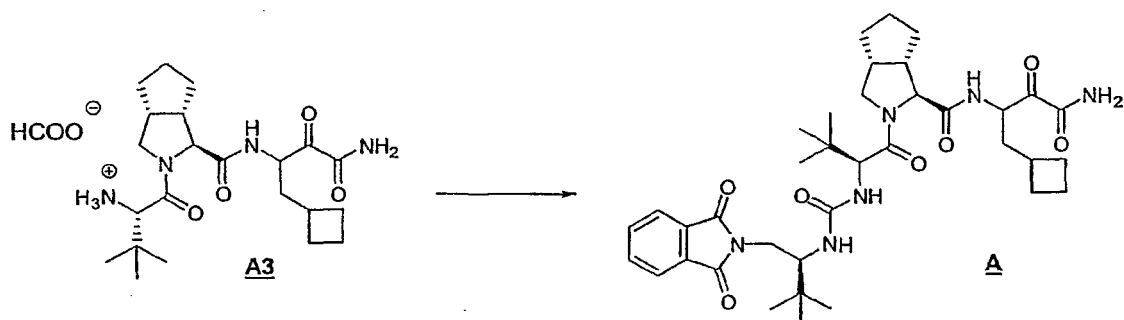
25 **Etapa 2**



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

Etapa 3

- 5 La amina protegida con N-Boc **A2** se trató con 10 ml de ácido fórmico. La solución resultante se agitó durante 2 h. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida. No se realizó ninguna purificación adicional para el producto **A3**.

Etapa 4

10

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

15

20

Un experto en la materia entenderá que otros compuestos de Fórmula XVI adecuados pueden prepararse de una manera similar a la que se ha desvelado anteriormente.

25 **La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmula XVII (no de la invención)**

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

30

- THF: Tetrahidrofurano
- DMF: N,N-Dimetilformamida
- EtOAc: Acetato de etilo
- AcOH: Ácido acético
- 35 HOObt: 3-Hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
- EDCI: Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- NMM: N-Metilmorfolina
- ADDP: 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
- DEAD: Azodicarboxilato de dietilo
- 40 MeOH: Metanol
- EtOH: Etanol
- Et₂O: Éter dietílico
- DMSO: Dimetilsulfóxido
- HOBt: N-Hidroxibenzotriazol
- 45 PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
- DCM: Diclorometano
- DCC: 1,3-Diciclohexilcarbodiimida

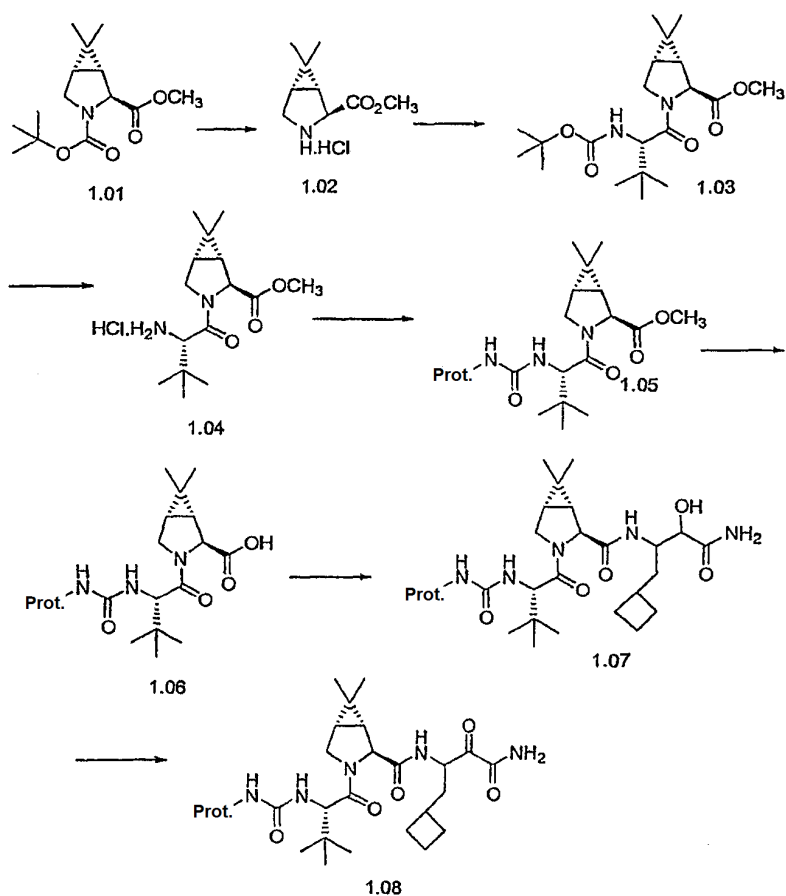
- TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
 Phg: Fenilglicina
 Chg: Ciclohexilglicina
 Bn: Bencilo
 5 Bzl: Bencilo
 Et: Etilo
 Ph: Fenilo
 iBoc: Isobutoxicarbonilo
 iPr: Isopropilo
 10 ^tBu o Bu^t: *terc*-Butilo
 Boc: *terc*-Butiloxicarbonilo
 Cbz: Benciloxicarbonilo
 Cp: Ciclopentildienilo
 Ts: p-Toluenosulfonilo
 15 Me: Metilo
 HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridina
 BOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)
 PCC: Clorocromato de piridinio
 20 KHMDS: Hexametildisilazida de potasio o bis(Trimetilsililamida) de potasio
 NaHMDS: Hexametildisilazida de sodio o bis(Trimetilsililamida) de sodio
 LiHMDS: Hexametildisilazida de litio o bis(Trimetilsililamida) de litio
 Pd/C al 10 %: paladio sobre carbono al 10 % (en peso).
 TG: Tioglicerol
 25

Esquemas Generales para la Preparación de los Compuestos Objetivo

Los compuestos se sintetizaron usando los esquemas generales (Métodos A-E) que se describen a continuación.

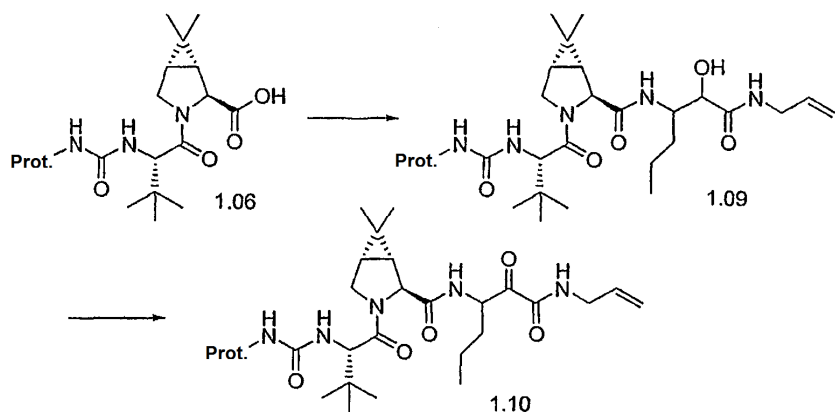
30 Método A

- La desprotección del grupo funcional N-Boc de 1.01 en condiciones ácidas proporcionó la sal de clorhidrato 1.02 que posteriormente se acopló con N-Boc-*terc*-leucina según la metodología de acoplamiento peptídico para proporcionar 1.03. La desprotección de N-Boc seguida del tratamiento con el isocianato apropiado proporcionó la urea 1.05. La
 35 hidrólisis del éster metílico proporcionó el ácido 1.06. El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida primaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.07. La oxidación (oxidación de Moffatt o proceso relacionado - véase, T. T. Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857), o el Peryodinano de Dess Martin - *J. Org. Chem.*, (1983) 48, 4155) dieron como resultado el compuesto objetivo 1.08.



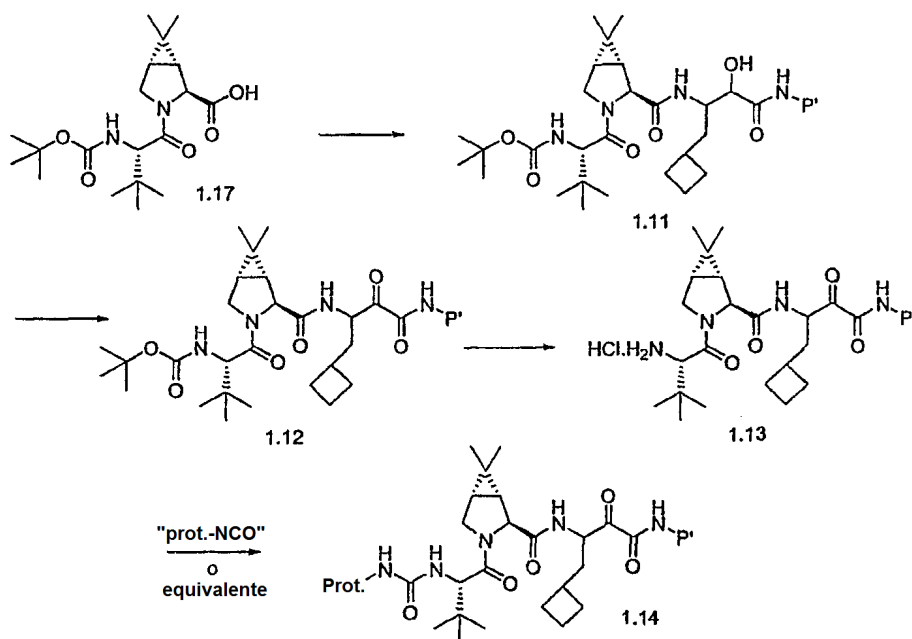
Método B

- 5 El acoplamiento peptídico del ácido 1.06 con el resto amida secundaria P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.09. La oxidación (Moffatt o de Dess-Martin) dio como resultado el compuesto objetivo 1.10.

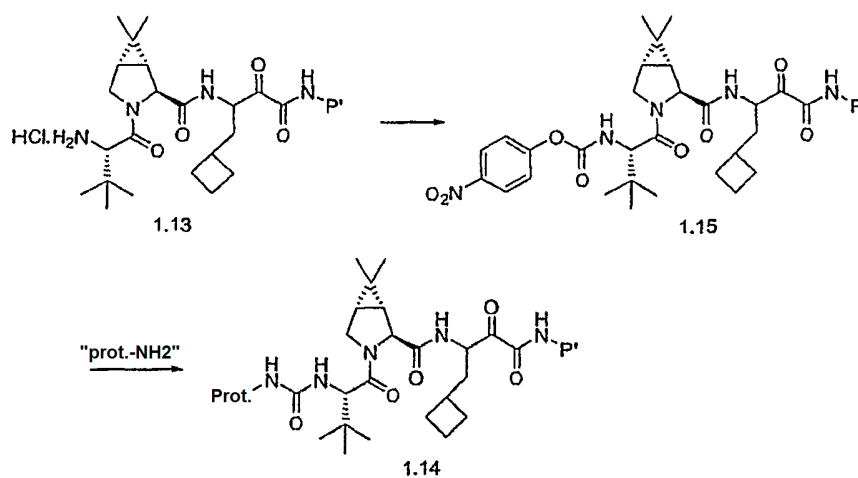


10 Método C

- En otra variación, el acoplamiento peptídico del N-Boc-P₂-P₃-ácido 1.17 con el resto amida P₁-P' apropiado proporcionó la hidroxil amida 1.11. La oxidación (Moffatt o Peryodiano de Dess-Martin) dio lugar a la ceto amida 1.12. La desprotección del grupo funcional N-Boc proporcionó la sal de clorhidrato 1.13. El tratamiento con un isocianato adecuado (o equivalente de isocianato) dio como resultado el compuesto objetivo 1.14.
- 15

Método D

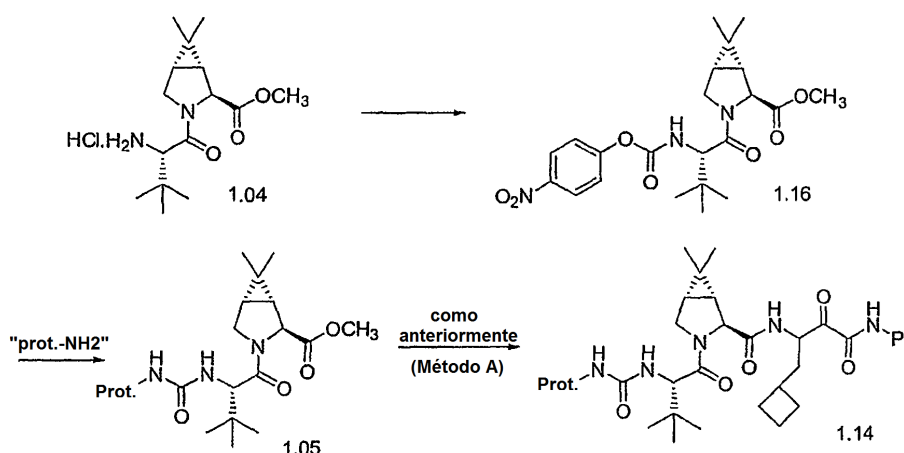
- 5 En otra variación más, la sal de clorhidrato 1.13 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo 1.15 mediante la reacción con cloroformiato de 4-nitrofenilo. El tratamiento posterior con una amina (o sal de clorhidrato de amina) de elección proporcionó el compuesto objetivo 1.14.



10

Método E

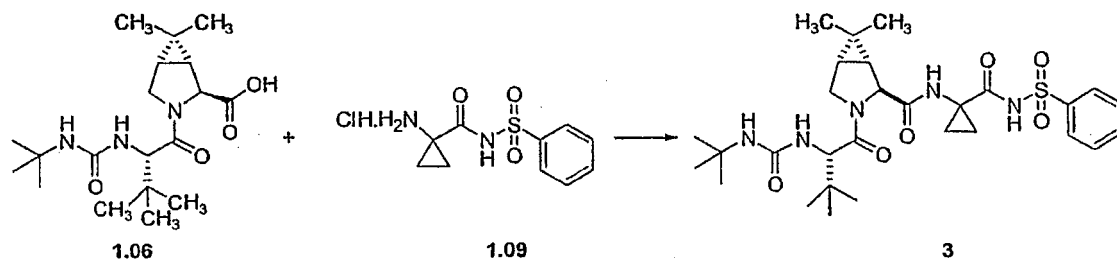
- 15 En otra variación más, la sal de clorhidrato dipeptídica 1.03 se convirtió en el carbamato de 4-nitrofenilo como se ha descrito anteriormente. El tratamiento con una amina (o sal de clorhidrato de amina) de elección proporcionó el derivado de urea 1.05. La hidrólisis y la elaboración adicional como se ha descrito en los Métodos A/B proporcionaron los compuestos objetivo 1.14.



La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmula XVIII (no de la invención)

5

Ejemplo 3 Preparación del Compuesto de Fórmula 3



- 10 A una solución enfriada (0 °C) de los intermedios **1.06** (75,0 mg, 0,2°mmol) y **1.09** (100,0 mg, 0,36°mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió HATU (Aldrich, 76,05 mg, 0,20°mmol), seguido de DIPEA (0,102 ml, 6°mmol). La mezcla de reacción se agitó durante dos días después se calentó hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (40,0 ml), se lavó con KH₂PO₄ al 5 % que contenía 0,05 vol. de H₃PO₄ 1 M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetona-CH₂Cl₂ (1:9 a 1:1) para obtener 8,0 mg del producto de fórmula 3 (rendimiento del 6,5 %); CLEM: (590,1).

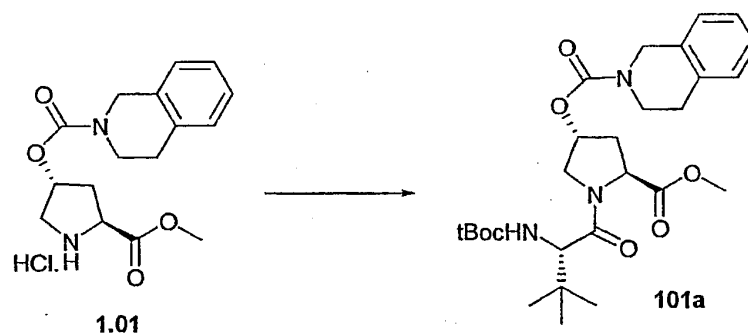
Un experto en la materia entenderá que otros compuestos de Fórmula XVIII adecuados pueden prepararse de una manera similar a la que se ha desvelado anteriormente.

- 20 La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmula XIX (no de la invención)

Síntesis de Ejemplos Preparativos

- 25 Síntesis del Ejemplo 101

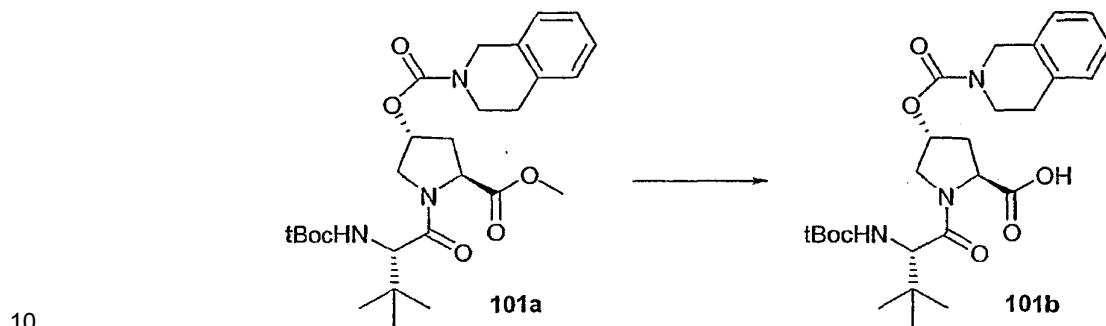
Etapas 1



- 30 A una solución agitada del derivado de prolina **1.01** (3,66°mmol, preparado como se ha descrito anteriormente) en diclorometano (20 ml) y DMF (15 ml) a 0 °C se le añadieron L-Boc-*tert*-leucina (930 mg, 4,03°mmol), DIPEA

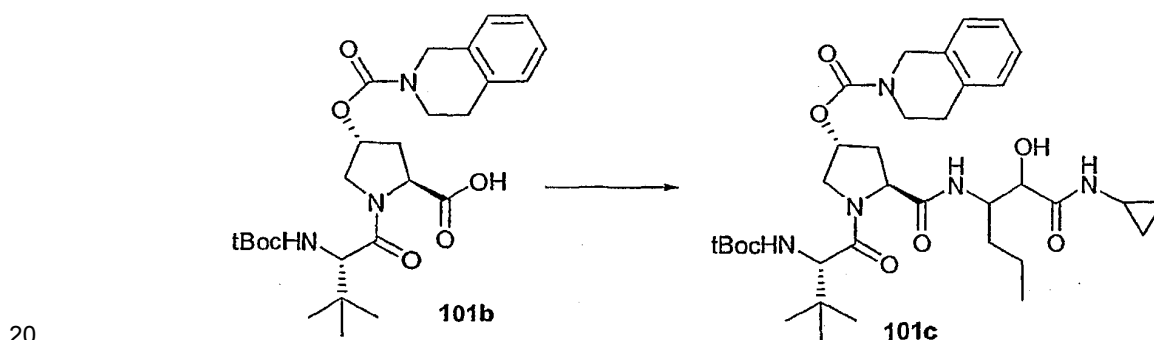
(2,02 ml, 10,98^ommol) y HATU (1,8 g, 4,76^ommol). Después de 15 minutos a esa temperatura, el matraz de reacción se almacenó en el congelador (-20 °C), durante la noche (16 h). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (80 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (80 ml), solución de ácido cítrico al 10 % acuosa (80 ml), salmuera (80 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice usando EtOAc/hexanos de 25/75 a 50/50 para proporcionar 1,77 g del material requerido, **101a**. CL-EM: 518,1 (M+H)⁺.

Etapa 2



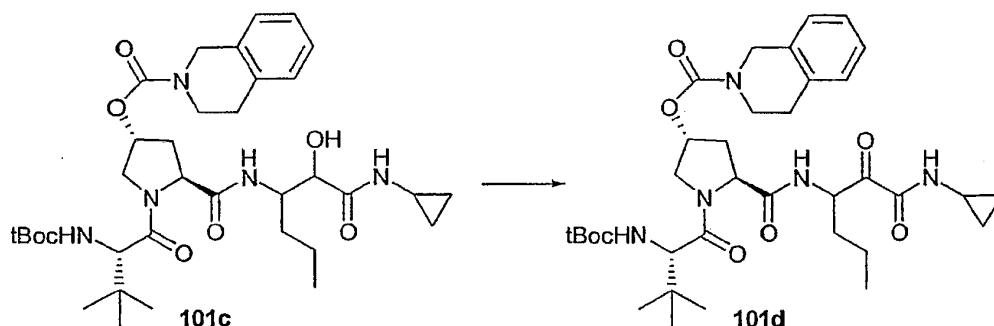
A una solución del éster metílico **101a** (1,21 g, 2,34^ommol) en THF (10 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió solución de LiOH 1 M acuosa (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después se concentró, se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó con ácido cítrico sólido (pH aproximadamente 3) cuando un material sólido de color blanco precipitó. Este sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 970 mg de **101b**. CL-EM: 504,1 (M+H)⁺.

Etapa 3



25 El ácido **101b** (503 mg, 1^ommol) se acopló con el intermedio **13.06** (334 mg, 1,5^ommol) usando esencialmente el procedimiento descrito anteriormente (Etapa 1, preparación de **101a**) para proporcionar **101c** que se usó sin purificación. EM: 672,37 (M+H)⁺.

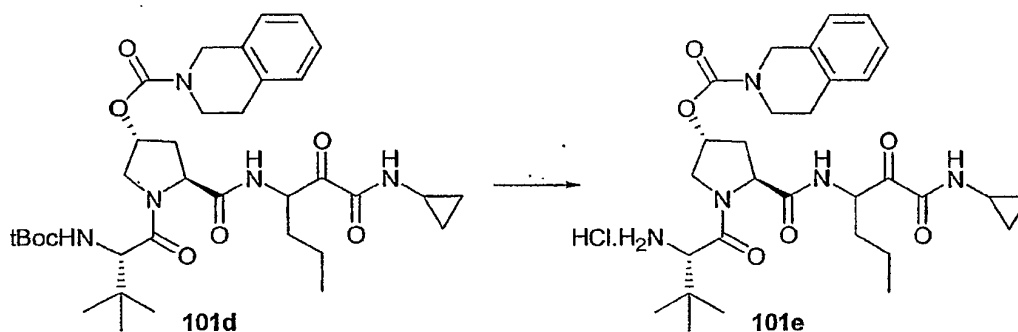
Etapa 4



A una solución del compuesto de hidroxilo **101c** de antes en diclorometano (15 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (848 mg, 2^ommol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. En ese momento, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con mezcla 1:1 de solución de tiosulfato de sodio al 10 %

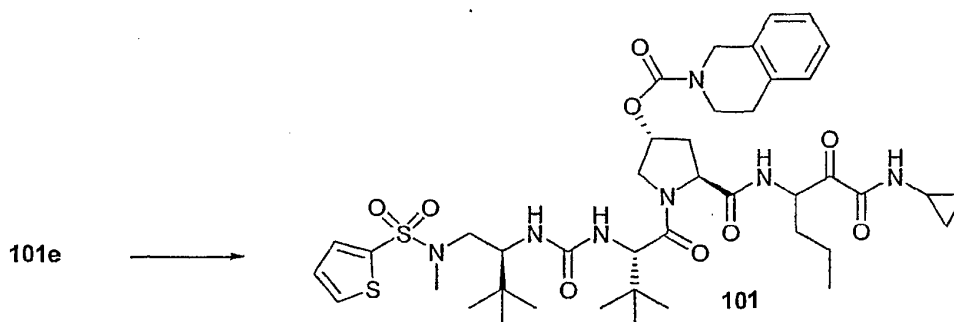
acuosa y solución de bicarbonato de sodio saturada (25 ml, 2 veces, cada uno), salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice usando acetona/hexanos de 15/85 a 50/50 para proporcionar 410 mg del material requerido, **101d**. CL-EM: 670,2 (M+H)⁺.

5 Etapa 5



10 La desprotección del grupo funcional N-Boc de **101d** para proporcionar el material requerido **101e** se realizó como se ha descrito para el intermedio **1.01**, Etapa 3 (tiempo de reacción = 2 h). CL-EM: 570,1 (M+H)⁺.

Etapa 6



15 A una solución de la sal de amina **101e** (60 mg, 0,1^ommol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (0,06 ml, 0,3^ommol) seguido del isocianato intermedio **65.01** (solución 0,25 M en tolueno, 0,8 ml, 0,2^ommol). Después de 15 minutos a esa temperatura, el matraz de reacción se almacenó en el congelador (-20 °C), durante la
 20 noche (16 h). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con solución de cloruro de amonio saturado (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice usando acetona/hexanos de 15/85 a 50/50 para proporcionar el compuesto requerido **101** (53 mg); CL-EM: 872,2 (M+H)⁺.

25 Un experto en la materia entenderá que otros compuestos de Fórmula XIX adecuados pueden prepararse de una manera similar a la que se ha desvelado anteriormente.

La siguiente sección experimental es aplicable para la preparación de los compuestos de Fórmulas Ia, Ib y Ic:

30 Abreviaturas:

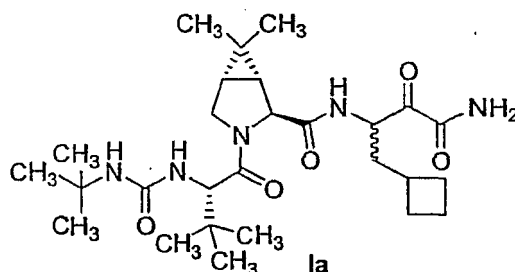
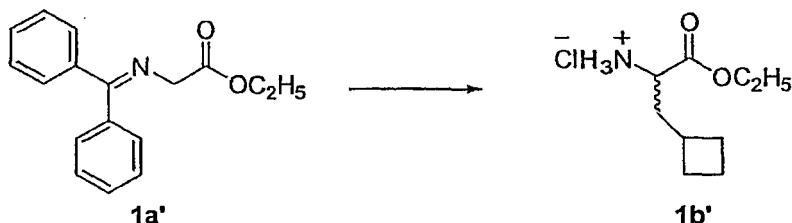
Las abreviaturas que se usan en las descripciones de los esquemas, las preparaciones y los ejemplos que siguen son:

- 35 THF: Tetrahidrofurano
 DMF: N,N-Dimetilformamida
 EtOAc: Acetato de etilo
 AcOH: Ácido acético
 HOObt: 3-Hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
 40 EDCI: Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 NMM: N-Metilmorfolina
 MeOH: Metanol
 EtOH: Etanol
 Et₂O: Éter dietílico

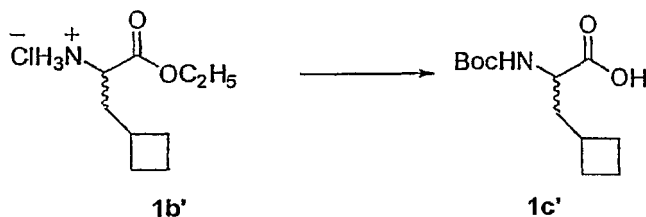
DMSO: Dimetilsulfóxido
 K^tBuO: *tert*-Butóxido de potasio
 DCM: Diclorometano
 Chg: Ciclohexilglicina
 5 Bn: Bencilo
 Et: Etilo
 Ph: Fenilo
 iPr: Isopropilo
^tBu o Bu^t: *tert*-Butilo
 10 Boc: *tert*-Butiloxicarbonilo
 Cbz: Benciloxicarbonilo
 HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 BOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)
 15 Pd/C al 10 %: paladio sobre carbono al 10 % (en peso).

Ejemplo:

Síntesis de (1R,5S)-N-[3-Amino-1-(Ciclobutilmetil)-2,3-Dioxopropil]-3-[2(S)-[[[(1,1-Dimetiletil)Amino]Carbonil]Amino]-3,3-Dimetil-1-Oxobutil]-6,6-Dimetil-3-Azabicyclo[3.1.0]Hexan-2(S)-Carboxamida (Estructura Ia):

Etapa 1.

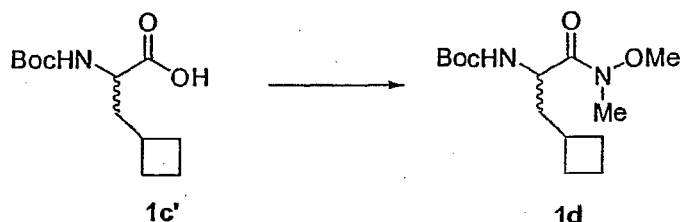
Una solución agitada de la cetimina **1a'** (50 g, 187,1^ommol, disponible de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin) en atmósfera de N₂ en THF seco (400 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con solución 1 M de K^tBuO (220 ml, 1,15 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h y se trató con bromometilciclobutano (28 ml, 249^ommol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en Et₂O (300 ml) y se trató con HCl ac. (2 M, 300 ml) La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se extrajo con Et₂O (1 l). La capa acuosa se hizo básica a pH ~12-14 con NaOH ac. (50 %) y se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar la amina pura (**1b'**, 18 g) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2.

40 Una solución de la amina **1b'** (18 g, 105,2^ommol) a 0 °C en CH₂Cl₂ (350 ml) se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (23 g, 105,4^ommol) y se agitó a ta durante 12 h. Después de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF/H₂O (200 ml, 1:1) y se trató con LiOH·H₂O (6,5 g, 158,5^ommol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y la capa acuosa

básica se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH ~1-2 y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir **1c'** en forma de un aceite viscoso incoloro que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

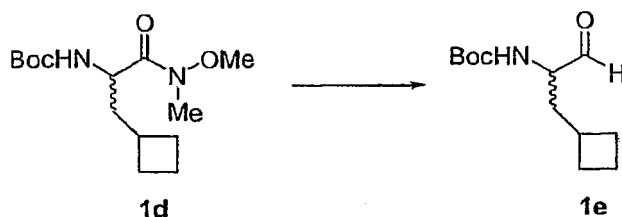
5 Etapa 3.



10 Una solución del ácido **1c'** (15,0 g, 62^ommol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se trató con reactivo BOP (41,1 g, 93^ommol), N-metilmorfolina (27 ml), clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina (9,07 g, 93^ommol) y se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con HCl ac.1 N (250 ml) y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc/Hex 2:3) para producir la amida **1d** (15,0 g) en forma de un sólido incoloro.

15

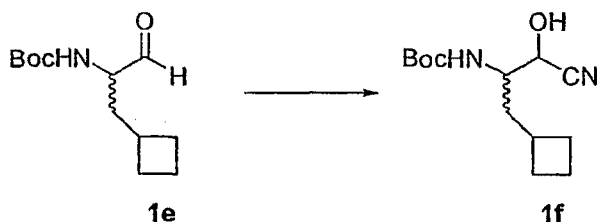
Etapa 4.



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

25

Etapa 5.

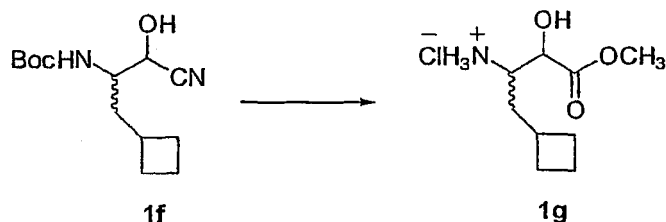


30

Una solución del aldehído **1e** (14 g, 61,6^ommol) en CH₂Cl₂ (50 ml), se trató con Et₃N (10,73 ml, 74,4^ommol) y cianhidrina de acetona (10,86 g, 127,57^ommol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con HCl ac. (1 M, 200 ml) y se extrajo en CH₂Cl₂ (200 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc/Hex 1:4) para producir **1f** (10,3 g) en forma de un líquido incoloro como una mezcla de diastereómeros.

35

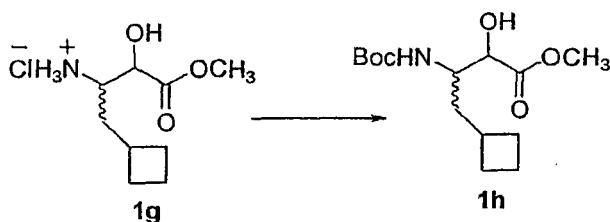
Etapa 6.



- 5 Se trató metanol saturado con HCl*, preparado burbujeando gas de HCl en CH₃OH (700 ml) a 0 °C, con cianhidrina **1f** y se calentaron a reflujo durante 24 h. La reacción se concentró al vacío para producir **1g**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

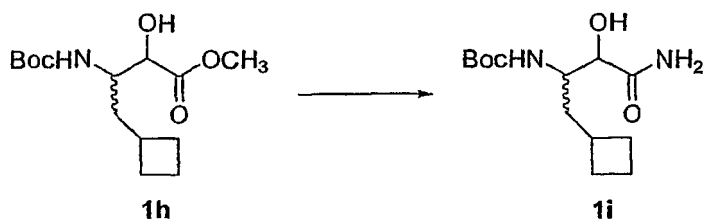
* Como alternativa, también puede usarse HCl 6 M preparado por adición de AcCl a metanol seco.

10 Etapa 7.



- 15 Una solución del clorhidrato de amina **1g** en CH₂Cl₂ (200 ml) se trató con Et₃N (45,0 ml, 315°mmol) y Boc₂O (45,7 g, 209°mmol) a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con HCl (2 M, 200 ml) y se extrajo en CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía (EtOAc/Hex 1:4) para producir éster hidroxílico **1h**.

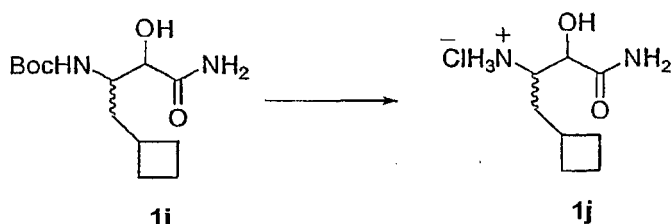
20 Etapa 8.



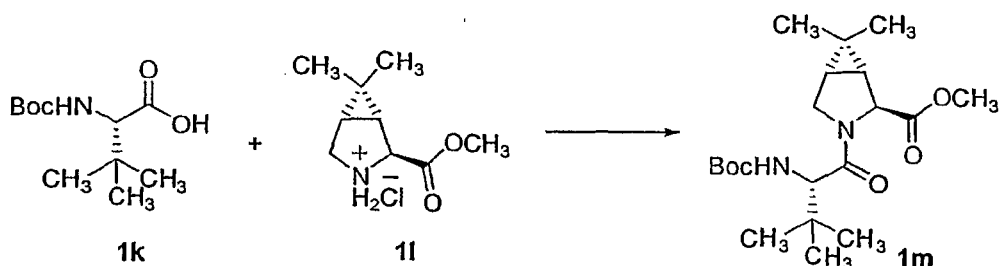
- 25 Una solución de éster metílico **1h** (3 g, 10,5°mmol) en THF/H₂O (1:1) se trató con LiOH·H₂O (645 mg, 15,75°mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (1 M, 15 ml) y se concentró al vacío. El residuo se secó en vacío.

- 30 Una solución del ácido en CH₂Cl₂ (50 ml) y DMF (25 ml) se trató con NH₄Cl (2,94 g, 5,5°mmol), EDCI (3,15 g, 16,5°mmol), HOObt (2,69 g, 16,5°mmol) y NMM (4,4 g, 44°mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con HCl ac. (250 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado ac., se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío para obtener **1i**, que se usó tal cual en los siguientes etapas. (Como alternativa **1i** también puede obtenerse directamente mediante la reacción de **1f** (4,5 g, 17,7°mmol) con H₂O₂ ac. (10 ml), LiOH·H₂O (820 mg, 20,8°mmol) a 0 °C en 50 ml de CH₃OH durante 0,5 h).

35 Etapa 9.

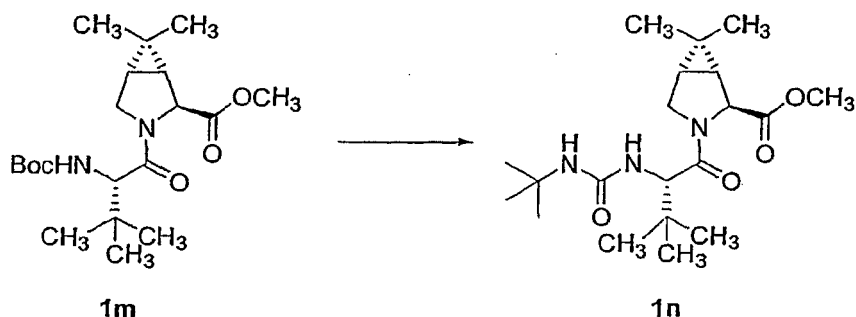


Una solución de **1i** obtenida en la etapa anterior se disolvió en HCl 4 N en dioxano y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar **1j** en forma de un sólido, que se usó sin purificación adicional.

5 Etapa 10.

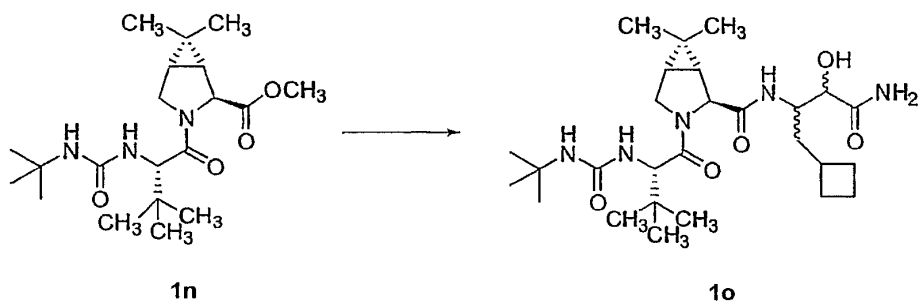
10 El amino éster **1l** se preparó siguiendo el método de R. Zhang y J. S. Madalengoitia (*J. Org. Chem.* 1999, 64, 330), con la excepción de que el grupo Boc se escindió mediante la reacción del aminoácido protegido con Boc con HCl metanólico.

15 Una solución de Boc-*tert*-Lue **1k** (Fluka, 5,0 g, 21,6^ommol) en CH₂Cl₂/DMF seco (50 ml, 1:1) se enfrió a 0 °C y se trató con la amina **1l** (5,3 g, 25,7^ommol), NMM (6,5 g, 64,8^ommol) y reactivo BOP (11,6 g, 25,7^ommol). La reacción se agitó a ta durante 24 horas, se diluyó con HCl ac. (1 M) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (ac, 1 M), NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía (SiO₂, acetona/hexano 1:5) para proporcionar **1m** en forma de un sólido incoloro.

20 Etapa 11.

25 Una solución de éster metílico **1m** (4,0 g, 10,46^ommol) se disolvió en HCl (solución 4 M en dioxano) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener la sal de clorhidrato de amina utilizada en la siguiente etapa sin purificación adicional.

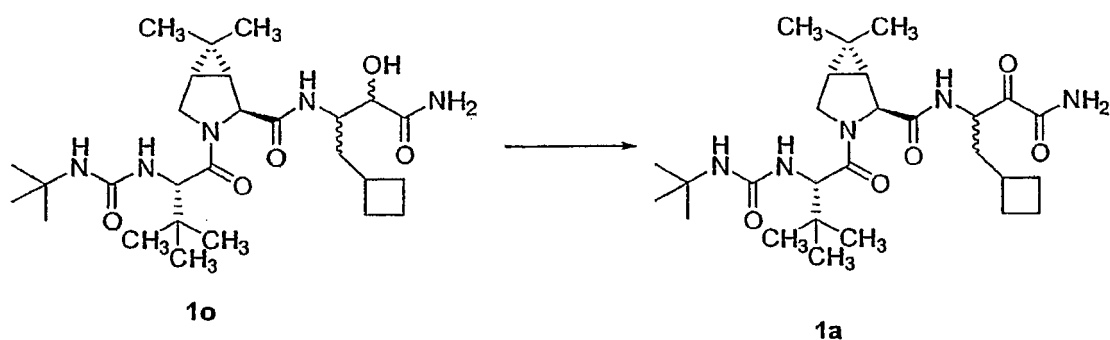
30 Una solución de la sal de clorhidrato de amina (397 mg, 1,24^ommol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con isocianato de *tert*-butilo (250 mg, 2,5^ommol) y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con HCl ac. (1 M) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac. (1 M), NaHCO₃ saturado y salmuera. Las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, acetona/Hex 1:4) para proporcionar **1n** en forma de un sólido incoloro.

35 Etapa 12.

Una solución de éster metílico **1n** (381 mg, 1,0^ommol) en THF/H₂O (1:1, 5 ml) se trató con LiOH·H₂O (62 mg, 1,5^ommol) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

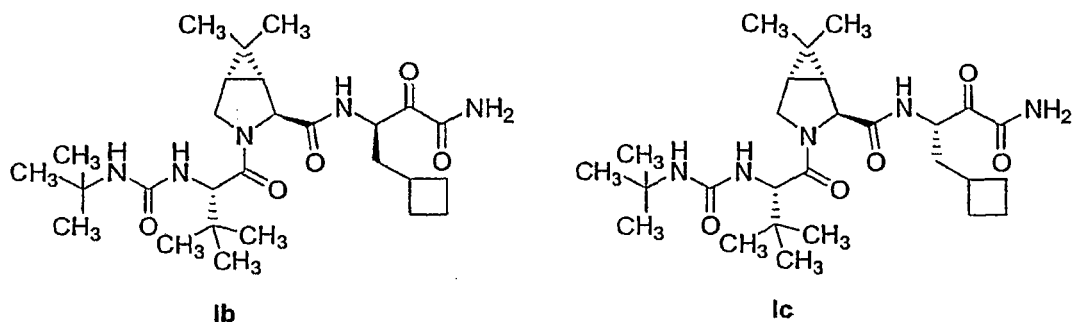
- 5 Una solución de ácido (254,9 mg, 0,69^ommol) en DMF/CH₂Cl₂ (1:1, 5,0 ml) se trató con amina **1j** (159 mg, 763^ommol), EDCI (199 mg, 1,04^ommol), HOObt (169,5 mg, 1,04^ommol) y NMM (280 mg, 2,77^ommol) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl 1 M ac. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con NaHCO₃ ac., HCl ac., salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío para obtener **1o** (470 mg) en forma de un sólido de color castaño que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 13.



- 15 Una solución de amida **1o** (470 mg, 0,9^ommol) en tolueno y DMSO (1:1, 20 ml) a 0 °C se trató con EDCI (1,72 g, 9,0^ommol) y ácido dicloroacético (0,37 ml, 4,5^ommol) y se agitó a 0 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía (SiO₂, acetona/hexanos 3:7) para producir **1a** en forma de un sólido incoloro.

Separación del Compuesto de Fórmula 1 en diastereoisómeros de Fórmulas 1b y 1c:



25 Condiciones de la HPLC preparativa para la separación

COLUMNA UTILIZADA: COLUMNA DE FASE NORMAL YMC DIOL-NP 120 A, S-10/20; 50°mm × 500°mm de D.I./longitud
DISOLVENTE A: Hexanos
DISOLVENTE B: Para hacer 4 l de disolvente (1,7 l de isopropanol + 300 ml de CH₃CN + 2 l de CH₂Cl₂)
CONDICIONES DE HPLC: 12 % de disolvente B/88 % de disolvente A
FLUJO: 120 ml/min

- 30 Procedimiento: 1 g del compuesto **1a** se disolvió en 10 ml de CH₂Cl₂/25 ml de hexanos y se inyectaron en la columna. Se eluyó con 120 ml/min y se recogieron y se concentraron independientemente dos picos. El residuo sólido se secó adicionalmente a alto vacío y se analizó por HPLC analítica. Dado que el polar (segundo isómero) contenía el 2,6 % de diastereómero no polar (primer isómero), se purificó una vez más para aislar los diastereómeros puros.

35 Condiciones analíticas para el análisis de la pureza diastereomérica

COLUMNA UTILIZADA: COLUMNA DE FASE NORMAL YMC DIOL-NP 200 A, S-5 M; 150°mm × 3°mm de longitud/D.I.

ES 2 572 980 T3

DISOLVENTE A: Hexanos
DISOLVENTE B: Para hacer 4 l de disolvente (1,7 l de isopropanol + 300 ml de CH₃CN + 2 l de CH₂Cl₂)
CONDICIONES DE HPLC: 8,5 % de disolvente B/91,5 % de disolvente A
FLUJO: 0,7 ml/min
T_R Isómero no polar (**compuesto Ib**) = 13,2 min
Isómero polar (**compuesto Ic**) = 16,1 min

Se usaron 2,5 mg de compuesto en 1 ml y se inyectaron y se analizaron 20 µl con un detector de U.V. a λ = 254 nm.

Datos analíticos para los compuestos 2 y 3.

5

Compuesto 3 [Diastereómero polar]

10 RMN ¹H (d₆-dmsO, 500 MHz): δ 8,26 (d, 1 H, J = 7,0 Hz), 8,00 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,84 (d, 1 H, J = 10 Hz), 4,96 (m, 1 H), 4,28 (s, 1 H), 4,11 (d, 1 H, J = 11 Hz), 3,94 (d, 1 H, J = 10 Hz), 3,73 (dd, 1 H, J = 10 y 5 Hz), 2,48 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 1,61 (m, 1 H), 1,59 (m, 1 H), 1,77 (m, 1 H), 1,57 (m, 1H), 1,74 (m, 2 H), 1,42 (dd, 1 H, J = 7,5 y 5 Hz), 1,28 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 1,17 (s, 9 H), 1,01 (s, 3 H), 0,90 (s, 9 H), 0,85 (s, 3 H). RMN ¹³C (d₆-dmsO, 125 MHz): δ 197,8, 170,9, 170,8, 162,8, 157,4, 59,1, 56,8, 51,8, 48,9, 47,4, 36,7, 34,0, 32,0, 30,6, 29,1, 27,8, 27,3, 27,1, 26,4, 26,1, 18,5, 17,7, 12,5. EM [BAR] 520 (55), 421 (100), 308 (75), 213 (90). EMAR calculada para C₂₇H₄₆O₅N₅ [M+1]⁺ 520,3499; observada: 520,3505.

15

Compuesto 2 [Diastereómero no polar]

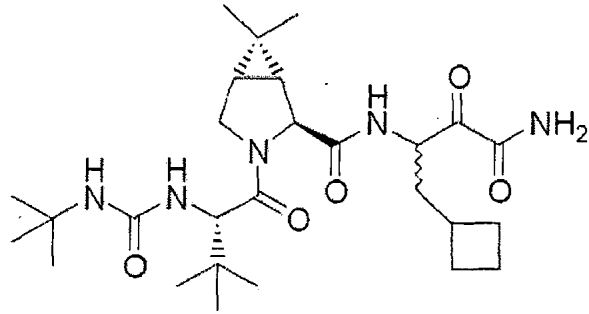
20 RMN ¹H (d₆-dmsO, 500 MHz): δ 8,15 (d, 1 H, J = 7,0 Hz), 7,96 (s, 1 H), 7,74 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,86 (d, 1 H, J = 10 Hz), 4,85 (m, 1 H), 4,27 (s, 1H), 4,13 (d, 1 H, J = 11,0 Hz), 3,97 (d, 1 H, J = 10 Hz), 3,76 (dd, 1 H, J = 10 y 5 Hz), 2,36 (m, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,78 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 1,44 (dd, 1 H, J = 7,5 y 5 Hz), 1,27 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 1,17 (s, 9 H), 1,00 (s, 3 H), 0,89 (s, 9 H), 0,82 (s, 3 H). RMN ¹³C (d₆-dmsO, 125 MHz): δ 197,1, 171,1, 170,7, 163,0, 157,3, 59,4, 56,9, 52,1, 48,9, 47,4, 36,6, 34,0, 32,1, 30,5, 29,1, 27,9, 27,4, 26,8, 26,4, 26,1, 18,5, 17,8, 12,4. EM [BAR] 520 (40), 421 (100), 308 (60), 213 (65). EMAR calculada para C₂₇H₄₆O₅N₅ [M+1]⁺ 520,3499; observada: 520,3514.

25

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende:

- 5 (a) al menos un tensioactivo, en donde dicho al menos un tensioactivo es lauril sulfato de sodio, y
 (b) al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en el compuesto de Fórmula Ia:



Fórmula Ia

10 y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicha formulación está en forma de cápsula.

15 3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el lauril sulfato de sodio está presente en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un compuesto está presente en una cantidad de 50 a 1000 mg.

20 5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente del 0,1 al 10 % en peso de un lubricante.

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el lubricante es estearato de magnesio.

25 7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más vehículos, aglutinantes o disgregantes, o una mezcla de dos o más de los mismos.

8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente estearato de magnesio y uno o más vehículos, aglutinantes o disgregantes, o una mezcla de dos o más de los mismos.

30 9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de la infección por VHC.