

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 831**

51 Int. Cl.:

C07D 213/56 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2007 E 07810622 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2069303**

54 Título: **Inhibidores de la proteasa antivirales**

30 Prioridad:

21.07.2006 US 832624 P

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

22.06.2016

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**CANNIZZARO, CARINA, E.;
YANG, ZHENG-YU;
DESAI, MANOJ, C.;
MITCHELL, MICHAEL, L.;
XU, LIANHONG;
SWAMINATHAN, SUNDARAMOORTHY y
CHEN, JAMES, M.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 574 831 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la proteasa antivirales

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a inhibidores nuevos de la proteasa del VIH, a las composiciones farmacéuticas de los mismos, y a su uso en los métodos para inhibir y tratar una infección por VIH.

10 **Antecedentes de la invención**

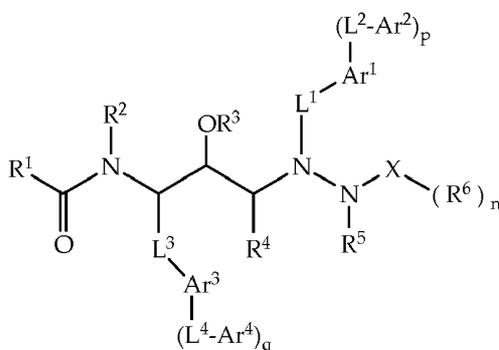
En los últimos años, los inhibidores de la proteasa del VIH se han convertido en una clase importante de agentes terapéuticos para la inhibición y el tratamiento de las infecciones por VIH en seres humanos. Los inhibidores de la proteasa del VIH son especialmente eficaces cuando se administran en combinación con otras clases de agentes terapéuticos del VIH, en especial con inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo en "cócteles" de dos o más agentes terapéuticos del VIH.

El tratamiento continuo de personas infectadas con VIH con compuestos que inhiben la proteasa del VIH, ha conducido al desarrollo de virus mutantes que poseen proteasas que son resistentes al efecto inhibitorio de agentes terapéuticos del VIH disponibles de forma comercial aprobados actualmente en uso clínico. Por lo tanto, para ser eficaces, los nuevos inhibidores de la proteasa del VIH deben ser eficaces no solo contra las cepas de tipo silvestre del VIH, sino que también deben demostrar eficacia frente a las cepas mutantes de reciente aparición que son resistentes a los inhibidores de la proteasa disponibles de forma comercial. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de nuevos inhibidores de la proteasa del VIH, por ejemplo, los que tienen como diana a la proteasa del VIH en el tipo silvestre y en las cepas mutantes del VIH.

Resumen de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Específicamente, los compuestos de la invención se definen en las reivindicaciones 1 y 2.

Se proporciona por referencia una divulgación en el presente documento que se extiende más allá de las reivindicaciones. Se desvelan compuestos inhibidores de la proteasa del VIH novedosos de Fórmula (I):

35 **Fórmula I**

o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que,

40 X es H, alquilo, alquilo sustituido, -C(O)-, -S(O)₂- o -S(O)-;

n es 0 cuando X es H, alquilo o alquilo sustituido;

n es 1 cuando X es -C(O)-, -S(O)₂- o -S(O)-;

L¹ y L³ son alquilenos;

L² y L⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un enlace covalente, -O-, -NH-, -O-alquilenos- y alquilenos;

45 Ar¹, Ar², Ar³ y Ar⁴ son independientemente arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

en la que dicho arilo sustituido o dicho heteroarilo sustituido de Ar¹, Ar², Ar³ y Ar⁴ está independientemente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, haloalcoxi, -NH-alquilo, -NH-(alquilo)₂, -NH-acilo, -N(alquilo)-acilo, -NR^a-S(O)₂-R^b, -C(O)-R^c, -S(O)₂-R^b, -S(O)₂-NHR^a, -C(O)-NH-R^a, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-S(O)₂-NR^a-R^b, -C(O)-OR^a y -Z¹-alquilenos-R⁷;

50 R^a es H, alquilo o alquilo sustituido;

R^b es alquilo, arilo o arilo sustituido;

R⁷ es arilo, heterociclilo, arilo sustituido, heterociclilo sustituido, -Z²-L⁵-R^{7b} o -O-PO₃R^{7c}R^{7d};

L⁵ es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR^{7e}-, -S(O₂)-, -S(O)-, -S(O₂)NR^{7e}- o -S(O)NR^{7e}-;

Z¹ y Z² son independientemente O o NR^{7a};

R^{7a}, R^{7c}, R^{7d} y R^{7e} son independientemente H, alquilo o alquilo sustituido;

R^{7b} es alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;

p y q son independientemente 0 o 1;

R¹ es -NR^{1a}R^{1b}, -OR^{1c}, -C(R^{1d}R^{1e})-NR^{1f}-L⁶-R^{1g}, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^{1a} es H, alquilo o alquilo sustituido;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicliil alquilo y heterocicliil alquilo sustituido, en la que dicho arilalquilo sustituido está sustituido en el resto arilo y dicho heterocicliil alquilo sustituido está sustituido en el resto heterociclilo;

R^{1d} y R^{1e} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo y alquilo sustituido; o

R^{1d} y R^{1e} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, un cicloalquilo sustituido, un heterociclilo no aromático, o un heterociclilo no aromático sustituido;

L⁶ es -C(O)-, -C(O)O-, o -C(O)-NR^{1h}-, -S(O)₂, -S(O)₂O-, -S(O)₂-NR^{1h}-, -S(O)-, -S(O)O- o -S(O)-NR^{1h}-;

R^{1f} y R^{1h} son independientemente H, alquilo o alquilo sustituido;

R^{1g} es alquilo o alquilo sustituido;

cada uno de R², R⁴, y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo y alquilo sustituido;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CH₂-OC(O)-R^{3a}, -CH₂-OC(O)OR^{3a}, -CH₂O-PO₃⁻², -PO₃⁻² y -PO₃CH₂CF₃⁻¹;

R^{3a} es H, alquilo o alquilo sustituido;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en -OR^{6a}, -NR^{6b}R^{6c}, -C(R^{6d}R^{6e})R^{6f}, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicliil alquilo, heterocicliil alquilo sustituido, en la que dicho arilalquilo sustituido está sustituido en el resto arilo y dicho heterocicliil alquilo sustituido está sustituido en el resto heterociclilo;

R^{6c} es H, alquilo o alquilo sustituido;

R^{6d} y R^{6e} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo y alquilo sustituido; o

R^{6d} y R^{6e} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, un cicloalquilo sustituido, un heterociclilo no aromático, o un heterociclilo no aromático sustituido;

R^{6f} se selecciona entre el grupo que consiste en heterociclilo, heterociclilo sustituido, -Z³-arilo, -Z³-(arilo sustituido), -Z³-heteroarilo, -Z³-(heteroarilo sustituido), -Z³-L⁷-R^{6f2} y -Z³-L⁸-R^{6f3};

Z³ es O o NR^{6f1};

L⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)O- y -C(O)-NR^{6f1}-;

L⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en -S(O₂)- o -S(O)-, -S(O₂)O- y -S(O)O-;

R^{6f1} es H, alquilo o alquilo sustituido;

R^{6f2} es alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, en la que dicho arilalquilo sustituido está sustituido en el resto arilo y dicho heteroarilalquilo sustituido está sustituido en el resto heteroarilo; y

R^{6f3} es alquilo, alquilo sustituido, -O-alquilo, -O-(alquilo sustituido), -NH-alquilo, -N(alquil)₂, -NH-(alquilo sustituido), o -N(alquil sustituido)₂; y las siguientes condiciones:

(1) cuando X es -C(O)- y n es 1, entonces R¹ y R⁶ no son ninguno -CH(R^c)-NH-C(O)-O-R^d, en la que R^c es -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, o -CH(CH₃)CH₂CH₃ y R^d es -CH₃ o -CH₂CH₃;

(2) cuando p y q son ambos 0, entonces Ar¹ y Ar³ no son ninguno fenilo ni fluorofenilo;

(3) cuando p y q son ambos 0; y Ar³ es fenilo; entonces Ar¹ no es fluorofenilo, cianofenilo, metoxifenilo, hidroxifenilo, toliilo, trifluorometilfenilo, trimetoxifenilo o tienilo; y

(4) cuando p y q son ambos 0; Ar³ es fenilo; y R¹ es OR^{1c}; entonces R^{1c} no es aril metileno o heterocicliil metileno.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona por lo menos un compuesto definido en la reivindicación 1 o 2, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar las

infecciones por VIH.

En otra realización, la presente solicitud proporciona uno o más compuestos definidos en la reivindicación 1 o 2 para su uso en un método para tratar las infecciones por VIH, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una combinación terapéuticamente eficaz de (a) uno o más compuestos de la reivindicación 1 o 2 y (b) otro agente terapéutico (por ejemplo, uno o más compuestos seleccionados de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores de la proteasa del VIH).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la reivindicación 1 o 2 para su uso en un método de tratamiento de la infección por VIH, comprendiendo dicho método administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de la reivindicación 1 o 2; y, (b) por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos del VHC, e inhibidores de CCR5.

También se divulga un kit o recipiente que comprende un compuesto de Fórmula (I) en una cantidad eficaz para su uso como un estándar o reactivo en una prueba o ensayo para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para inhibir la proteasa del VIH y/o el crecimiento de VIH.

Descripción detallada

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas reivindicaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las reivindicaciones enumeradas, se entenderá que no está limitada la invención a estas reivindicaciones. Por el contrario, la invención pretende incluir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones.

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento pretenden tener los siguientes significados:

Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto registrado y el principio o principios farmacéuticos del producto registrado.

Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de fórmula (I)" se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo. De forma análoga, con respecto a los intermedios aislables, tales como, por ejemplo, los compuestos de fórmula (IX), la expresión "un compuesto de fórmula (número)" se refiere a un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

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

"Alcoxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o

de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, *sp*². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

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

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

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

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

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

"Aralalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o *sp*³, se reemplaza con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-il y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

"Aralalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o *sp*³, pero también un átomo de carbono *sp*², se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalquenilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

"Aralalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o *sp*³, pero también un átomo de carbono *sp*, se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalquinilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenilo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" se refiere a alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en los que uno o

más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente cada uno con un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -NR₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, NC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O), NR, -S(=O)R, -OP(=O)O₂RR, -P(=O)O₂RR, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(NR)NRR, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o resto de profármaco. Los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno también pueden estar sustituidos de forma análoga.

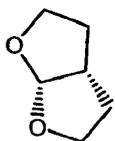
"Biodisponibilidad" es el grado en que el principio farmacéuticamente activo se hace disponible para el tejido diana después de la introducción del agente en el cuerpo. La potenciación de la biodisponibilidad de un principio farmacéuticamente activo puede proporcionar un tratamiento más eficaz y eficiente para los pacientes debido a que, para una dosis dada, estará disponible más principio farmacéuticamente activo en los sitios de los tejidos que tiene como diana.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo, tal como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éter alquílico (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), una alquil amina (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.), o un tioalquil éter (por ejemplo, CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂), o un grupo alquil tiol (por ejemplo, -CH₂CH₂-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

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



Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranoilo:



A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6

de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3,4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquileno). Los grupos alquilo heterociclil alquilo típicos incluyen, pero sin limitación heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, y similares, en los que la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo que se han descrito anteriormente, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del heterociclil alquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. Los grupos heterociclil alquilo comprenden de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 5 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 6 miembros tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo desvelados en el presente documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquenilo del heterociclil alquenilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquenilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo desvelados en el presente documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquinilo del heterociclil alquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquinilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclil alquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos los enumerados en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

"Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo aromático saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo y naftilo.

"Arlheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido a un átomo de carbono o un heteroátomo) se ha reemplazado con un grupo arilo como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden unirse a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, con la condición de que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener la fórmula general -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquilen en las fórmulas generales anteriores puede sustituirse adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ilustrados en el presente documento.

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

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2, o más sustituyentes.

El término "quiral" se refiere a molécula que tienen la propiedad de no superponer el compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre su compañero de imagen especular.

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

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

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros donde al menos un átomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, O y S, y los átomos restantes son carbono. El término "heteroarilo" también incluye sistemas bicíclicos en los que un anillo heteroarilo está condensado a un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en el presente documento, o un grupo heterociclo, como se define en el presente documento, o un grupo heteroarilo adicional. El término "heteroarilo" también incluye sistemas tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado a un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en el presente documento, un grupo heterociclo, como se define en el presente documento, o un grupo heteroarilo adicional. Los grupos heteroarilo están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno sustituible en los grupos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotiazolilo, furanilo (furilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridoimidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiranilo y triazinilo. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos. Además, los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse u oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido. Además, los anillos que contienen nitrógeno pueden estar opcionalmente N-protégidos.

Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen en general S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para representar la configuración absoluta de la molécula sobre su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, con (-) o 1 significa que el compuesto

es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina a veces una mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina como mezcla racémica o un racemato, que puede aparecer cuando no hay ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

"Enlazador" o "enlace" se refiere a un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena o grupo de átomos que unen covalentemente un grupo fosfonato a un fármaco. Los enlazadores incluyen porciones de sustituyentes A¹ y A³, que incluyen restos tales como: unidades de repetición de alquiloxi (por ejemplo, polietilenoxi, PEG, polimetilenooxi) y alquilamino (por ejemplo, polietilenoamino, Jeffamina™); y éster diácido y amidas que incluyen succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

Las expresiones "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen grupos funcionales o restos en una molécula que comprende un fósforo que está 1) unido de forma individual a un carbono, 2) unido doblemente a un heteroátomo, 3) unido de forma sencilla a un heteroátomo, y 4) unido de forma individual a otro heteroátomo, donde cada heteroátomo puede ser el mismo o diferente. Las expresiones "fosfonato" y "grupo fosfonato" también incluyen grupos o restos funcionales que comprenden un fósforo en el mismo estado de oxidación como el fósforo que se ha descrito anteriormente, así como grupos o restos funcionales que comprenden un resto de profármaco que puede separarse de un compuesto de manera que el compuesto conserve un fósforo que tiene las características que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen grupos funcionales de ácido fosfónico, monoéster fosfónico, diéster fosfónico, fosfonamido y fosfontioato. En una realización específica de la invención, los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen grupos o restos funcionales en una molécula que comprende un fósforo que está 1) unido de forma sencilla a un carbono, 2) unido doblemente a un oxígeno, 3) unido de forma sencilla a un oxígeno, y 4) unido de forma sencilla a otro oxígeno, así como grupos o restos funcionales que comprenden un resto profármaco que puede separarse de un compuesto de manera que el compuesto conserve un fósforo que tiene dichas características. En otra realización específica de la invención, los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen grupos o restos funcionales en una molécula que comprende un fósforo que está 1) unido de forma sencilla a un carbono, 2) unido doblemente a un oxígeno, 3) unido de forma sencilla a un oxígeno o nitrógeno, y 4) unido de forma sencilla a otro oxígeno o nitrógeno, así como grupos o restos funcionales que comprenden un resto de profármaco que puede separarse de un compuesto de manera que el compuesto conserve un fósforo que tiene dichas características.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que, cuando se administra a un sistema biológico, genera la sustancia de fármaco, es decir el principio activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, una reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, una reacción o reacciones químicas de fotólisis y/o metabólicas. Por lo tanto, un profármaco es un análogo modificado covalentemente o forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

El "resto de profármaco" se refiere a un grupo funcional inestable que se separa del compuesto activo durante el metabolismo, sistemáticamente, en el interior de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática, o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero sin limitación, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofilidad para optimizar la administración del fármaco, la biodisponibilidad y la eficacia. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

Los restos de profármaco ejemplares incluyen los aciloximetil ésteres hidrolíticamente sensibles o inestables -CH₂OC(=O)R^a y carbonatos de aciloximetilo -CH₂OC(=O)OR^a donde R^a es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo C₆-C₂₀ o arilo C₆-C₂₀ sustituido. El aciloxialquil éster se usó en primer lugar como una estrategia de profármaco para los ácidos carboxílicos y después se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar y col. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también la Patente de Estados Unidos n.º 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, el aciloxialquil éster se usó para administrar ácidos fosfónicos por las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquil éster, el alcocarboniloxialquil éster (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como un resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloximetil éster ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM) -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃. Un resto de profármaco carbonato de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC) -CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃.

El grupo fosfonato puede ser un resto de profármaco fosfonato. El resto de profármaco puede ser sensible a la hidrólisis, tal como, pero sin limitación, un grupo carbonato de pivaloiloximetilo (POC) o POM. Como alternativa, el resto de profármaco puede ser sensible a la escisión enzimática potenciada, tal como un grupo lactato éster o un grupo fosfonamido-éster.

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que es suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I que tienen dicha estabilidad se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

Grupos Protectores

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

Están disponibles los grupos protectores, conocidos comúnmente y utilizados, y se usan opcionalmente para evitar reacciones laterales con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, es decir, rutas o procedimientos para preparar los compuestos de la invención. Para la mayor parte la decisión en cuanto cuales grupos se protege, cuando lo hace, y la naturaleza del grupo químico protector "PG" dependerá de la química de la reacción a protegerse contra (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidantes reductoras u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto se substituye con PG múltiple. En general, el PG se usará para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo o amino y evitar así reacciones laterales o facilitar de otra manera la eficiencia sintética. El orden de desprotección para producir grupos libres, desprotegidos, depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de reacción a encontrarse, y puede suceder en cualquier orden como se determine por el experto.

Diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden estar protegidos. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos OH (hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones) incluyen "grupos que forman éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster pueden funcionar como grupos químicos protectores en los esquemas sintéticos establecidos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos formadores éter ni tampoco éster, como se entenderá por los expertos en la técnica, y se incluyen con amidas, analizadas a continuación.

Un gran número de grupos protectores hidroxilo y grupos formadores amida y las reacciones de escisión química correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994). En particular el capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para los grupos protectores de los ácidos carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico, y otros grupos protectores para ácidos véase Greene como se establece a continuación. Dichos grupos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas, y similares.

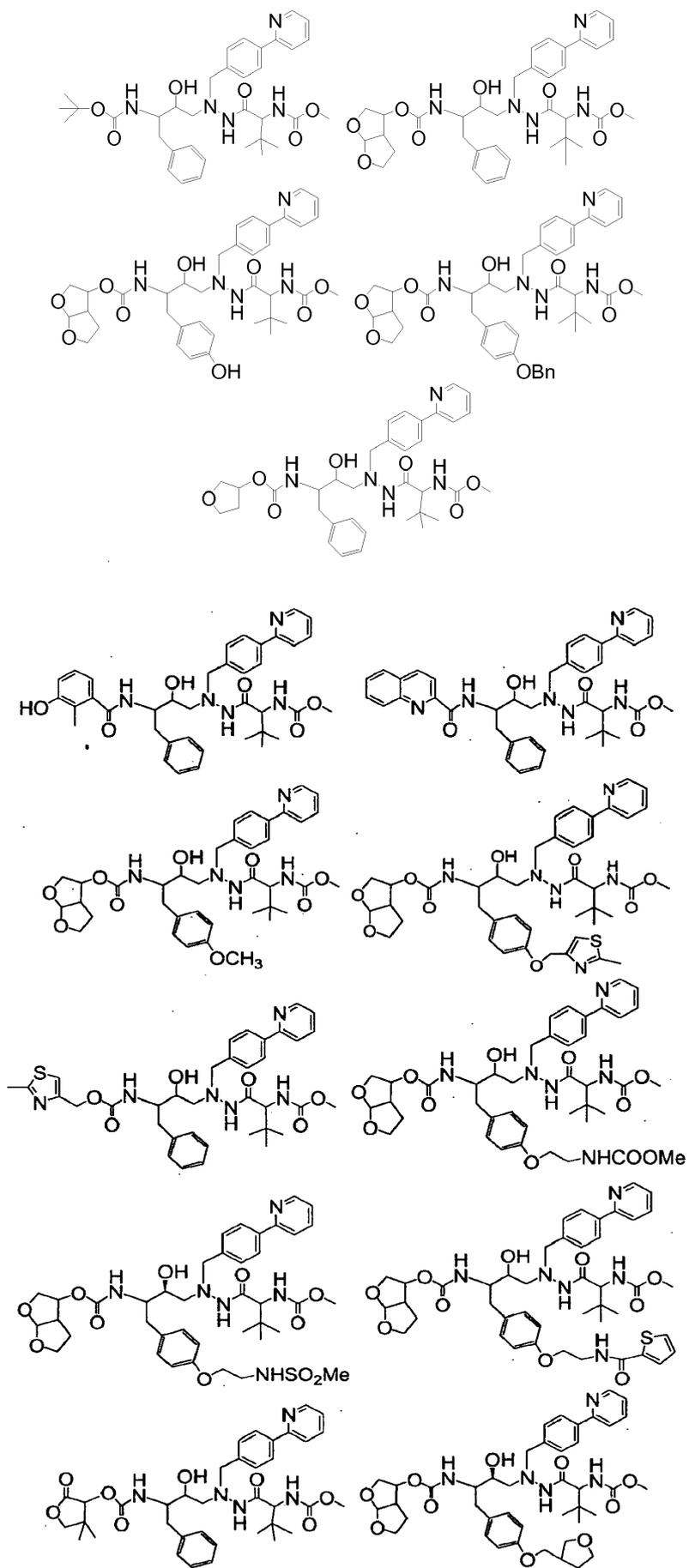
Grupos protectores de formación de éter y éster

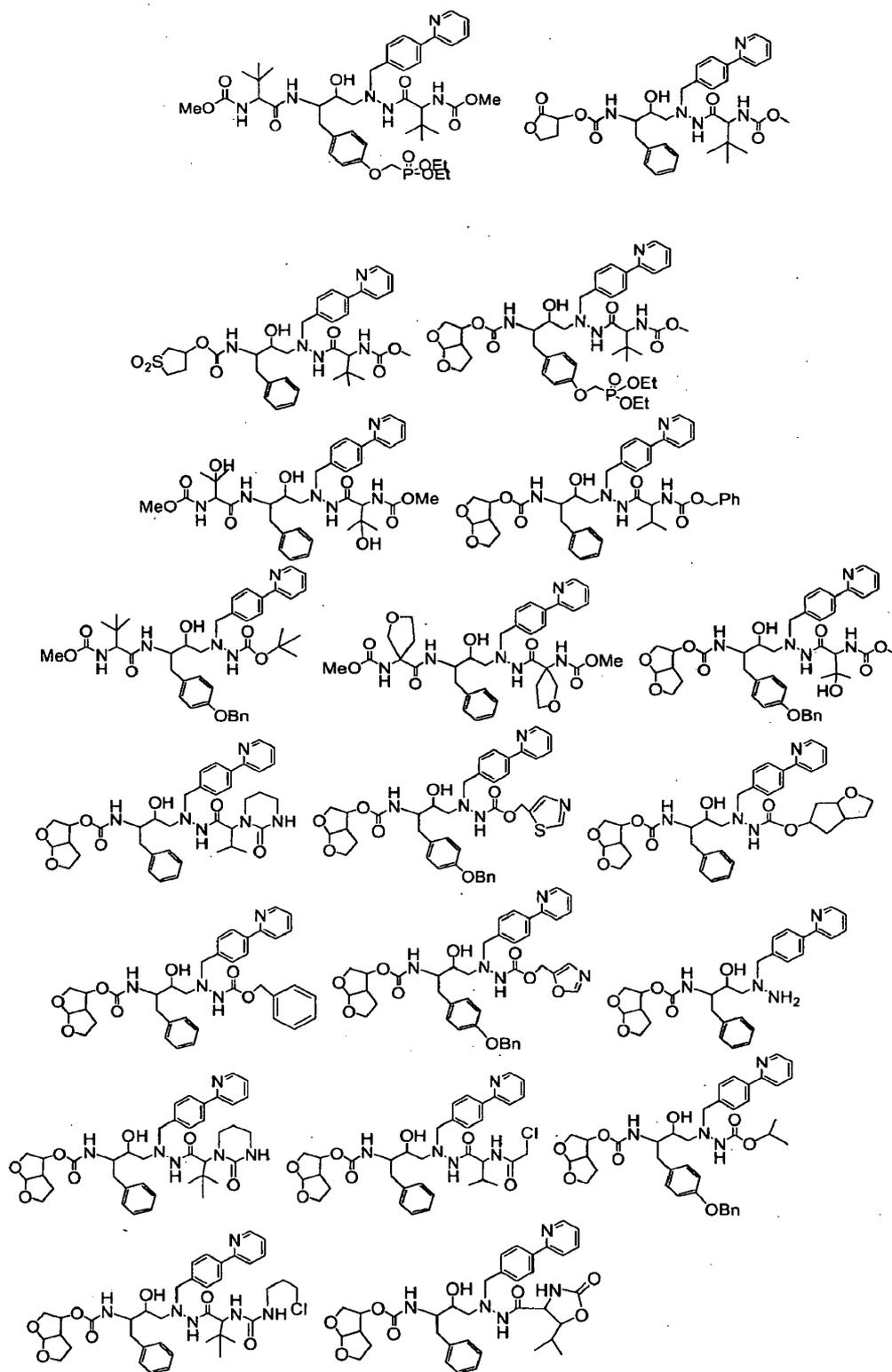
Los grupos formadores de éster incluyen: (1) grupos formadores de fosfonato ésteres, tales como fosfonamidato ésteres, fosforotioato ésteres, fosfonato ésteres, y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de carboxil ésteres, y (3) grupos formadores de azufre ésteres, tales como sulfonato, sulfato y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

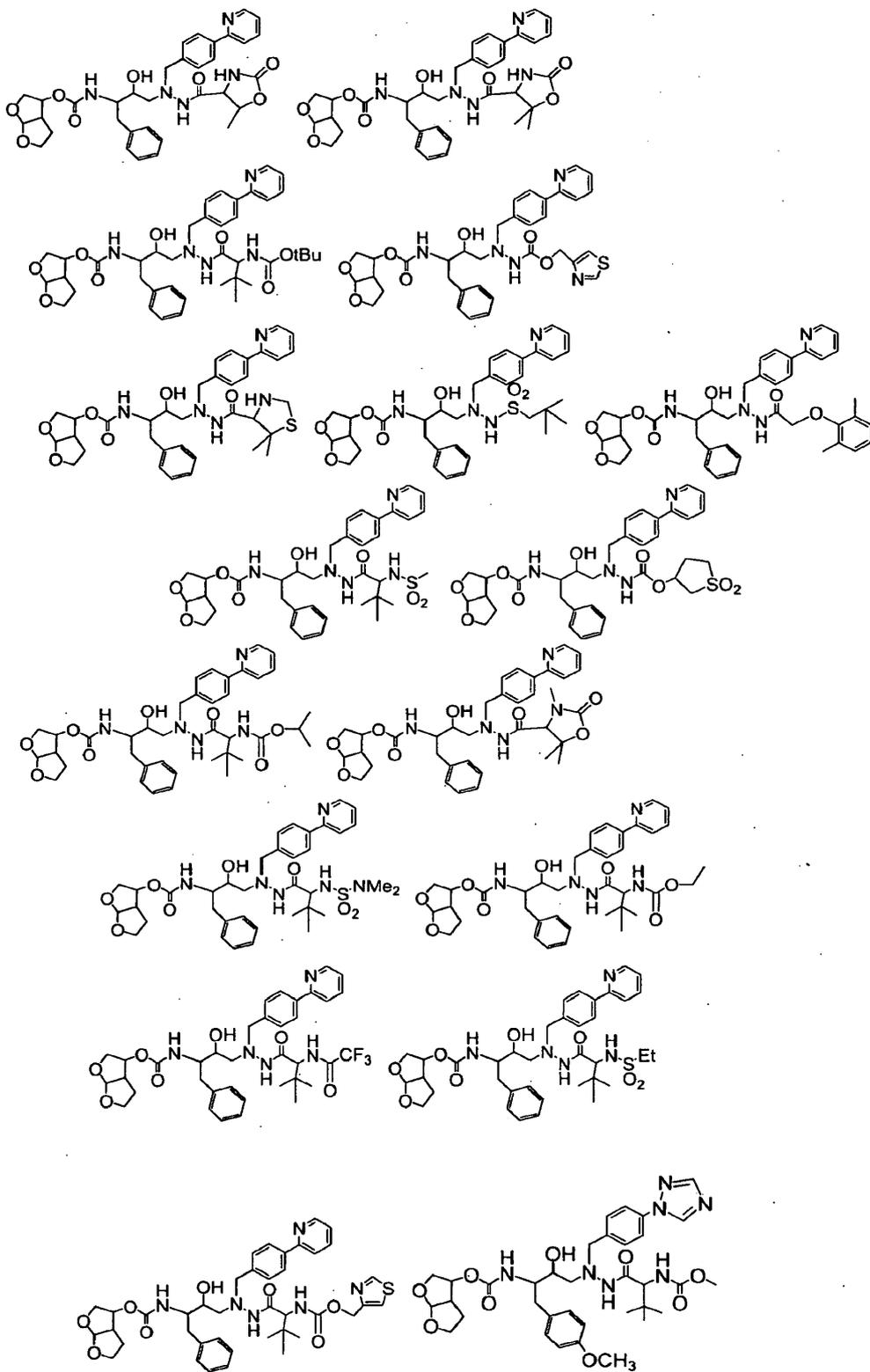
Metabolitos de los compuestos de la invención

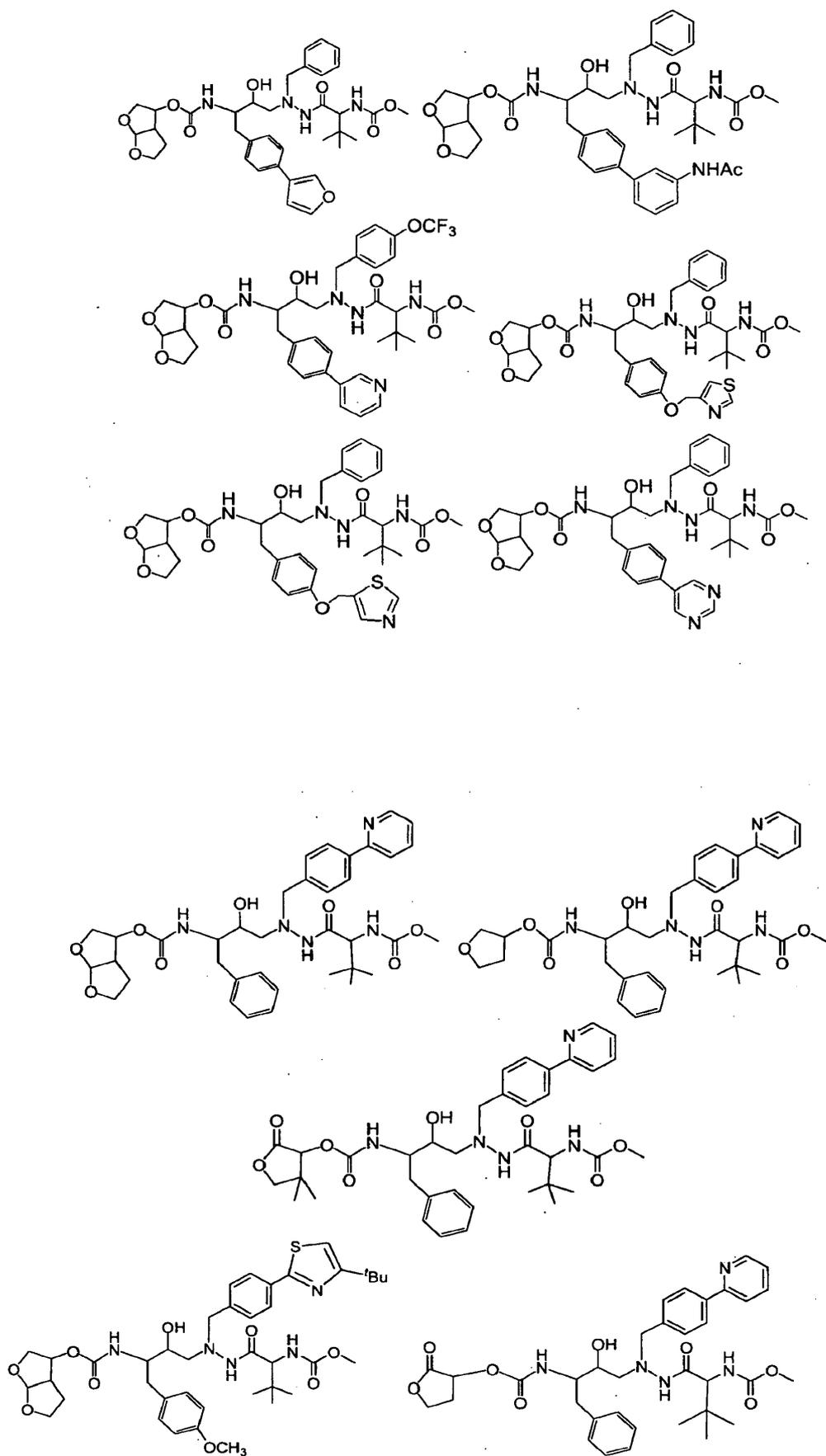
También se divulgan los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Tales productos pueden ser consecuencia por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y similares, del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la divulgación incluye compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Normalmente, tales productos se identifican preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C¹⁴ o H³) de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono, o al hombre, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente aproximadamente 30 segundos hasta 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Dado que están marcados, estos productos se aíslan fácilmente (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de modo convencional, por ejemplo, mediante análisis de EM o de RMN. En general, el análisis de los metabolitos se hace del mismo modo que los estudios del metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en los ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si ellos no poseen actividad antiinfecciosa por sí mismos.

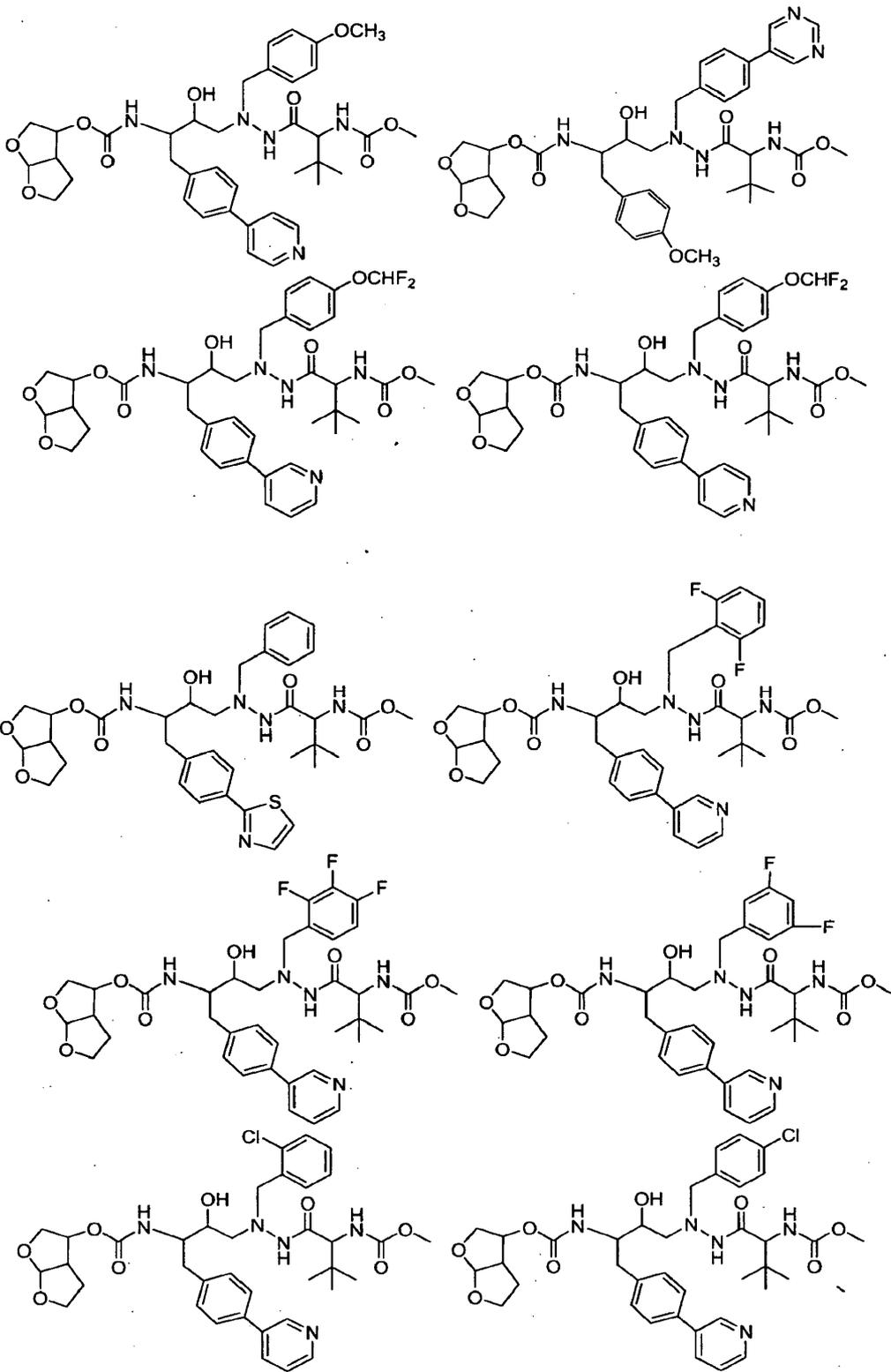
En una realización, el compuesto de la invención tiene una de las siguientes estructuras:

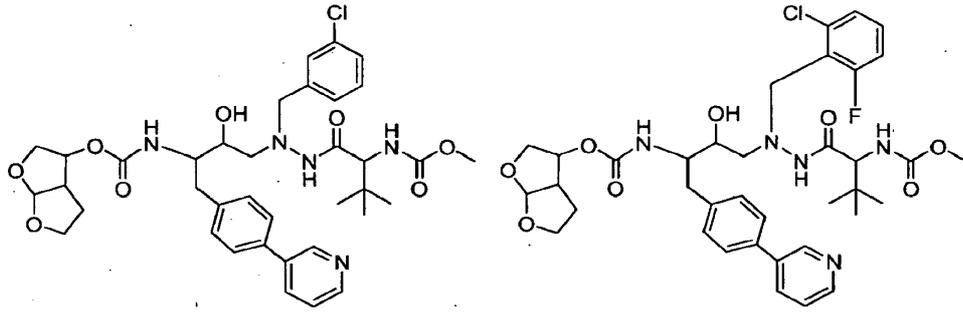




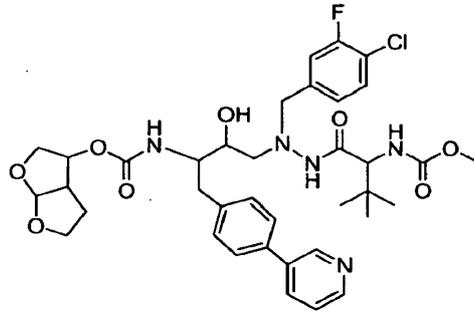




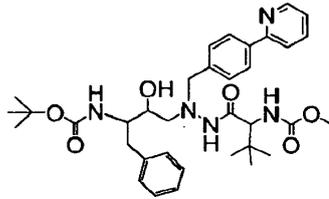




y

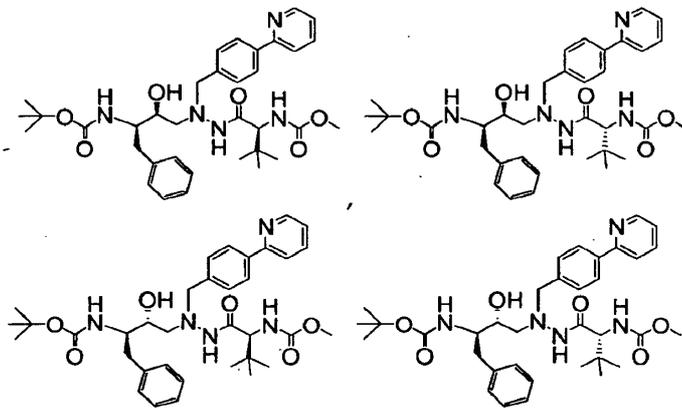


- 5 o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, e incluyendo también estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros del mismo. Un experto en la técnica reconocerá que los estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los compuestos de la presente solicitud incluyen enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros. Por ejemplo, para:

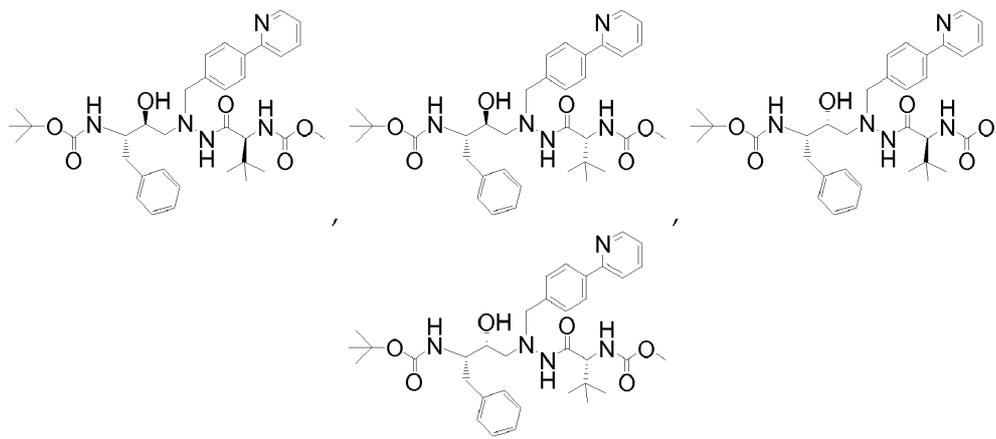


10

los estereoisómeros contemplados incluyen al menos:



15



así como mezclas de dos o más de estos estereoisómeros.

5

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con transportadores y excipientes convencionales, los cuales se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, emolientes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se destinen a la administración que no sea la administración oral en general serán isotónicos. Todas las formulaciones opcionalmente contendrán excipientes tales como los indicados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía desde aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero habitualmente es de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible administrar los principios activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, para uso veterinario y humano, comprenden por lo menos un principio activo, como se define anteriormente, junto con uno o más transportadores aceptables y opcionalmente con otros principios activos terapéuticos. El transportador o transportadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el destinatario de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse de forma conveniente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Tales métodos incluyen la etapa de llevar a la asociación al principio activo con el transportador que constituyen uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan llevando a la asociación de forma uniforme e íntima al principio activo con los transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, darle forma al producto.

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

Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeo, de forma opcional con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos compactados comprimiendo al principio activo en una máquina adecuada en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, de forma opcional mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente activo, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando una mezcla del principio activo pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. De forma opcional los comprimidos pueden recubrirse o realizarse una ranura y de forma opcional se formulan de modo que proporcionen la liberación lenta o controlada del principio activo.

Para la administración en el ojo u otros tejidos externos por ejemplo, boca y piel, las formulaciones preferentemente se aplican como una pomada o crema tópica que contenga al principio(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, el 0,075 al 20 % p/p (que incluye al principio(s) activo(s) en un intervalo entre el 0,1 % y el 20 % en aumentos del 0,1 % p/p tal como el 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente el 0,2 al 15 % p/p y muy preferentemente el 0,5 al 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una

50

base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, por lo menos el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, a ser posible, un compuesto que potencie la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede componerse de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra forma como un emulgente), a ser posible comprende una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo los cuales actúan como un estabilizador. También es preferente incluir un aceite y una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizador/estabilizadores componen la así llamada cera emulsificadora, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la así llamada base de pomada emulsificadora que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y los estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencilo, alcohol miristilo, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas. La crema preferentemente debería ser un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar la filtración de tubos u otros recipientes. Se pueden utilizar los ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los últimos tres los ésteres preferentes. Estos se pueden utilizar solos o en combinación, dependiendo de las propiedades necesarias. Como alternativa, se utilizan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda banca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y de forma opcional otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen al principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se utilizan para el uso oral se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno a más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen al principio activo en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sea adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación o disgregantes, tales como almidón de maíz, ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo de tiempo mayor. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para el uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en combinación con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o de humectación tales como fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial obtenido de un ácido graso y un anhidrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión

acuosa también puede contener un o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

5 Las suspensiones oleosas se pueden formular poniendo en suspensión el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral sabrosa se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los indicados en el presente documento, y agentes saborizantes. Estas composiciones se pueden
10 conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan al principio activo en combinación con un agente dispersante o de humectación, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o de humectación adecuados y los
15 agentes de suspensión se ejemplifican mediante los divulgados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden también estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral,
20 tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tal como goma arábica y goma de tragacanto fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales obtenidos de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de sorbitán polioxietileno. La emulsión puede también contener agentes edulcorantes y saborizantes. Se pueden formular
25 jarabes y elixires con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden también contener un agente demulcente, conservante, saborizante o colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la
30 técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o de humectación adecuados y agentes de suspensión que se hayan mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol o estar preparada como un polvo liofilizado. Ente los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se
35 pueden emplear de forma convencional como un disolvente o medio de suspensión aceites no volátiles estériles. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden utilizarse así mismo, ácidos grasos tales como ácido oleico.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material transportador para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Por
40 ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material transportador que puede variar desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso: peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades
45 para la administración fácilmente medibles. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener desde aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución para se pueda producir que la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración al ojo incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o pone en suspensión en un transportador adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El
50 principio activo está preferentemente presente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, ventajosamente del 0,5 al 10 %, en particular aproximadamente el 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden al principio activo en una base saborizada, normalmente sacarosa o goma arábica o goma de
55 tragacanto; pastillas que comprenden al principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y elixires que comprenden al principio activo en un transportador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprenda, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.
60

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 µm (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 µm en
65 aumentos tales como 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través de la fosa nasal o mediante inhalación a través de la boca de moco que se alcanzan los alvéolos pulmonares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas

para la administración por aerosol o por polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos hasta ahora utilizados en el tratamiento o la profilaxis de infecciones, como se describe en el presente documento.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden estar presentes como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o por pulverizador, que contengan además del principio activo tales transportadores que se conocen en la técnica como apropiados.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

15 Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado de secado por congelación (liofilizado) que necesita solo la adición inmediatamente antes del uso del transportado líquido estéril, por ejemplo agua para la inyección. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisadas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo anteriormente descrito. Las formulaciones de unidad de dosificación preferente son las que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria del principio activo, como se enumera anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas.

20 Debería comprenderse que además de los ingredientes en particular mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

25 La invención proporciona adicionalmente composiciones veterinarias, que comprenden por lo menos un principio activo como se define anteriormente junto con un transportador veterinario.

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

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

40 La dosis eficaz de un principio activo depende de, por lo menos, la naturaleza de la afección a tratar, de la toxicidad, de si el compuesto se utiliza de forma profiláctica (dosis menores) o frente a una enfermedad o afección activa, el método de suministro, y la formulación farmacéutica, y el médico la determinará utilizando estudios de escalamiento de dosis convencionales. Puede esperarse que la dosis eficaz sea desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Normalmente, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Más normalmente, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día. Más normalmente, desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará desde 1 mg a 1000 mg, o entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis unitarias o múltiples.

50 En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

55 En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos un principio terapéutico activo adicional y un transportador farmacéuticamente aceptable.

60 En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos un principio terapéutico activo adicional y un transportador farmacéuticamente aceptable; en el que dicho por lo menos un principio terapéutico activo adicional se selecciona del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5,

65

otros fármacos para el tratamiento del VIH, y mezclas de los mismos.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos un principio terapéutico activo adicional y un transportador farmacéuticamente aceptable; en el que dicho por lo menos un principio terapéutico activo adicional se selecciona del grupo que consiste en (1) inhibidores de la proteasa del VIH, que se seleccionan del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, inozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, y AG 1859; (2) inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, y RDEA806; (3) inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), GS-7340, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003); (4) inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en tenofovir y adefovir; (5) inhibidores de la integrasa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenilico de ácido cafeico, derivados del éster fenilico de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), elvitegravir, L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011; (6) inhibidor de la gp41 que se selecciona del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144; (7) inhibidor de CXCR4 es AMD-070; (8) inhibidor de la entrada es SP01A; (9) inhibidor de gp120 es BMS-488043 o BlockAide/ CR; (10) inhibidor de la G6PD y de la NADH oxidasa es inmunitina; (11) inhibidores de CCR5 que se seleccionan del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004; y (12) otros fármacos para el tratamiento del VIH se seleccionan del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, citolina, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

En otra realización, la presente solicitud proporciona un producto farmacéutico de combinación o un kit que comprende: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y una segunda composición farmacéutica que comprende por lo menos un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5, otros fármacos para el tratamiento de VIH, y mezclas de los mismos.

En otra realización, las combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5, otros fármacos para el tratamiento de VIH, y mezclas de los mismos.

En otra realización, uno o más de los compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en (1) inhibidores de la proteasa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, y AG 1859; (2) inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, y RDEA806; (3) inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), GS-7340, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003); (4) inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en tenofovir y adefovir; (5) inhibidores de la integrasa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, ésteres fenilicos de ácido cafeico, derivados de ésteres fenilicos de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de

quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), elvitegravir, L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011; (6) inhibidores de gp41 que se seleccionan del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, and TRI-1144; (7) inhibidor de CXCR4 es AMD-070; (8) inhibidor de la entrada es SP01A; (9) inhibidor de gp120 es BMS-488043 o BlockAide/ CR; (10) inhibidor de la G6PD y de la NADH oxidasa es inmunitina; (11) inhibidores de CCR5 que se seleccionan del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004; y (12) otros fármacos para el tratamiento de VIH que se seleccionan del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, citolina, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

En una realización más, la presente solicitud proporciona uno o más de los compuestos de la presente invención, o sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento del VIH y/o del VHC.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona el uso de uno o más compuestos de la presente invención, o sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con uno o más compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5, otros fármacos para el tratamiento del VIH, y mezclas de los mismos.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento como principios activos) se administran mediante cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferente puede variar con, por ejemplo, el estado del destinatario. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que están biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

Terapia de combinación

En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos, por ejemplo, sin otros principios o principios terapéuticos activos. En otra realización, los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con otros principios o principios terapéuticos activos. Preferentemente, los otros principios o principios terapéuticos activos son compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5, y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y mezclas de los mismos.

Las combinaciones de los compuestos de la presente invención normalmente se seleccionan a base de la afección a tratar, las reactividades cruzadas de los principios activos y las farmacopropiedades de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, VIH o VHC), las composiciones de la invención se combinan con principios activos (tales como los descritos en el presente documento).

Los ejemplos no limitantes de los principios activos adecuados para la combinación con los compuestos de la presente invención incluyen compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5, otros fármacos para el tratamiento del VIH, y mezclas de los mismos.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

(1) inhibidores de la proteasa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, y AG 1859; (2) inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en capravirina, emvirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, y RDEA806; (3) inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina (AVX754), GS-7340, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003);

(4) inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en tenofovir y adefovir; (5) inhibidores de la integrasa del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados del éster fenético de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), elvitegravir, L-870812, y L-870810, MK-0518 (reltagravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011; (6) inhibidores de gp41 que se seleccionan de un grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144; (7) inhibidor de CXCR4 es AMD-070; (8) inhibidor de la entrada es SP01A; (9) inhibidor de gp120 es BMS-488043 o BlockAide/ CR; (10) inhibidor de la G6PD y de la NADH oxidasa es inmunitina; (11) inhibidores de CCR5 que se seleccionan del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004; y (12) otros fármacos para el tratamiento del VIH que se seleccionan del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, citolina, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros principios terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial al paciente. La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más de otros principios terapéuticos activos en general se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y de uno o más de otros principios terapéuticos activos, de modo que estén presentes en el cuerpo del paciente cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y de uno o más de otros principios terapéuticos activos.

La coadministración incluye administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más de otros principios terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención dentro de segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros principios terapéuticos activos. Por ejemplo, se puede administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguido dentro de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros principios terapéuticos activos. Como alternativa, se puede administrar primero una dosis unitaria de uno o más de otros principios terapéuticos, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención dentro de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser conveniente administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros principios terapéuticos activos. En otros casos, puede ser conveniente administrar una dosis unitaria de uno o más de otros principios terapéuticos activos, seguido de, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que se obtienen utilizando los compuestos de forma separada. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los principios activos se: (1) coformulan y administran o suministran de forma simultánea en una formulación combinada; (2) suministran mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternancia, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran de forma secuencial, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones distintas en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra de forma secuencial una dosificación eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación se administran juntas dosificaciones eficaces de dos o más principios activos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para la inhibición de la proteasa del VIH.

En otra realización, el método anterior para la inhibición de la proteasa del VIH, que comprende adicionalmente coadministrar una cantidad terapéutica de por lo menos un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en uno o más compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5, otros fármacos para el tratamiento del VIH, y mezclas de los mismos.

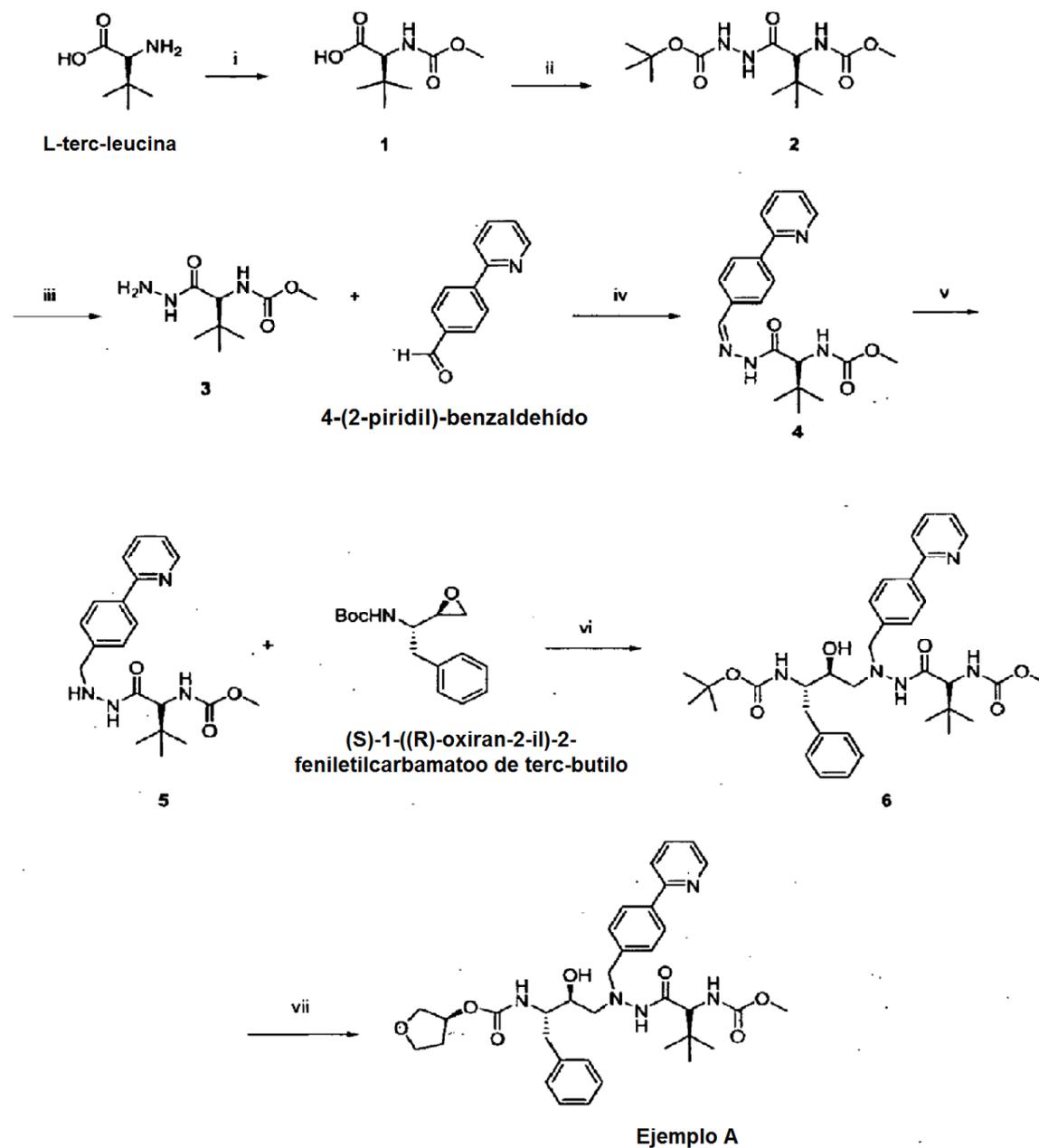
En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de SIDA o del complejo relacionado con el SIDA.

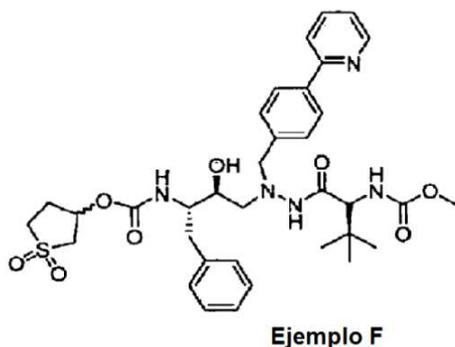
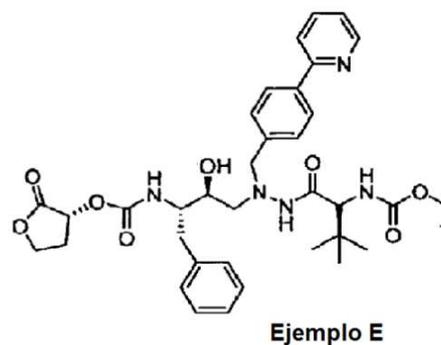
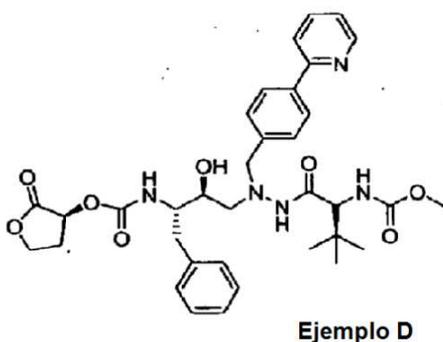
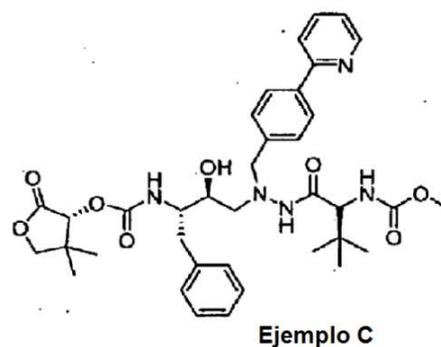
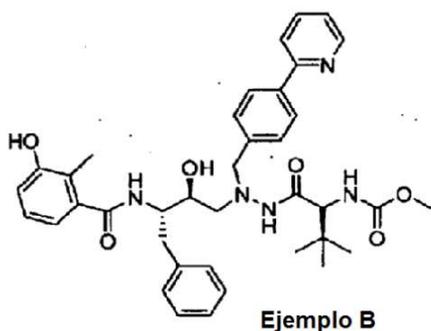
- 5 En otra realización, el método anterior para el tratamiento del SIDA o del complejo relacionado con el SIDA comprende coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad terapéutica de por lo menos un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en uno o más compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5, otros fármacos para el tratamiento del VIH, y mezclas de los mismos.
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para la inhibición de la replicación de un retrovirus.
- 15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5,
- 20 otros fármacos para el tratamiento del VIH, y mezclas de los mismos para su uso en un método para la inhibición de la replicación de un retrovirus.

Ejemplos

Preparación de los Ejemplos A, B, C, D, E y F

Esquema 1





Reactivos y Condiciones: i. NaOH, dioxano, cloroformiato de metilo, 60 °C; ii. EDC, HOBT, NMM, EtOAc, carbazato de t-butilo; iii. HCl/dioxano; iv. i-PrOH, 80 °C; v. a. NaCNBH₃, THF, p-TsOH; b. H₂O, THE, Na₂B₄O₇; vi. i-PrOH, 80 °C; vii. a. TFA, DCM; b. DMAP, DTPEA, tetrahidrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo, CH₃CN.

Compuesto 1

- 5 Se disolvió L-terc-leucina (12,251 g, 93,4 mmol) en una mezcla de NaOH (2 N, 154 ml) y dioxano (50,5 ml). A la solución se le añadió lentamente (por ejemplo, gota a gota) cloroformiato de metilo (14,30 ml, 185,84 mmol) a temperatura ambiente ("t.a."). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 20 horas ("h"). La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se lavó con diclorometano ("DCM.") La capa acuosa se acidificó a pH 2 usando HCl concentrado. Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El aceite resultante se cristalizó en hexano para dar el
- 10 **Compuesto 1** en forma de un sólido de color blanco (13,354 g, 70,6 mmol, 76 %). *F_r* TLC (placa de gel de sílice 60, metanol/DCM, 1:19) = 0,78.

Compuesto 2

- 15 Se añadieron EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) (13,530 g, 77,6 mmol), HOBT (N-hidroxibenzotriazol) (10,805 g, 77,6 mmol) y 4-metilmorfolina (9,3 ml 84,7 mmol) a una solución del **Compuesto 1** (13,354 g, 70,6 mmol) en acetato de etilo (177 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 45 min. Después, se añadió DMF ("dimetilformamida") (6 ml) seguido de carbazato de terc-butilo (9,328 g, 77,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y después se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con
- 20 una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua, y salmuera, secuencialmente. Las capas acuosas combinadas se

extrajeron con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el Compuesto **2** en forma de un sólido de color blanco (21,417 g, 70,6 mmol, 100 %). F_r TLC placa de gel de sílice 60, acetato de etilo/hexano, 1:1, tinción de ninhidrina) = 0,50.

5 Compuesto 3

El Compuesto **2** (21,417 g, 70,6 mmol) en una solución de HCl 4 M en dioxano (180 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se llevó a pH 9 usando una solución concentrada de NaOH. La mezcla de reacción se extrajo cuatro veces con DCM y dos veces con THF ("tetrahidrofurano"). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el Compuesto **3** en forma de un sólido de color blanquecino (14,349 g, 70,6 mmol, 100 %). F_r TLC (placa de gel de sílice 60, acetato de etilo/hexano, 1:1, tinción de ninhidrina) = 0,96.

15 Compuesto 4

El Compuesto **3** (14,349 g, 70,6 mmol) y 4-(2-piridil)-benzaldehído (9,960 g, 0,77) se disolvieron en isopropanol (214 ml) y la solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 24 h. El producto se retiró por precipitación de la solución mediante la adición de hielo, después se filtró y se secó al vacío a 50 °C para dar el Compuesto **4** en forma de un sólido de color blanquecino (20,043 g, 70,6 mmol, 100 %). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 369,2$.

20 Compuesto 5

Se disolvieron cianoborohidruro sódico (4,147 g, 66,0 mmol) y el Compuesto **4** (20,043 g, 54,4 mmol) en THF (100 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de ácido p-toluenosulfónico (12,205 g, 64,2 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 22 h antes de diluirse con H_2O y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera y después se concentró. El residuo restante se disolvió en una mezcla de THF (180 ml) y H_2O (180 ml). Se añadió $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (51,952 g) y la mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30-100 %/hexano) produjo el Compuesto **5** (12,173 g, 32,9 mmol, 60 %). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 371,1$.

35 Compuesto 6

Se disolvieron (S)-1-((R)-oxiran-2-il)-2-feniletilcarbamato de terc-butilo (177,0 mg, 0,7 mmol), adquirido en Kaneka Corporation, y el Compuesto **5** (248,2 mg, 0,7 mmol) en isopropanol. La solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 30-50 %) para dar el Compuesto **6** (75,4 mg, 0,12 mmol, 18 %). F_r TLC (placa de gel de sílice 60, acetato de etilo/hexano, 1:1) = 0,83. Espectro de masas: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 656,2$.

Ejemplo A

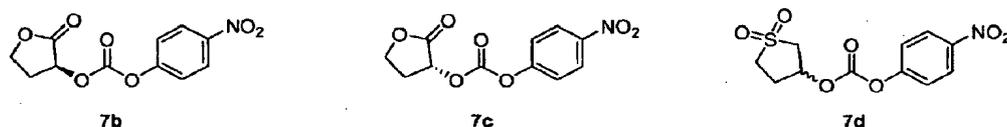
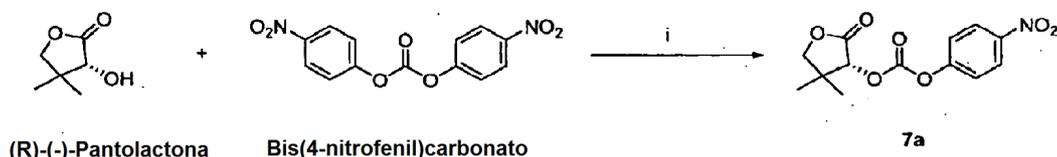
Se añadió TFA ("ácido trifluoroacético") (1,82 ml) al Compuesto **6** (69,1 mg, 0,11 mmol) en DCM (5,5 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (1,8 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP ("dimetilaminopiridina") (1,3 mg, 0,011 mmol) seguido de diisopropiletamina ("DIPEA") (160 μl , 0,92 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió tetrahidrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo (27,6 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/ H_2O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **A** (6,8 mg, 0,009 mmol, 8 %). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,73 (d, j = 6,0 Hz, 1 H), 8,48 (m, 1H), 8,24 (d, j = 7,5 Hz, 1 H), 7,84 (m, 3H), 7,67 (d, j = 8,1 Hz, 2H), 7,10-7,21 (m, 5 H), 4,95 (m, 1 H), 3,40-4,15 (m, 10 H), 3,54 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 5 H), 0,68 (s, 9H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 670,3$.

55 Ejemplo B

Se añadió TFA (1,0 ml) a una solución del Compuesto **6** (120,0 mg, 0,19 mmol) en DCM (3,0 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. En un matraz separado, una solución de ácido 3-hidroxi-2-metil benzoico (15 mg, 0,1 mmol) y EDC (39,9 mg, 0,21 mmol), HOBT (31,9 mg, 0,21 mmol) y 4-metilmorfolina (145 μl , 1,32 mmol) en DMF (2,6 ml) se agitó durante 45 minutos ("min"). El residuo del primer matraz se disolvió en DMF (2,4 ml) y se añadió al segundo matraz después del tiempo de agitación asignado. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 24 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/ H_2O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **B** en forma de un sólido de color blanco (30,9 mg,

0,040 mmol, 21 %). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8,73 (d, $j = 5,1$ Hz, 1 H), 8,48 (m, 1H), 8,22 (d, $j = 8,1$ Hz), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, $j = 8,4$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,10-7,20 (m, 5 H), 6,83 (m, 1H) 6,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J = 7,2$ Hz), 4,40 (m, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,84 (m, 1H), 3,68 (m, 1 H), 3,55 (s, 3H), 2,80-3,00 (m, 4 H), 1,80 (s, 3 H), 0,75 (s, 9 H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 668,2$.

5

Esquema 2

Reactivos y Condiciones: i. TEA, DCM

Compuesto 7a

10 Se añadió TEA ("triethylamina") (4,3 ml, 30,6 mmol) a una solución de (R)-(-)-Pantolactona (1,991 g, 15,3 mmol), adquirida en Aldrich, y bis(4-nitrofenil)carbonato en DCM (77 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó cuatro veces con una solución acuosa de NaOH (1 N), una vez con una solución saturada de NaHCO_3 , y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-30 % en hexano) para dar el Compuesto **7a** (3,83 g, 12,4 mmol, 81 %). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 310,9$.

15

Compuesto 7b

20 El Compuesto **7b** (1,080 g, 4,04 mmol, 41 %) se preparó a partir de (S)-(-)-alfa-hidroxi-gamma-butirolactona, adquirida en Aldrich, usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto **7a**.

20

Compuesto 7c

25 El Compuesto **7c** (715 mg, 2,68 mmol, 26 %) se preparó a partir de (R)-(+)-alfa-hidroxi-gamma-butirolactona, adquirida en Aldrich, usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto **7a**.

25

Compuesto 7d

30 El Compuesto **7d** se preparó a partir de 3-hidroxisulfolano (adquirido en Maybridge) usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto **7a**.

30

Ejemplo C

35 El Ejemplo C se preparó a partir del Compuesto **6** usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo **A**, excepto que se usó el Compuesto **7a** en lugar de tetrahidrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo. El producto formó un precipitado que se retiró por filtración y se secó al vacío para dar el Ejemplo C en forma de un sólido de color blanco (46,5 mg, 0,067 mmol, 50 %). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8,54 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 7,75-7,90 (m, 4 H), 7,50 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,05-7,25 (m, 5 H), 5,12 (s, 1H), 3,85-4,15 (m, 3 H), 3,78 (m, 1 H), 3,64 (s, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 2,75-3,05 (m, 4 H), 0,92 (d, $J = 4,5$ Hz, 6 H), 0,65 (s, 9 H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 690,2$.

40

Ejemplo D

45 El Ejemplo **D** (27,7 mg, 0,036 mmol, 29 %) se preparó a partir del Compuesto **6** usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo **A**, excepto que se usó el Compuesto **7b** en lugar de tetrahidrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8,72 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,42 (m, 1 H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz), 7,87 (m, 3 H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,10-7,30 (m, 5 H), 4,79 (m, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 4,05-4,25 (m, 3 H), 3,66 (s, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 2,85-3,55 (m, 8 H), 0,71 (s, 9 H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 662,2$, $(\text{M}+\text{Na})^+ = 684,3$.

45

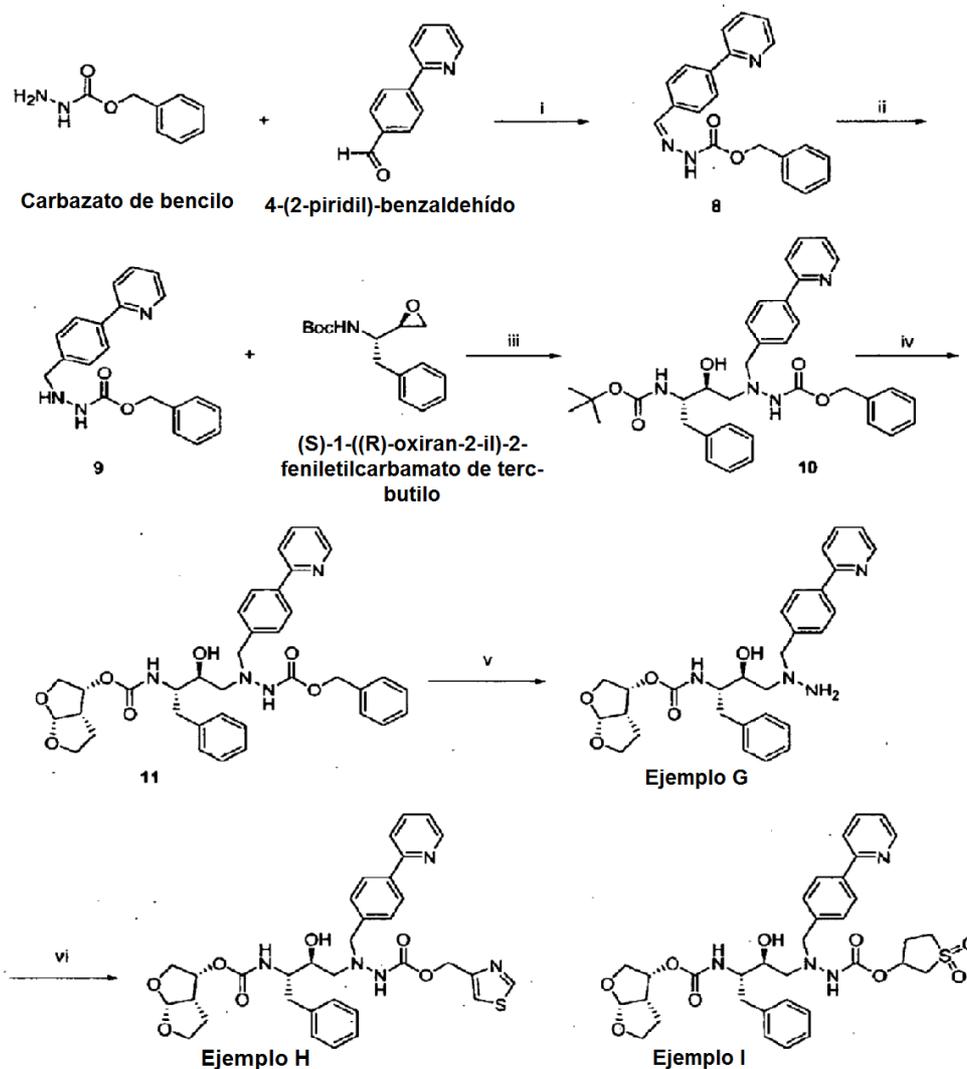
50

Ejemplo E

El Ejemplo E (36,4 mg, 0,047 mmol, 38 %) se preparó a partir del Compuesto 6 usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo A, excepto que se usó el Compuesto 7c en lugar de tetrahidrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,57 (m, 1 H), 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,10-7,30 (m, 5 H), 4,69 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,05-4,25 (m, 3 H), 3,65 (s, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 2,85-3,30 (m, 8 H), 0,71 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 662,2, (M+Na)⁺ = 684,2

10 Ejemplo F

El Ejemplo F (177,5 mg, 0,22 mmol, 65 %) se preparó a partir del Compuesto 6 usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo A, excepto que se usó el Compuesto 7d en lugar de tetrahidrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,71 (m, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 7,67-7,86 (m, 3 H), 7,60-7,65 (m, 2 H), 7,05-7,24 (m, 5 H), 5,17 (m, 1 H), 3,65-4,15 (m, 4 H), 3,63 (m, 1 H), 3,55 (m, 3 H), 2,70-3,35 (m, 8 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 0,70 (m, 9 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 696,2, (M+Na)⁺ = 718,2.

Preparación de los Ejemplos G y H**Esquema 3**

Reactivos y condiciones: i. i-PrOH, 80 °C; ii. a. NaCNBH₃, THP, p-TsOH; b. H₂O, THP, Na₂B₄O₇; iii. i-PrOH, 80 °C; iv. a. TFA, DCM; b. DMAP, DIPEA, (3R,3aS,6aR)-tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furan-3-il carbonato de 4-nitrofenilo, CH₃CN; v. Pd/C, H₂, Me OH, i-PrOH; vi. DMAP, DIPEA, tiazol-4-ilmetil carbonato de 4-nitrofenilo, CH₃CN

Compuesto 8

5 Se disolvieron carbazato de bencilo (17,3195 g, 104,2 mmol) y 4-(2-piridil)benzaldehído (20,047 g, 109,4 mmol) en isopropanol (315 ml) y se agitaron a 80 °C durante 16 h. El producto, es decir, el Compuesto 8, se retiró por precipitación de la solución mediante la adición de hielo, se filtró y se secó al vacío a 40 °C para dar un sólido (34,529 g, 104,2 mmol, 100 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 332,1.

Compuesto 9

10 Se disolvieron cianoborohidruro sódico (3,894 g, 62,0 mmol) y el Compuesto 8 (19,555 g, 59,0 mmol) en THF (100 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de ácido p-toluenosulfónico (11,449 g, 60,2 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a t.a. y se agitó durante 22 h antes de diluirse con H₂O y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, y después se concentraron. El residuo restante se disolvió en THF (200 ml) y H₂O (200 ml) seguido de la adición de Na₂B₄O₇ (43,840 g) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30-60 %/hexano) produjo el Compuesto 9 en forma de un sólido (16,975 g, 50,9 mmol, 86 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 334,1.

Compuesto 10

25 El Compuesto 9 (248,2 mg, 0,7 mmol) y (S)-1-((R)-oxiran-2-il)-2-feniletilcarbamato de terc-butilo adquirido en Kaneka Corporation (177,0 mg, 0,7 mmol) se disolvieron en isopropanol y se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 27 h antes de enfriarse a t.a. y se concentró. El sólido resultante se cristalizó en hexano y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-50 %/hexano) para dar el Compuesto 10 en forma de un sólido de color amarillo (18,815 g, 31,5 mmol, 68 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 597,1.

Compuesto 11

30 Se añadió TFA (27,0 ml) a una solución del Compuesto 10 (20,063 g, 27,6 mmol) en DCM (125 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h. Después, la solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (125 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (342 mg, 2,8 mmol) seguido de DIPEA (37,0 ml, 212 mmol) hasta que se alcanzó un pH de 9. Después, se añadió (3R,3aS,6aR)-tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furan-3-il carbonato de 4-nitrofenilo, preparado de acuerdo con Miller y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005,15, 3496-3500 (6,90 g, 27,6 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con H₂O, tres veces con NaOH (1 N), y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cristalización en acetato de etilo dio el Compuesto 11 en forma de un sólido (9,631 g, 54 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 653,1.

Ejemplo G

45 Se usó metanol (59 ml) a 60 °C para disolver el Compuesto 11 (526,3 mg, 0,8 mmol). Se añadió isopropanol (50 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a t.a. El matraz de reacción se purgó con gas hidrógeno tres veces después de la adición de paladio al 10 % sobre carbono (200 mg) y el matraz se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O) y produjo el Ejemplo G en forma de un sólido (14,2 mg, 0,09 mmol, 11 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,80-7,89 (m, 4 H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,05-7,205 (m, 5 H), 5,53 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,91 (m, 1 H), 3,55-3,95 (m, 8 H), 2,50-2,90 (m, 5 H), 1,46 (m, 2 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 519,1, (M+Na)⁺ = 541,2.

Ejemplo H

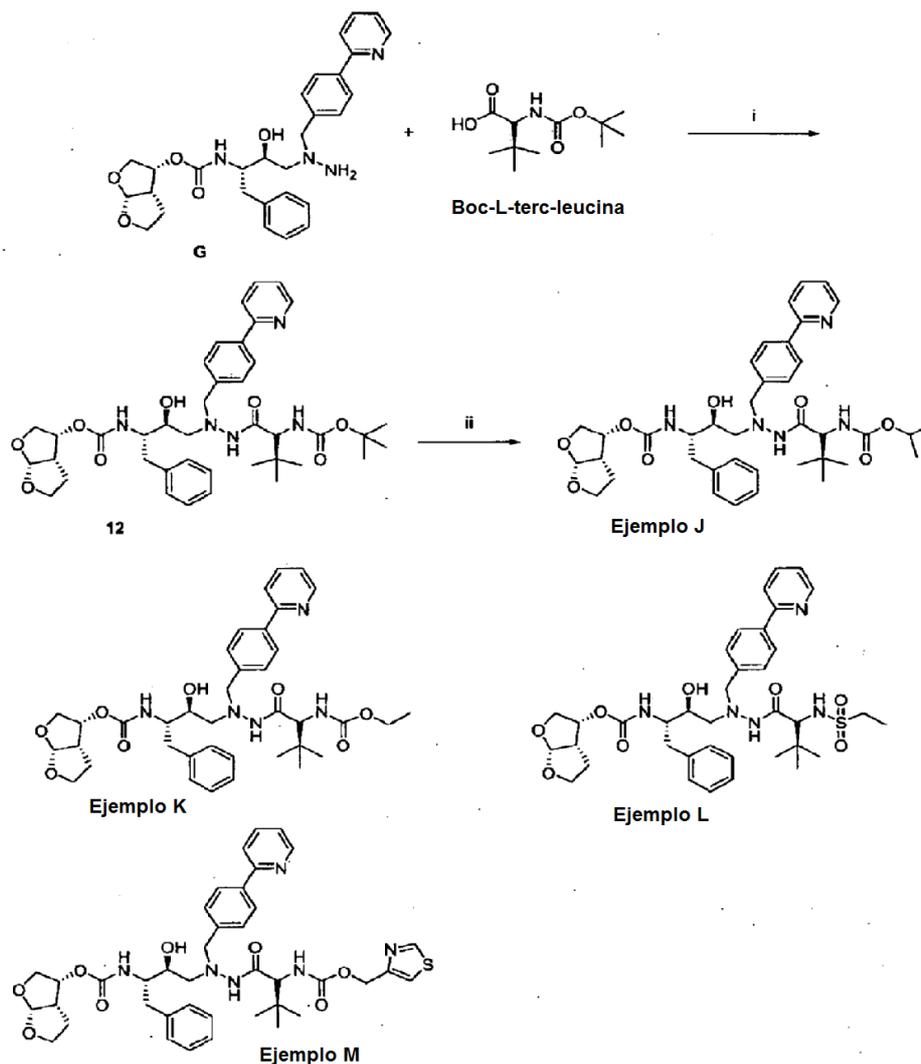
55 Se usó acetonitrilo anhidro (1,5 ml) para disolver el Ejemplo G (49,1 mg, 0,07 mmol) y después la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,9 mg, 0,007 mmol) seguido de DIPEA (42 µl, 0,24 mmol). Después, se añadió tiazol-4-ilmetil carbonato de 4-nitrofenilo, preparado de acuerdo con Kempf y col., en el documento EP486948A2 (28,4 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y después a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con H₂O, tres veces con NaOH (1 N), y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) produjo el Ejemplo H en forma de un sólido (12,2 mg, 0,02 mmol, 26 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,90 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,54 (m, 1 H), 8,31 (m, 1 H), 7,84-7,93 (m, 3 H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,10-7,35 (m, 6 H), 5,53 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,00 (m, 2 H), 3,55-3,90 (m, 5 H), 2,70-2,95 (m, 5 H), 1,40-1,60 (m, 2 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 660,1, (M+Na)⁺ = 682,3.

Ejemplo I

El Ejemplo I (15,2 mg, 0,02 mmol, 22 %) se preparó a partir del Ejemplo G usando un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo H, excepto que se usó el Compuesto 7d en lugar de tiazol-4-ilmetil carbonato de 4-nitrofenilo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,72 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,43 (m, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 7,81-7,92 (m, 3 H), 7,58-7,66 (m, 2 H), 7,12-7,24 (m, 5 H), 5,54 (m, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 3,63-4,08 (m, 8 H), 2,77-3,61 (m, 9 H), 2,15-2,35 (m, 2 H), 1,54 (m, 2 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 681,1, (M+Na)⁺ = 703,2.

Preparación de los Ejemplos J, K, L y M

Esquema 4



Reactivos y Condiciones: i. DMF, TPTU, NMM; ii. a. TFA, DCM; b. H₂O, cloroformato de isopropilo/tolueno, NaHCO₃

Compuesto 12

- 15 A una solución de Boc-L-terc-leucina, adquirida en Acros (360,6 mg, 1,56 mmol) en DMF (3 ml) a t.a. se le añadió TPTU (tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (463,1 mg, 1,56 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución del Ejemplo G (404,3 mg, 0,78 mmol) en DMF (4 ml) seguido de 4-metilmorfolina (0,26 ml, 2,34 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h, después se diluyó con H₂O y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O) produjo el Compuesto 12 en forma de un sólido (95,0 mg, 0,13 mmol, 17 %).
- 20 Espectro de masas: (M+H)⁺ = 732,2, (M+Na)⁺ = 754,3.

Ejemplo J

Se añadió TFA (0,1 ml) a una solución del Compuesto **12** (20 mg, 0,028 mmol) en DCM (1,0 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró seguido de la adición de H₂O (0,5 ml) y cloroformiato de isopropilo (35,7 µl, 0,0357 mmol) en tolueno. La solución de reacción se agitó vigorosamente mientras que se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que se alcanzó un pH de 8. La reacción se agitó a t.a. durante 2 h antes de diluirse con acetato de etilo y se lavó con salmuera y H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para producir el Ejemplo J en forma de un sólido (17,6 mg, 0,02 mmol, 77 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,73 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,47 (m, 1 H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,87 (m, 3 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,11-7,21 (m, 5 H), 5,53 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 3,61-4,09 (m, 10 H), 2,78-2,85 (m, 5 H), 1,47 (m, 2 H), 1,11-1,17 (m, 6 H), 0,69 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 718,3, (M+Na)⁺ = 740,3.

15 Ejemplo K

El Ejemplo K (11,5 mg, 0,014 mmol, 68 %) se preparó a partir del Compuesto **12** usando un procedimiento similar a los usados para preparar el Ejemplo J, excepto que se usó cloroformiato de etilo en lugar de cloroformiato de isopropilo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,26 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,84-7,91 (m, 3 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,11-7,21 (m, 5 H), 5,53 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 3,58-4,08 (m, 11 H), 2,78-2,89 (m, 5 H), 1,49 (m, 2 H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,70 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 704,3, (M+Na)⁺ = 726,3.

25 Ejemplo L

Se añadió TFA (0,1 ml) a una solución del Compuesto **12** (15,4 mg, 0,021 mmol) en DCM (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (1,0 ml). Se añadió DIPEA (38 µl, 0,22 mmol) seguido de cloruro de etanosulfonilo (3,0 µl, 0,032 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) y produjo el Ejemplo L en forma de un sólido (1,7 mg, 0,002 mmol, 10 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,70 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,36 (m, 1 H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,67-7,77 (m, 3 H), 7,12-7,21 (m, 5 H), 5,53 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 3,57-4,07 (m, 9 H), 3,36 (s, 1 H), 2,74-2,91 (m, 5 H), 1,49 (m, 2 H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,76 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 724,2.

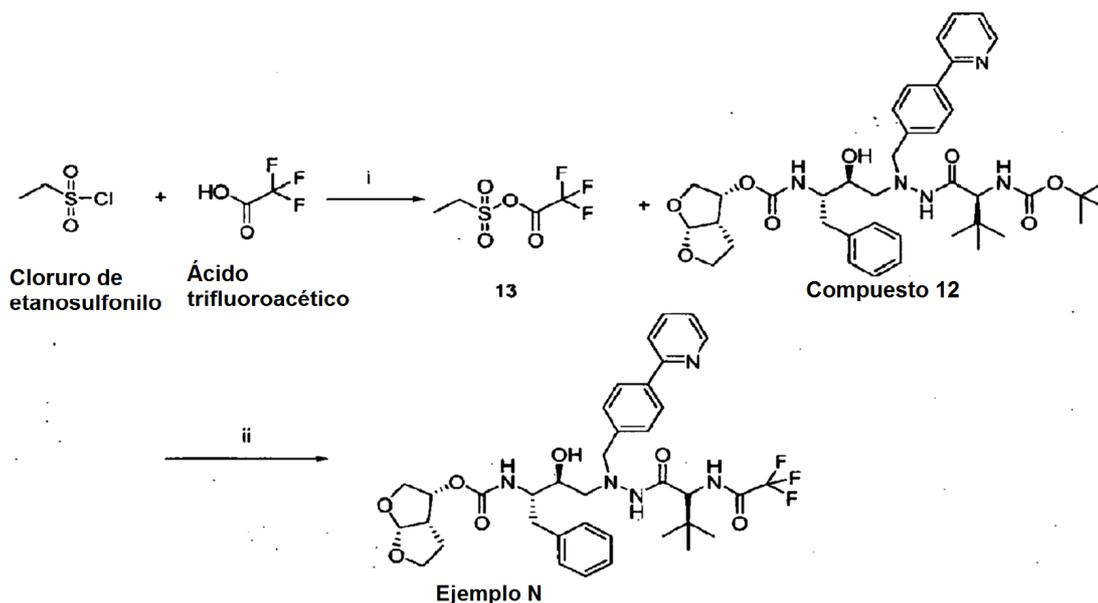
35 Ejemplo M

Se añadió TFA (0,1 ml) a una solución del Compuesto **12** (30,8 mg, 0,042 mmol) en DCM (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro y el matraz de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,5 mg, 0,005 mmol) seguido de DIPEA (66 µl, 0,38 mmol). Siguió la adición de tiazol-4-ilmetil carbonato de 4-nitrofenilo (6,90 g, 27,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 21 h a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con H₂O, tres veces con NaOH (1 N), y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) y produjo el Ejemplo M en forma de un sólido (19,2 mg, 0,02 mmol, 52 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,90 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,46 (m, 1 H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,85 (m, 3 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,12-7,20 (m, 5 H), 5,53 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,89 (m, 1 H), 3,63-4,84 (m, 9 H), 2,74-2,85 (m, 5 H), 1,48 (m, 2 H), 0,70 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 773,2.

50

Preparación del Ejemplo N

Esquema 5



Reactivos y Condiciones: i. a. TFA, DCM; ii. DIPEA, DCM, cloruro de etanosulfonilo;

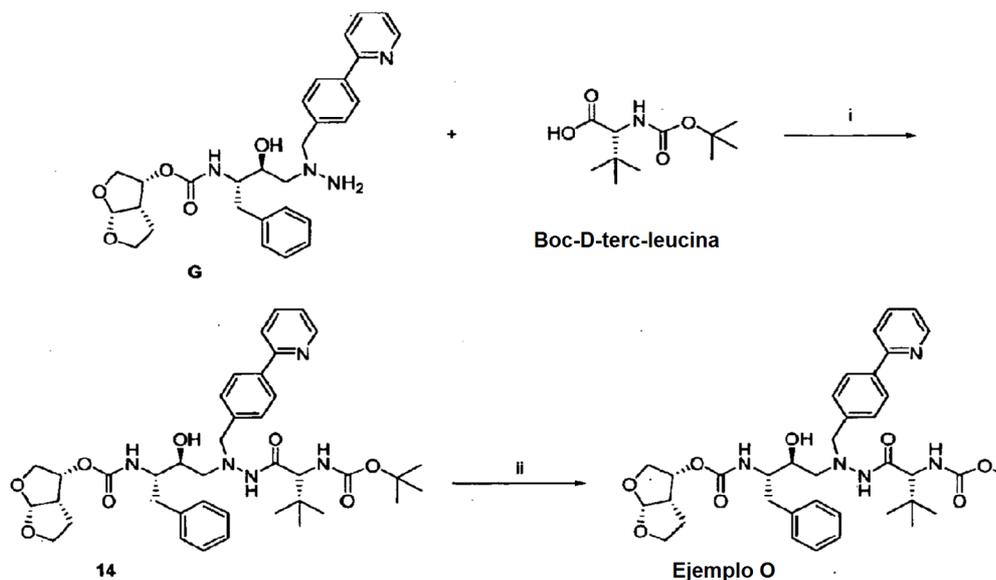
5 Ejemplo N

El Compuesto 13 generado *in situ* reaccionó con el Compuesto 12, y la reacción produjo el Ejemplo N en forma de un sólido (11,4 mg, 0,013 mmol, 64 %) después de la purificación por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/agua con TFA al 0,1 %). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,47 (m, 1 H), 8,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,87 (m, 3 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,13-7,21 (m, 5 H), 5,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,89 (m, 1 H), 3,59-4,84 (m, 9 H), 2,77-2,89 (m, 5 H), 1,50 (m, 2 H), 0,74 (s, 9 H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 728,2$, $(\text{M}+\text{Na})^+ = 750,3$.

Preparación del Ejemplo O

15

Esquema 6



Reactivos y Condiciones: i. EDC, HOBT, NMM, DMF; ii. a. TFA, DCM; b. H_2O , clorofornato de metilo/tolueno, NaHCO_3

Compuesto 14

5 A una solución de Boc-D-terc-leucina (121,7 mg, 0,526 mmol), adquirida en Bachem, en DMF (2 ml) a t.a. se le añadieron EDC (463,1 mg, 1,56 mmol) y HOBt (71,1 mg, 0,526 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución del Ejemplo G (210 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) después de la adición de 4-metilmorfolina ("NMM") (0,26 ml, 2,34 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 18 h, y después la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-10 %/DCM), y usando de nuevo cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-75 %/hexano) y produjo el Compuesto **14** en forma de un sólido (189,9 mg, 0,260 mmol, 64 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 732,2.

10

Ejemplo O

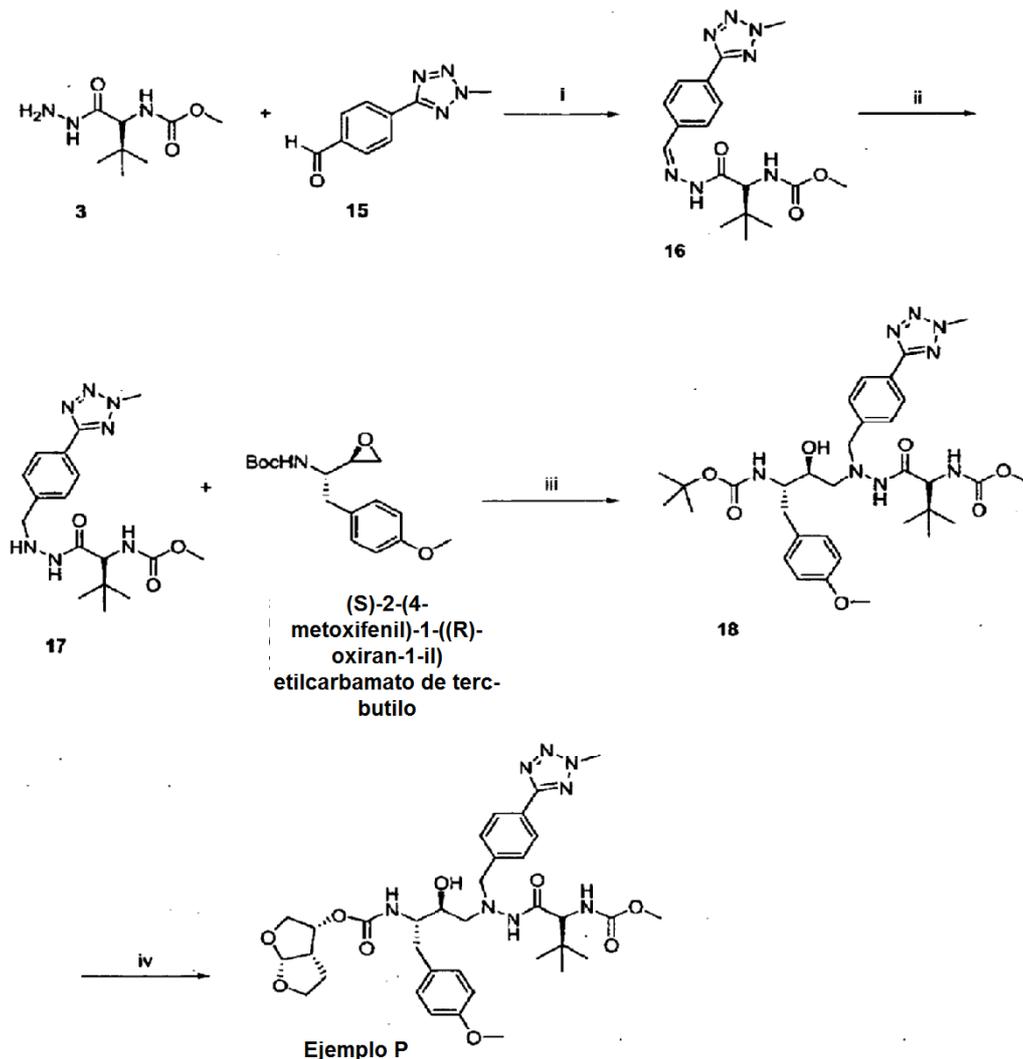
15 Se añadió TFA (0,1 ml) a una solución del Compuesto **14** (30,9 mg, 0,0295 mmol) en DCM (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró seguido de la adición de H₂O (0,5 ml) y cloroformato de metilo (2,9 µl, 0,038 mmol) en tolueno. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras que se añadió gota a gota NaHCO₃ acuoso saturado hasta que se alcanzó un pH 8. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h antes de diluirse con acetato de etilo y se lavó con salmuera y H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró antes de purificarse por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) y produjo el Ejemplo **O** en forma de un sólido (8,4 mg, 0,01 mmol, 35 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,81-7,88 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,12-7,21 (m, 5 H), 5,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 3,59-4,02 (m, 9 H), 3,44 (s, 3H), 2,75-2,92 (m, 5 H), 1,57 (m, 2 H), 0,72 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 690,2.

20

25

Preparación del Ejemplo P

Esquema 7



Reactivos y Condiciones: i. i-PrOH, 80 °C; ii. a. NaCNBH₃, THP, p-TsOH; b. H₂O, THP, Na₂B₄O₇; iii. i-PrOH, CH₃COOH, 80 °C; iv. a. TFA, DCM; b. DMAP, DIPFA, (3R,3aS,6aR) tetrahydro-2H-furo[2,3-b]furan-3-il carbonato de 4-nitrofenilo, CH₃CN

5 Compuesto 15

El Compuesto **15** se preparó usando el procedimiento descrito en Bold, G., y col. *New Aza-Dipeptide Analogues as Potent and Orally Absorbed VIH-1 Protease Inhibitors: Candidates for Clinical Development*. *J. Med Chem.* 1998, 41, 3387-3401.

10

Compuesto 16

Una suspensión del Compuesto **15** (1,320 g, 5,70 mmol) y el Compuesto **3** (1,141 g, 5,60 mmol) en isopropanol se calentó a 80 °C durante 18 h. El producto se precipitó mediante la adición de hielo, después se filtró y se secó al vacío a 50 °C. El Compuesto **16** se obtuvo en forma de un sólido (1,815 g, 33,3 mmol, 87 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 374,2.

15

Compuesto 17

La reducción del Compuesto **16** usando procedimientos similares a los que se usan para preparar el Compuesto **5** produjo el Compuesto **17** en forma de un sólido (1,105 g, 2,94 mmol, 61 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 376,0.

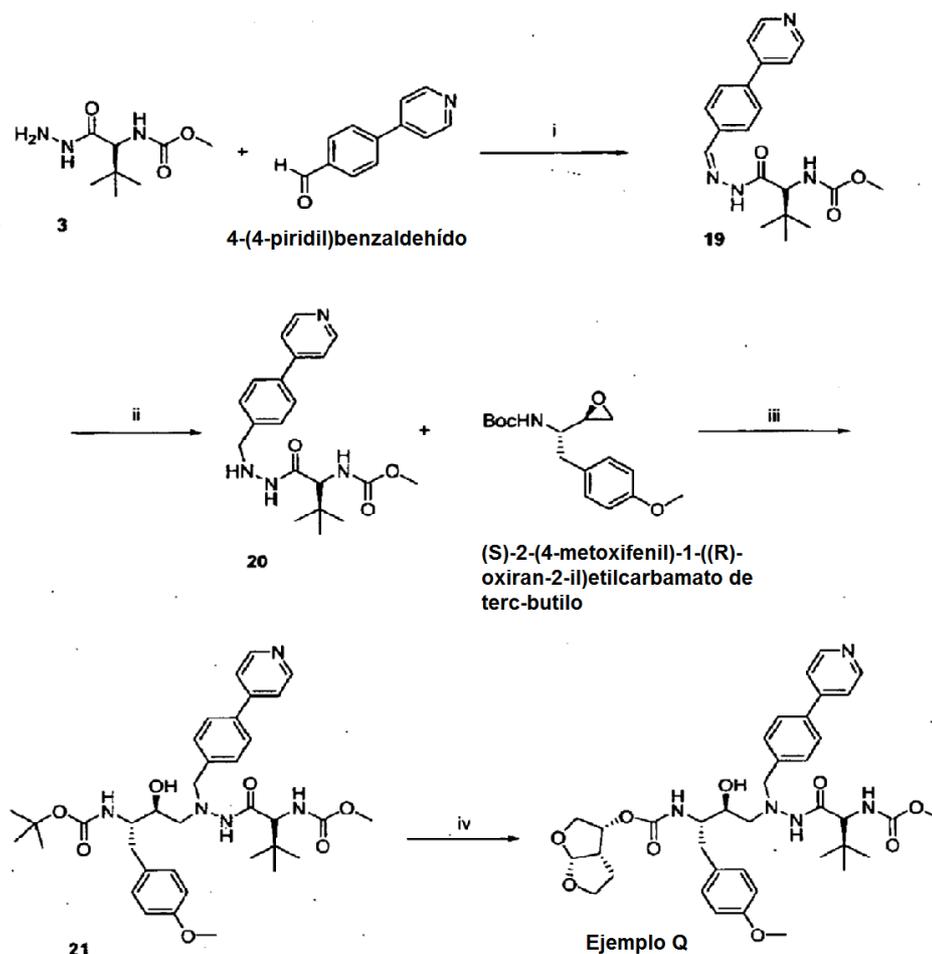
20

Compuesto 18

Se añadió ácido acético (11 μ l, 0,19 mmol) a una mezcla del Compuesto **17** (98,6 mg, 0,26 mmol) y (S)-2-(4-metoxifenil)-1-((R)-oxiran-2-il)etilcarbamato de terc-butilo (70,1 mg, 0,24 mmol) en isopropanol (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50-100 %/hexano) y produjo el Compuesto **18** en forma de un sólido (85,9 mg, 0,13 mmol, 49 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 669,0.

Ejemplo P

Se añadió TFA (0,15 ml) a una solución del Compuesto **18** (85,9 mg, 0,128 mmol) en DCM (1,0 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 h. La solución se concentró y se co-evaporó dos veces con DCM y cuatro veces con acetonitrilo. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (1,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (1,6 mg, 0,013 mmol) seguido de DIPEA (70 μ l, 0,401 mmol) hasta que se alcanzó un pH de 9. Se añadió el Compuesto **70** (32,1 mg, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 13 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó cuatro veces con H₂O, cuatro veces con NaOH (1 N), y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O) y produjo el Ejemplo **P** en forma de un sólido (29,0 mg, 0,04 mmol, 31 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,96 (d, J = 8,4, 2 H), 7,52 (d, J = 8,1, 2 H), 7,11 (d, J = 8,4, 2 H), 6,75 (d, J = 8-4, 2 H), 5,53 (d, J = 5,4, 1 H), 4,89 (m, 1 H), 4,36 (s, 3 H), 3,56-4,00 (m, 15 H), 2,71-2,86 (m, 5 H), 1,40-1,60 (m, 2 H), 0,67 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 725,1, (M+Na)⁺ = 747,2.

Preparación del Ejemplo Q**Esquema 8**

Reactivos y Condiciones: i. i-PrOH, 80 °C; ii. Pd(OH)₂, H₂, EtOH, CH₃COOH iii. i-PrOH, CH₃COOH, 80 °C; iv. a. TFA, DCM; b. DMAP, DIPEA, (3R,3aS,6aR)tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furan-3-il carbonato de 4-nitrofenilo, CH₃CN

Compuesto 19

5 El Compuesto 19 (734,3 mg, 2,0 mmol, 91 %) se preparó a partir de 4-(4-piridil)benzaldehído disponible en el mercado usando un procedimiento similar al descrito para preparar el Compuesto 16. Espectro de masas: (M+H)⁺ = 369,2.

Compuesto 20

10 Se añadió Pd(OH)₂ (146,8 mg) a una solución del Compuesto 19 (734,3 mg, 2,0 mmol) en etanol (20 ml) y ácido acético (0,23 ml, 4,0 mmol). El matraz de reacción se purgó con hidrógeno y la reacción se agitó durante 2 h a t.a. en una atmósfera de hidrógeno. La eliminación del catalizador por filtración y purificación sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-100 %/hexano) proporcionó el Compuesto 20 (472,7 mg, 1,1 mmol, 64 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 371,2.

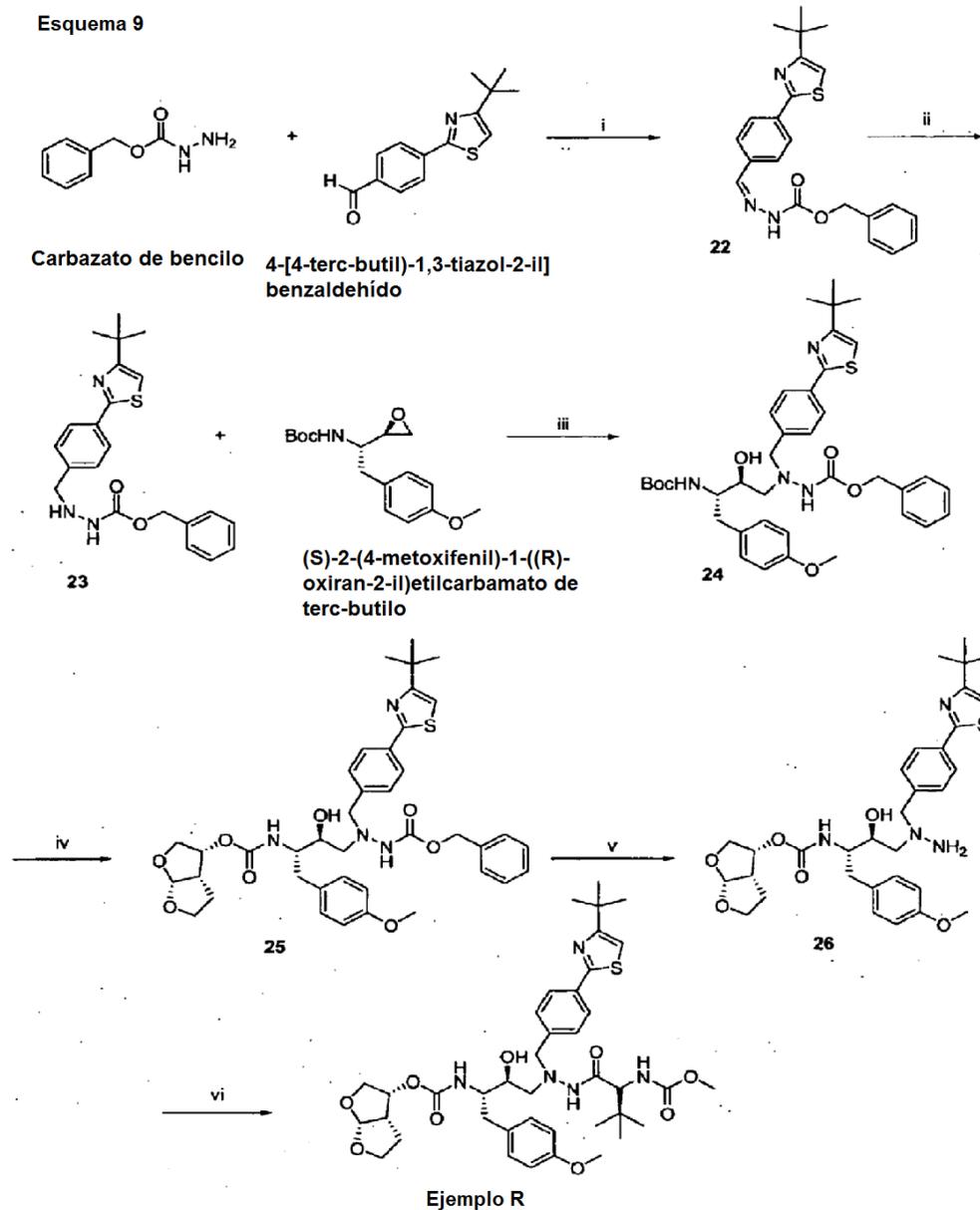
Compuesto 21

15 El Compuesto 21 (102,1 mg, 0,15 mmol, 14 %) se preparó a partir del Compuesto 20 usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto 18. Espectro de masas: (M+H)⁺ = 664,2.

Ejemplo Q

25 El Ejemplo Q se preparó a partir del Compuesto 21 usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo P. La purificación adicional del residuo en bruto por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) produjo el Ejemplo Q en forma de un sólido (68,5 mg, 0,08 mmol, 55 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,76 (d, J = 6,9, 2 H), 8,27 (d, J = 6,9, 2 H), 7,87 (d, J = 8,4, 2 H), 7,65 (d, J = 8,1, 2 H), 7,11 (d, J = 8,4, 2 H), 6,75 (d, J = 8,4, 2 H), 5,55 (d, J = 5,4, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 3,55-4,06 (m, 15 H), 2,70-2,84 (m, 5 H), 1,53 (m, 2 H), 0,68 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 720,3.

Preparación del Ejemplo R



Reactivos y condiciones: i. i-PrOH, 80 °C; ii. a. NaCNBH₃, THP, p-TsOH; b. H₂O, THP, NaB₄O₇; iii. i-PrOH, CH₃COOH, 80 °C; iv. a. TFA, DCM; b. DMAP, DIPEA, (3R,3aS,6aR)-tetrahydro-2H-furo[2,3-b]furan-3-il carbonato de 4-nitrofenilo, CH₃CN; v. Me₂/TFA, DCM; vi. Compuesto 1, EDC, HOBT, NMM, DMF

5 Compuesto 22

Se suspendieron carbazato de bencilo (1,475 g, 8,88 mmol) y 4-[4-(*tert*-butil)-1,3-tiazol-2-il]benzaldehído (2,175 g, 8,88 mmol) en isopropanol (27,0 ml) y se calentó a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a t.a. y el precipitado que se formó se retiró por filtración y se secó al vacío a 40 °C para dar el Compuesto **22** en forma de un sólido de color blanco (3,467 g, 8,81 mmol, 99 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 394,2.

Compuesto 23

La reducción del Compuesto **22** usando un procedimiento similar al usado para preparar el Compuesto **5** produjo el Compuesto **23** en forma de un sólido (2,608 g, 6,59 mmol, 75 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 396,1.

Compuesto 24

El Compuesto **24** (189,6 mg, 0,28 mmol, 80 %) se preparó a partir del Compuesto **23** usando un procedimiento similar al usado para preparar el Compuesto **18**. Espectro de masas: $(M+Na)^+ = 711,1$.

Compuesto 25

El Compuesto **25** se preparó a partir del Compuesto **24** usando un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo P. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-70 %/hexano) proporcionando el Compuesto **25** en forma de un sólido (86,5 mg, 0,12 mmol, 56 %). Espectro de masas: $(M+H)^+ = 745,1$.

Compuesto 26

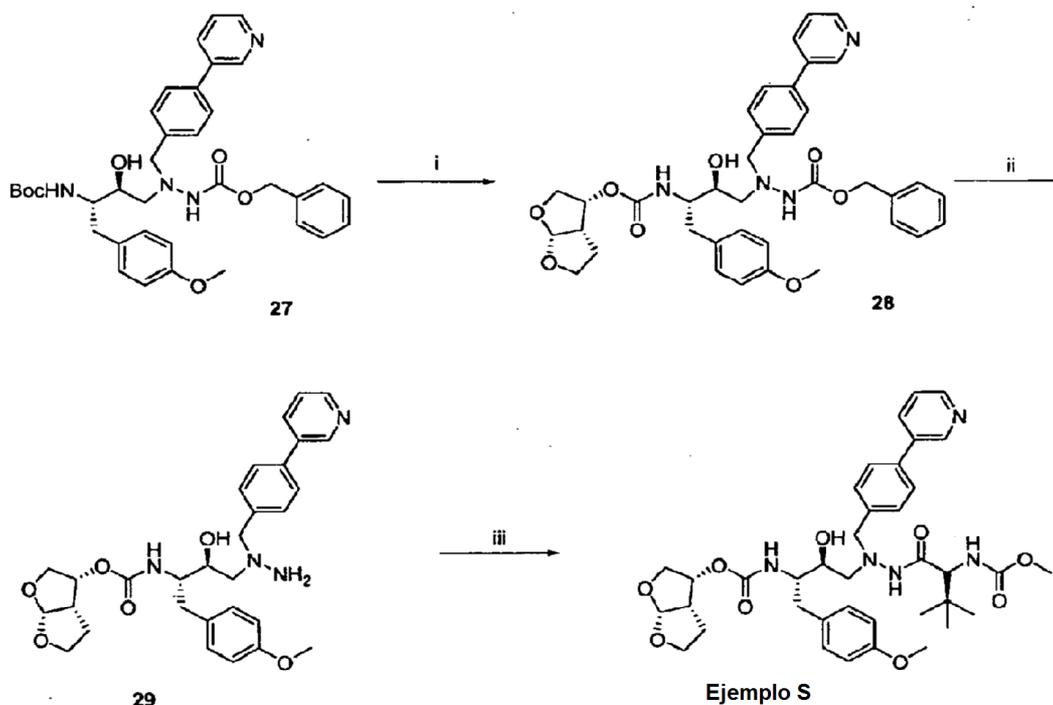
Se usó DCM (1,6 ml) para disolver el Compuesto **25** y se añadió una solución de sulfuro de metilo en TFA (1:4). La reacción se agitó a t.a. durante 12 h y después la reacción se concentró. La reacción se repartió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el Compuesto **26** (67,2 mg, 0,11 mmol, 100 %) sin purificación adicional. Espectro de masas: $(M+H)^+ = 611,2$.

Ejemplo R

Una solución de EDC (27,4 mg, 0,14 mmol), HOBT (19,3 mg, 0,14 mmol), y el Compuesto **1** (27,1 mg, 0,14 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó durante 45 minutos antes de añadirse 4-metilmorfolina (41 μ l, 0,37 mmol) y el Compuesto **26** (67,2 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h antes de concentrar la reacción. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/ H_2O) y produjo el Ejemplo R en forma de un sólido de color blanco (22,4 mg, 0,02 mmol, 26 %). 1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,81 (d, J = 8,4, 2 H), 7,45 (d, J = 8,1, 2 H), 7,09 (m, 3 H), 6,75 (d, J = 8,4, 2 H), 5,53 (d, J = 5,4, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 3,55-3,94 (m, 15 H), 2,70-2,85 (m, 5 H), 1,05-1,60 (m, 11 H), 0,70 (s, 9 H). Espectro de masas: $(M+H)^+ = 782,2$, $(M+Na)^+ = 804,3$.

Preparación del Ejemplo S

Esquema 10



Reactivos y condiciones: i. a. TFA, DCM; b. DMAP, DIPEA, (3R,3aS,6aR)-tetrahidro-2H-furo[2, 3-b]furan-3-il carbonato de 4-nitrofenilo, CH_3CN ; ii. Me_2 /TFA, DCM; iii. Compuesto 1, EDC, HOBT, NMM, DMF

Compuesto 27

El Compuesto **27** se preparó a partir de 4-(3-piridil)benzaldehído disponible en el mercado usando un procedimiento similar al usado para preparar el Compuesto **24**.

5

Compuesto 28

El Compuesto **28** se preparó a partir del Compuesto **27** usando un método similar al usado para preparar el Compuesto **25**, y produjo el Compuesto **28** en forma de un sólido (61,2 mg, 0,09 mmol, 77 %). Espectro de masas: $(M+H)^+ = 683,1$.

10

Compuesto 29

El Compuesto **29** se preparó a partir del Compuesto **28** usando un método similar al usado para preparar el Compuesto **26**, y produjo el Compuesto **29** (48,9 mg, 0,09 mmol, 100 %). Espectro de masas: $(M+H)^+ = 549,2$.

15

Ejemplo S

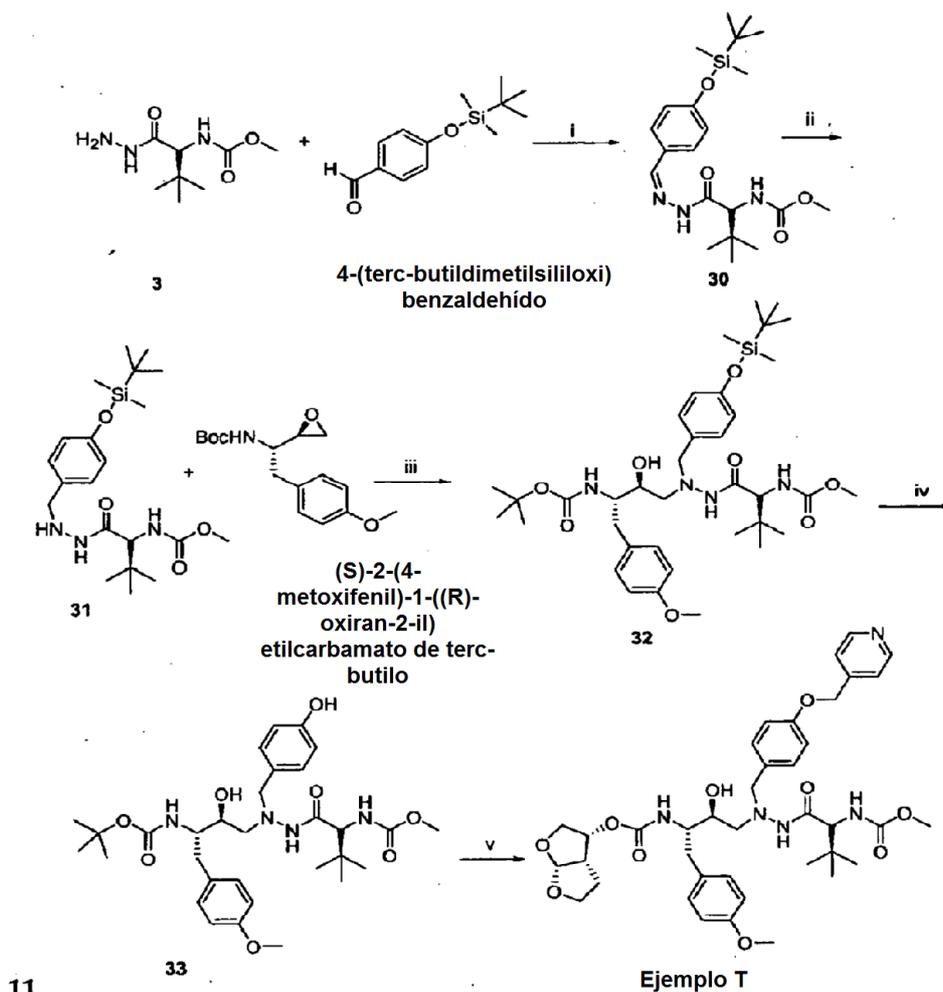
El Ejemplo **S** (sólido de color blanco, 12,0 mg, 0,017 mmol, 19 %) se preparó a partir del Compuesto **29** usando un método similar al usado para preparar el Ejemplo **R**. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,74 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 4,8$, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,45-7,60 (m, 5H), 7,14 (d, $J = 8,4$, 2H), 6,75 (d, $J = 9,0$, 2H), 5,55 (d, $J = 5,4$, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,55-4,01 (m, 15H), 2,69-2,90 (m, 5H), 1,50 (m, 2H), 0,67 (s, 9H). Espectro de masas: $(M+H)^+ = 720,1$.

20

Preparación de los Ejemplos T, U, V

25

Esquema 11



11

Ejemplo T

(3R,3aS,6aR)-tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furan-3-il carbonato de 4-nitrofenilo (28,5 mg, 0,096 mmol), preparado de acuerdo con Miller y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3946-3500, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O (3 x), una solución de NaOH (1 N, 3 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 75-100 %/hexano) y después por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O) para dar el Ejemplo T en forma de un sólido de color blanco (13,4 mg, 0,018 mmol, 19 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,47(d, J = 6,0, 2H), 7,46 (d, J = 3,0, 2H), 7,28 (d, J = 8,7, 2H), 7,09 (d, J = 8,7, 2H), 6,88 (d, J = 8,7, 2H), 6,75 (d, J = 8,4, 2H), 5,55 (d, J = 5,4, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 3,58-3,89 (m, 15H), 2,67-2,81 (m, 5H), 1,46-1,58 (m, 2H), 0,67 (s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 750,3, (M+Na)⁺ = 772,4.

Ejemplo U

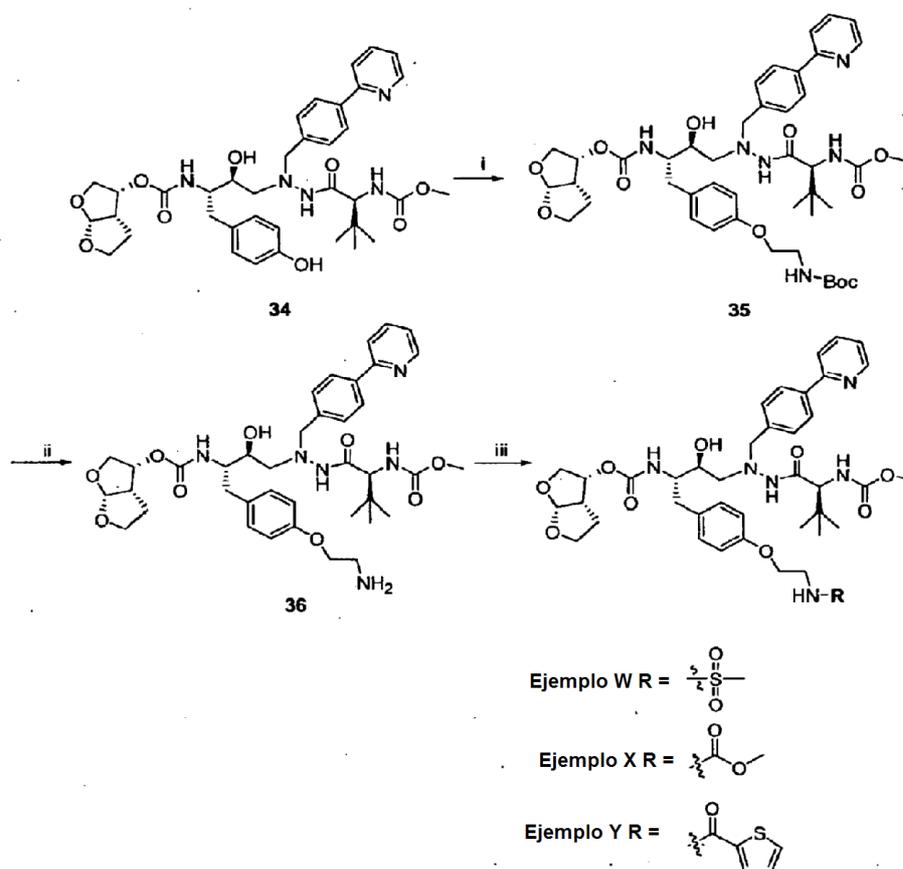
El Ejemplo U se preparó a partir del Compuesto 33 usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo T, excepto que se usó 2-piridilcarbinol en lugar de 4-piridilcarbinol. Compuesto U (16,7 mg, 0,022 mmol, 17 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,49(d, J = 4,8, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,1, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,4, 2H), 6,88 (d, J = 8,7, 2H), 6,75 (d, J = 8,4, 2H), 5,55 (d, J = 5,4, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 3,58-3,89 (m, 15H), 2,67-2,81 (m, 5H), 1,46-1,58 (m, 2H), 0,67 (s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 750,3, (M+Na)⁺ = 772,4.

Ejemplo V

El Ejemplo U se preparó a partir del Compuesto 33 usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo T, excepto que se usó 3-furanametanol en lugar de 4-piridilcarbinol. Ejemplo V (13,9 mg, 0,019 mmol, 11 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,3, 2H), 7,07 (d, J = 8,4, 2H), 6,84 (d, J = 8,7, 2H), 6,74 (d, J = 8,4, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,62 (d, J = 5,1, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,54-3,96 (m, 15H), 2,79-2,90 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 1,57-1,63 (m, 2H), 0,70 (s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 739,2, (M+Na)⁺ = 761,4.

Preparación de los Ejemplos W, X, Y

Esquema 12



Reactivos y condiciones: i. PPh₃, azodicarboxilato de di-terc-butilo, DCM, éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico; ii. TFA, DCM; iii. DCM, DEE A, 0 °C, cloruro de ácido

Compuesto 35

5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (44 mg, 2,0 equiv.) al Compuesto **34** (67,8 mg, 0,096 mmol, 1,0 equiv.), éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (30 µl, 2,0 equiv.) y trifenilfosfano (50 mg, 2,0 equiv.) en 1,2 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La finalización de la reacción se controló por TLC (gel de sílice, MeOH al 5 %/DCM). La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc al 40-100 %/hexano, a MeOH al 2-10 %/DCM) para dar el Compuesto **35** en forma de una espuma de color blanco (59 mg, 0,069 mmol, 72 %). LC-MS del compuesto muestra 871,4 (M+Na)⁺.

10

Compuesto 36

15 Se añadió una solución al 20 % de TFA/DCM (4 ml) al Compuesto **35** en un matraz de fondo redondo de 25 ml a 0 °C. La reacción se completó después de la agitación a 0 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo usando EtOAc (3 x)/NaHCO₃ saturado. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el Compuesto **36** en forma de un aceite incoloro (46 mg, 88 %).

Ejemplo W

20 Se añadió DIEA (9 µl, 0,05 mmol, 1,5 equiv.) al Compuesto **36** (25 mg, 0,0334 mmol, 1,0 equiv.) en 0,5 ml de DCM. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,1 µl, 1,2 equiv.) a 0 °C. La reacción se completó después de la agitación a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, TFA al 0,05 % en MeCN/TFA al 0,05 % en agua) para dar el Ejemplo **W** en forma de un sólido de color blanco (14,3 mg, 52 %). El análisis por LC-MS muestra 827,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,92(s, 1 H), 7,96 (d, 2 H), 7,68(m, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 7,10 (d, 2 H), 6,88 (d, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 5,68 (d, 1 H), 5,42 (m, 2 H), 5,08 (m, 1 H), 3,44 - 4,16 (m, 14 H), 2,84 (m, 7 H), 2,52 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 0,65 (s, 9 H).

25

Ejemplo X

30 El Ejemplo **X** se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo **W**, excepto que se usó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo, para dar el Ejemplo **X** en forma de un polvo de color blanco (2,8 mg, 23 %). El análisis por LC-MS muestra 829,4 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,22(d, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,12(d, 1 H), 7,90 (d, 2 H), 7,65 (m, 3 H), 7,15 (d, 2 H), 6,80 (d, 2 H), 5,58 (d, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 3,32 - 4,40 (m, 19 H), 2,80 (m, 5 H), 1,50 (m, 2 H), 0,65 (s, 9 H).

35

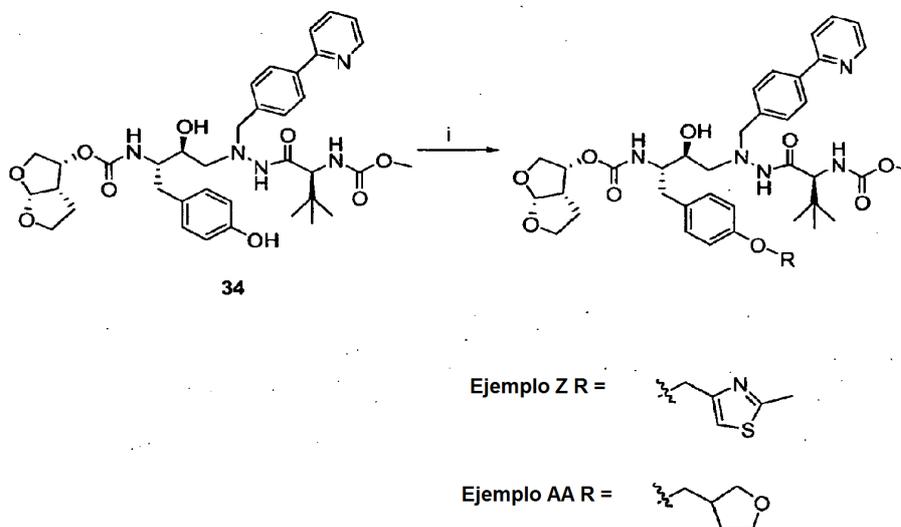
Ejemplo Y

40 El Ejemplo **Y** se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo **W**, excepto que se usó cloruro de tiofeno-2-carbonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-10 %/DCM) para dar el Ejemplo **Y** en forma de un polvo de color blanco (13 mg, 45 %). El análisis por LC-MS muestra 859,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,82 (s, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 7,58 (m, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,25 (m, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,03 (m, 1 H), 6,80 (d, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,38 (m, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 3,44 - 4,16 (m, 14 H), 2,84 (m, 4 H), 2,52 (m, 1 H), 1,70 (m, 2 H), 0,65 (s, 9 H).

45

Preparación de los Ejemplos Z y AA

Esquema 13



RReactivos y condiciones: i. PPh₃, azodicarboxilato de di-terc-butilo, DCM, alcohol

5 Ejemplo Z

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (28 mg, 4,0 equiv.) al Compuesto **34** (21,4 mg, 0,03 mmol, 1,0 equiv.), (2-metil-tiazol-4-il)-metanol (7,8 mg, 2,0 equiv.) y trifetilfosfano (31,5 mg, 4,0 equiv.), en diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40-100 %/hexano, a MeOH al 2-10 %/DCM) para dar el Ejemplo **Z** en forma de un sólido de color blanco (5,4 mg, 0,069 mmol, 22 %). El análisis por LC-MS del compuesto muestra 839,3 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (d, 1 H), 8,0 (d, 2 H), 7,88 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 6,86 (d, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,38 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 3,58 - 4,16 (m, 11 H), 2,84 (m, 3 H), 2,70 (m, 4 H), 1,70 (m, 2 H), 0,72 (s, 9 H).

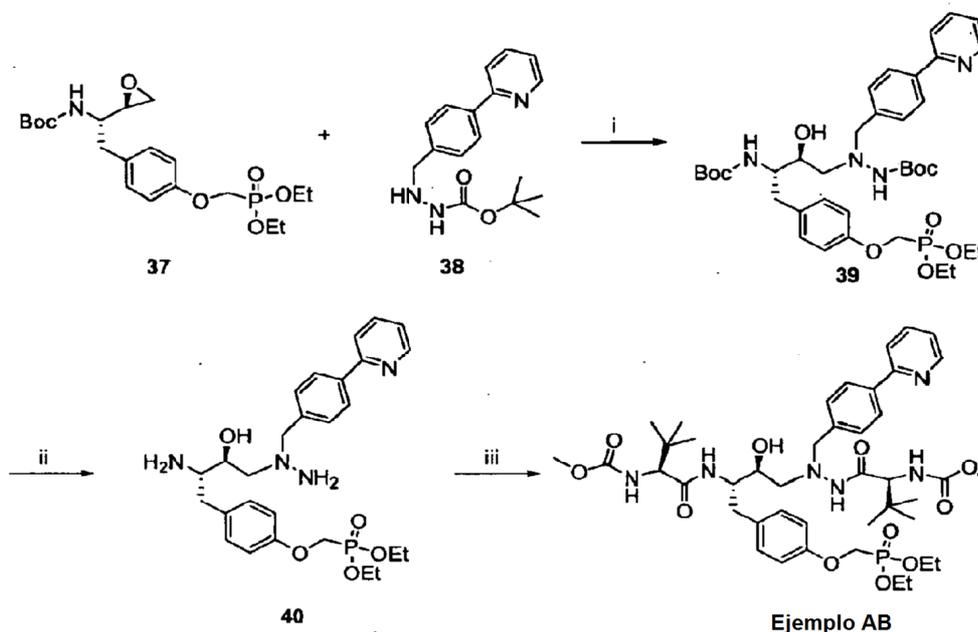
Ejemplo AA

El Ejemplo **AA** se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo **Z**, usando el Compuesto **34** (10,6 mg, 0,015 mmol, 1,0 equiv.) y (tetrahidro-furan-3-il)-metanol (3,1 mg, 2,0 equiv.) para dar el Ejemplo **AA** en forma de un sólido de color blanco (5,8 mg, 0,007 mmol, 49 %). El análisis por LC-MS del compuesto muestra 790,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (d, 1 H), 8,0 (d, 2 H), 7,88 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 6,80 (d, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,30 (m, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 3,58 - 4,16 (m, 15 H), 2,84 (m, 4 H), 2,70 (m, 2 H), 2,40 (m, 1 H), 2,07 (m, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 0,72 (s, 9 H).

25

Preparación del Ejemplo AB

Esquema 14



Reactivos y condiciones: i. IPA, 80 °C; ii. TFA, DCM; iii. TPTU, DCM, DIEA, Compuesto 1

5 Compuesto 39

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió isopropanol (6 ml) a una mezcla del Compuesto 37 (690 mg, 1,61 mmol, 1,0 equiv.) y el Compuesto 38 (481 mg, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40-100 %/hexano) para dar el Compuesto 39 en forma de un sólido de color blanco (916 mg, 78 %). El análisis por LC-MS muestra 729,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

Se añadió TFA (3,0 ml) al Compuesto 39 (916 mg, 1,25 mmol.) en 6 ml de DCM anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se extrajo usando EtOAc (3 x)/solución saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el Ejemplo 40 en forma de un aceite incoloro (600 mg, 90 %). El análisis por LC-MS muestra 529,1 (M+H)⁺.

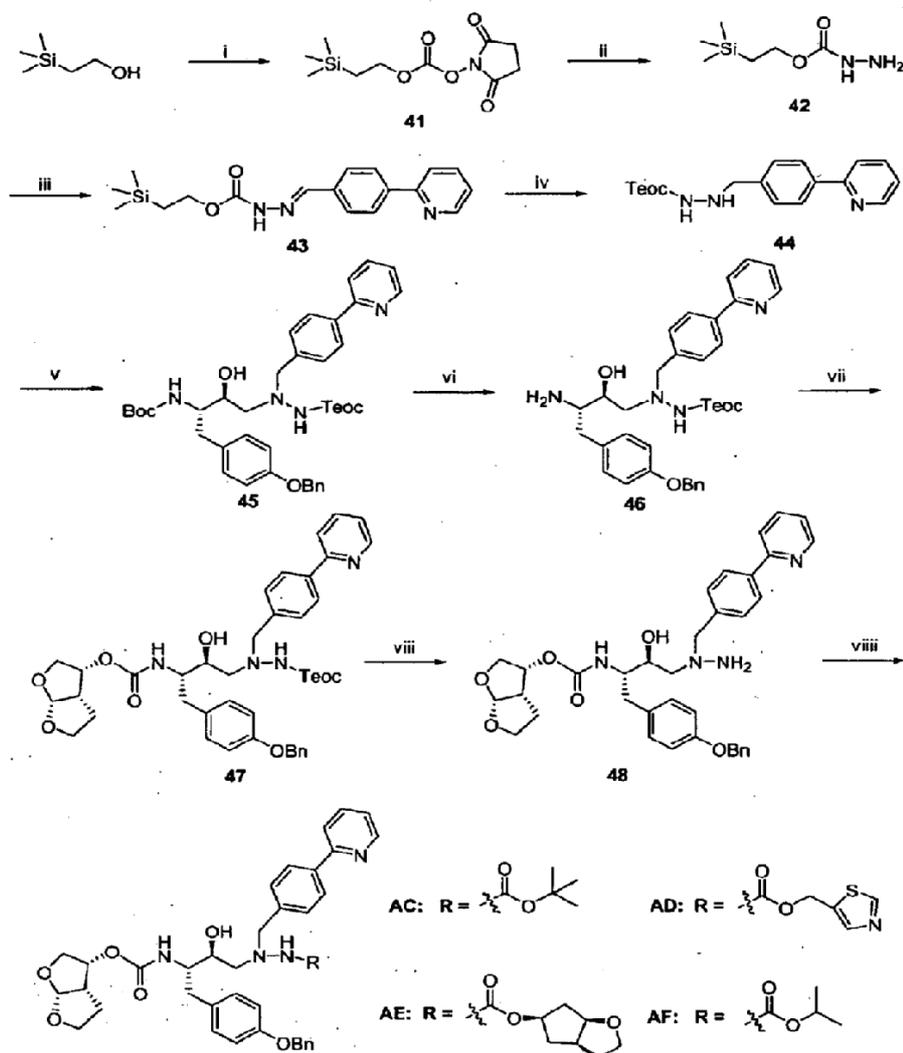
Ejemplo AB

Se añadió TPTU (1,01 g, 3,4 mmol, 3,0 equiv.) al Compuesto 1 (preparado siguiendo el procedimiento de Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41, 3399) (644 mg, 3,0 equiv.) en 6 ml de DCM a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió DIEA (1,19 ml, 3,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una solución del Compuesto 40 (600 mg, 1,135 mmol, 1,0 equiv.) en 5 ml de DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se extrajo usando DCM (3 x)/solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 4-8 %/DCM) para dar un sólido de color blanco (557 mg, 56 %). El análisis por LC-MS muestra 871,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,78(d, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 7,78(m, 2 H), 7,42 (d, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 7,18 (d, 2 H), 6,80 (d, 2 H), 6,50 (d, 1 H), 5,52 (d, 1 H), 5,38 (d, 1 H), 4,20 (m, 6 H), 4,00 (m, 2 H), 3,80 (m, 1 H), 3,60 (m, 7 H), 2,84 (m, 3 H), 2,56 (m, 1 H), 1,35 (dd, 6 H), 0,82 (s, 9 H), 0,78 (s, 9 H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 19,543.

35

Preparación de los Ejemplos AC, AD, AE y AF

Esquema 15



Reactivos y condiciones: i. Carbonato de di-succinimidilo, MeCN, TEA; ii. hidrazina, THF, 0 °C; iii. 4-piridin-2-il-benzaldehído, EtOH; iv. a. cianoborohidruro sódico, THF, ácido tolueno-4-sulfónico; b. NaOH 1 N, THF, MeOH; v. IPA, epóxido, 65 °C; vi. HCl 1 N, 0 °C; vii. MeCN, DIEA, DMAP, Compuesto 70; viii. TFA, DCM, 0 °C; viii a (para AC). DMP, TEA, dicarbonato de di-terc-butilo; b (para AD y AE). MeCN, DIEA, DMAP, carbonato; c (para AF). DCM, DIEA, cloruro de ácido

5 Compuesto 41

Se añadió TEA (21,9 ml, 155,6 mmol, 3,0 equiv.) a 2-trimetilsilanil-etanol (7,4 ml, 51,88 mmol, 1,0 equiv.) en 260 ml de MeCN, seguido de carbonato de di-succinimidilo (20 g, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se concentró después de secarse sobre Na₂SO₄. Se añadió éter (100 ml) al residuo para formar un precipitado. El precipitado se filtró y se secó para dar el Compuesto 41 en forma de un sólido de color blanco (11,1 g, 84 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,42 (t, 3 H), 2,82 (s, 4 H), 1,16 (t, 2 H), 0,1 (s, 9 H).

15 Compuesto 42

Se añadió hidrazina monohidrato (5,73 ml, 115,6 mmol, 5,0 equiv.) al Compuesto 41 (6 g, 23,13 mmol, 1,0 equiv.) en 50 ml de THF a 0 °C. Se formó un precipitado. La reacción se controló por ¹H RMN. La reacción se completó después de 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ saturado (1 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se concentró y se secó sobre Na₂SO₄ para dar el Compuesto 42 en forma de un sólido de color blanco (3,23 g, 79 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,84(a, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 1,00 (t, 2 H), 0,1 (s, 9 H).

Compuesto 43

Se disolvió 4-piridin-2-il-benzaldehído (3,35 g, 18,3 mmol, 1,0 equiv.) al Compuesto **42** (3,23 g, 18,3 mmol, 1,0 equiv.) en 30 ml de EtOH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ saturado (2 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se concentró después de secarse sobre Na₂SO₄. El residuo se recrystalizó (hexano/EtOAc) para dar el Compuesto **43** en forma de un sólido de color blanco (5,13 g, 82 %). El análisis por LC-MS muestra 342,1 (M+H)⁺.

Compuesto 44

Se añadió cianoborohidruro sódico (990 mg, 15,75 mmol, 1,05 equiv.) al Compuesto **43** (5,13 g, 15,0 mmol, 1,0 equiv.) en 30 ml de THF a temperatura ambiente seguido de ácido tolueno-4-sulfónico monohidrato (2,85 g, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió una mezcla de THF (20 ml) y MeOH (4 ml). A la suspensión anterior se le añadió gota a gota NaOH 1 N (82 ml, 5,5 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo usando EtOAc/salmuera (2 x). La capa orgánica se concentró y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-60 %/hexano) para dar el Compuesto **44** en forma de un sólido de color blanco (4,4 g, 86 %). El análisis por LC-MS muestra 343,9 (M+H)⁺.

Compuesto 45

Se añadió isopropanol (15 ml) al Compuesto **44** (1,96 g, 5,72 mmol, 1,0 equiv.) y el epóxido (éster terc-butílico del ácido [2-(4-benciloxi-fenil)-1-oxiranil-etil]-carbámico, adquirido en Acme Bioscience) (2,11 g, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-60 %/hexano) para dar el Compuesto **45** en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 47 %). El análisis por LC-MS muestra 735,2 (M+Na)⁺.

Compuesto 46

Se añadió HCl 1 N en MeCN (acetonitrilo); 24 ml, exceso) al Compuesto **45** (360 mg, 0,505 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo 22 ml de una solución 1 N de NaOH a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-10 %/DCM) para dar el Compuesto **46** en forma de un sólido de color blanco (285 mg, 92 %). El análisis por LC-MS muestra 635,2 (M+Na)⁺.

Compuesto 47

Se añadió DIEA (162 ul, 0,93 mmol, 2,0 equiv.) al Compuesto **46** (285 mg, 0,465 mmol, 1,0 equiv.) en 10 ml de MeCN a 0 °C seguido de bis-furano carbonato (hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-il éster 4-nitro-fenil éster del ácido carbónico, preparado de acuerdo con Miller y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, **15**, 3496-3500) (144 mg, 1,05 equiv.) y DMAP (11,5 mg, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ saturado (3 x). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-80 %/hexano) para dar el Compuesto **47** en forma de un sólido de color blanco (276 mg, 77 %). El análisis por LC-MS muestra 791,2 (M+Na)⁺.

Compuesto 48

Se añadió TFA (3 ml) al Compuesto **47** (268 mg, 0,37 mmol) en 10 ml de DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ saturado (2 x). La capa orgánica se concentró para dar el Compuesto **48** en forma del sólido de color blanco (211 mg, 89 %). El análisis por LC-MS muestra 625,2 (M+H)⁺.

Ejemplo AC

Se añadió TEA (14 ul, 0,10 mmol, 2,0 equiv.) al Compuesto **48** (32 mg, 0,05 mmol) en 0,2 ml de DMF a temperatura ambiente seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (17 mg, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ saturado (2 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-10 %/DCM) para dar el Ejemplo **AC** en forma de un sólido de color blanco (9,6 mg, 89 %). El análisis por LC-MS muestra 725,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, 1 H), 8,0 (d, 2 H), 7,78 (m, 2 H), 7,40 (m, 7 H), 7,24 (m, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 5,62 (d, 1 H), 5,36 (a, 2 H), 5,02 (m, 4 H), 3,65 - 4,16 (m, 8 H), 2,84 (m, 1 H), 2,57 (m, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H).

Ejemplo AD

Se añadió DIEA (12 ul, 0,07 mmol, 2,0 equiv.) al Compuesto 48 (22 mg, 0,035 mmol) en 0,2 ml de MeCN a 0 °C seguido de 4-nitro-fenil éster tiazol-5-ilmetil éster del ácido carbónico (11 mg, 1,05 equiv.) y DMAP (2 mg, 0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ saturado (2 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-10 %/DCM) para dar el Ejemplo AD en forma de un sólido de color blanco (4,0 mg, 15 %). El análisis por LC-MS muestra 766,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (m, 2 H), 7,94 (d, 2 H), 7,78(m, 3 H), 7,40 (m, 7 H), 7,24 (m, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 5,62 (d, 1 H), 5,22 (s, 2H), 5,03 (m, 4 H), 3,65 - 4,16 (m, 8 H), 2,84 (m, 4 H), 2,62 (m, 2 H), 1,68 (m, 2 H).

Ejemplo AE

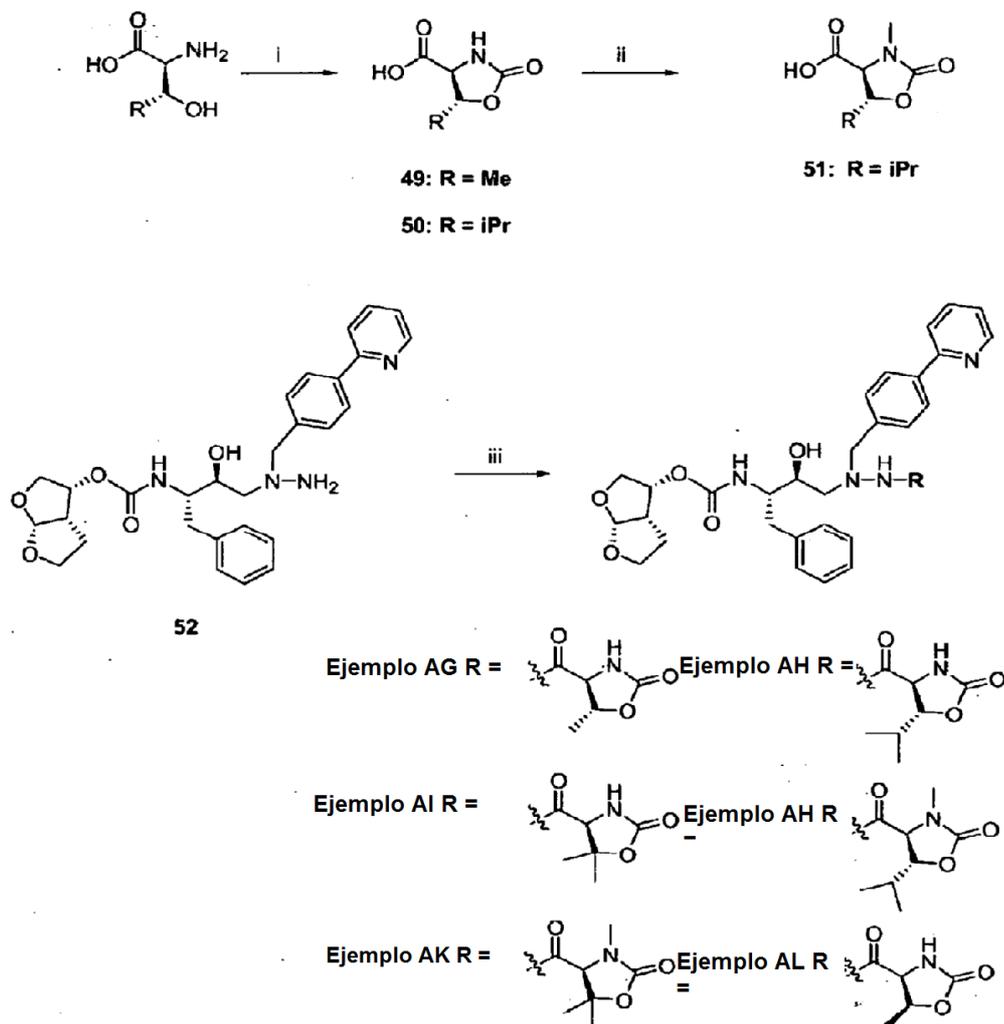
Se añadió DIEA (17 ul, 0,10 mmol, 2,0 equiv.) al Compuesto 48 (31 mg, 0,05 mmol) en 0,2 ml de MeCN a 0 °C seguido de hexahidro-ciclopenta[b]furan-5-il éster 4-nitro-fenil éster del ácido carbónico (16 mg, 1,05 equiv.), preparado de acuerdo con el documento WO03/078438A1, y DMAP (1,2 mg, 0,2 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C, se calentó hasta una temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ saturado (2 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-10 %/DCM) para dar el Ejemplo AE en forma de un sólido de color blanco (4,6 mg, 12 %). El análisis por LC-MS muestra 779,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,78 (d, 2 H), 8,40 (m, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 7,80 (m, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 7,40 (m, 5 H), 7,18 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 5,62 (d, 1 H), 5,06 (s, 2H), 4,95 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 3,65 - 4,16 (m, 6 H), 2,84 (m, 6 H), 2,02 (m, 4 H), 1,64 (m, 5 H).

Ejemplo AF

Se añadió DIEA (16 ul, 0,92 mmol, 2,0 equiv.) al Compuesto 48 (29 mg, 0,046 mmol) en 0,6 ml de DCM a 0 °C seguido de cloroformiato de isopropilo (16 ul, 1,06 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, TFA al 0,05 % en MeCN/agua) para dar el Ejemplo AF en forma de un sólido de color blanco (2,3 mg, 7 %). El análisis por LC-MS muestra 711,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,78 (d, 2 H), 8,40 (m, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 7,80 (m, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 7,40 (m, 5 H), 7,18 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 5,62 (d, 1 H), 5,06 (s, 2H), 4,98 (m, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 3,65 - 4,16 (m, 8 H), 2,84 (m, 5 H), 1,58 (m, 2 H), 1,10 (m, 6 H).

Preparación de los Ejemplos AG, AH, AI, AJ, AK y AL

Esquema 16



Reactivos y condiciones: i. cloroformato de metilo, NaOH 1 N, dioxano, 80 °C durante una noche; ii. a. MeI, Ag₂O, DMF; b. NaOH 1 N, MeOH; iii. DMF, DIEA, TPTU, ácido carboxílico (descrito en los

5 Compuesto 49

Se añadió una solución acuosa 1 N de NaOH (24 ml, 4,0 equiv.) a una suspensión de L-treonina (705 mg, 5,92 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano anhidro (2 ml) a temperatura ambiente seguido de cloroformato de metilo (0,91 ml, 2,0 equiv.), gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2. La mezcla se extrajo por EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar el Compuesto **49** en forma del aceite incoloro (460 mg, 54 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,71 (tt, 1 H), 4,04 (d, 1 H), 1,50 (d, 3 H).

15 Compuesto 50

El Compuesto **50** se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Compuesto **49** usando ácido (2R,3S)-(-)-2-amino-3-hidroxi-4-metilpentanoico (260 mg, 1,77 mmol). El Compuesto **50** se aisló en forma de un aceite incoloro (304 mg, 99 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,40 (dd, 1 H), 4,32 (d, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,02 (d, 6 H).

20 Compuesto 51

Se añadió MeI (265 µl, 8,0 equiv.) al Compuesto **50** (92 mg, 0,531 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente seguido de óxido de plata (492 mg, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE. A la mezcla de reacción se le añadió cloroformo (100 ml) y después se extrajo con agua (2 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido de color amarillo claro (91 mg, 85 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,25 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 1,95 (m, 1 H), 1,10 (d, 6 H). El producto en bruto se disolvió en 1 ml de MeOH. Se añadió NaOH 1 N (1 ml, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se liofilizó para dar el Compuesto 51 en forma de un sólido de color blanco (141 mg, sal sódica). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,20 (t, 1 H), 3,82 (d, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 1,95 (m, 1 H), 1,00 (dd, 6 H).

Ejemplo AG

Se añadió TPTU (21 mg, 1,2 equiv.) al Compuesto 49 (10 mg, 1,2 equiv.) en 0,5 ml de DMF a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se añadieron el Compuesto 52 (28 mg, 0,054 mmol, 1,0 equiv.) y DIEA (20 µl, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, TFA al 0,05 % en MeCN/agua) y cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-8 %/DCM) para dar el Ejemplo AG en forma de un sólido de color blanco (10,5 mg, 30 %). El análisis por LC-MS muestra 646,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, 1 H), 7,90 (m, 5 H), 7,56 (d, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,20 (m, 1 H), 5,58 (d, 1 H), 4,98 (m, 2 H), 3,64-4,14 (m, 8 H), 2,84 (m, 6 H), 1,50 (m, 2 H), 1,10 (d, 3 H).

Ejemplo AH

El Ejemplo AH se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto AG, usando el Compuesto 52 (27 mg, 0,052 mmol, 1,0 equiv.) y el Compuesto 50 para dar el Ejemplo AH en forma de un sólido de color blanco (10,4 mg, 30 %). El análisis por LC-MS muestra 674,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, 1 H), 7,90 (m, 5 H), 7,56 (d, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,20 (m, 1 H), 5,58 (d, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 3,64-4,14 (m, 9 H), 2,84 (m, 6 H), 1,50 (m, 3 H), 0,88 (dd, 6 H).

Ejemplo AI

El Ejemplo AI se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto AG, usando el Compuesto 52 (25 mg, 0,048 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidina-4-carboxílico para dar el Ejemplo AI en forma de un sólido de color blanco (8,5 mg, 27 %). El análisis por LC-MS muestra 660,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, 1 H), 7,90 (m, 5 H), 7,56 (d, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,20 (m, 1 H), 5,58 (d, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 3,64-4,14 (m, 9 H), 2,84 (m, 5 H), 1,50 (m, 2 H), 1,42 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H).

Ejemplo AJ

El Ejemplo AJ se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto AG, usando el Compuesto 52 (20 mg, 0,038 mmol, 1,0 equiv.) y el Compuesto 51 para dar el Ejemplo AJ en forma de un sólido de color blanco (12,5 mg, 47 %). El análisis por LC-MS muestra 688,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, 1 H), 7,90 (m, 5 H), 7,56 (d, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,20 (m, 1 H), 5,58 (d, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 3,64-4,14 (m, 9 H), 2,84 (m, 9 H), 1,50 (m, 3 H), 0,88 (dd, 6 H).

Ejemplo AK

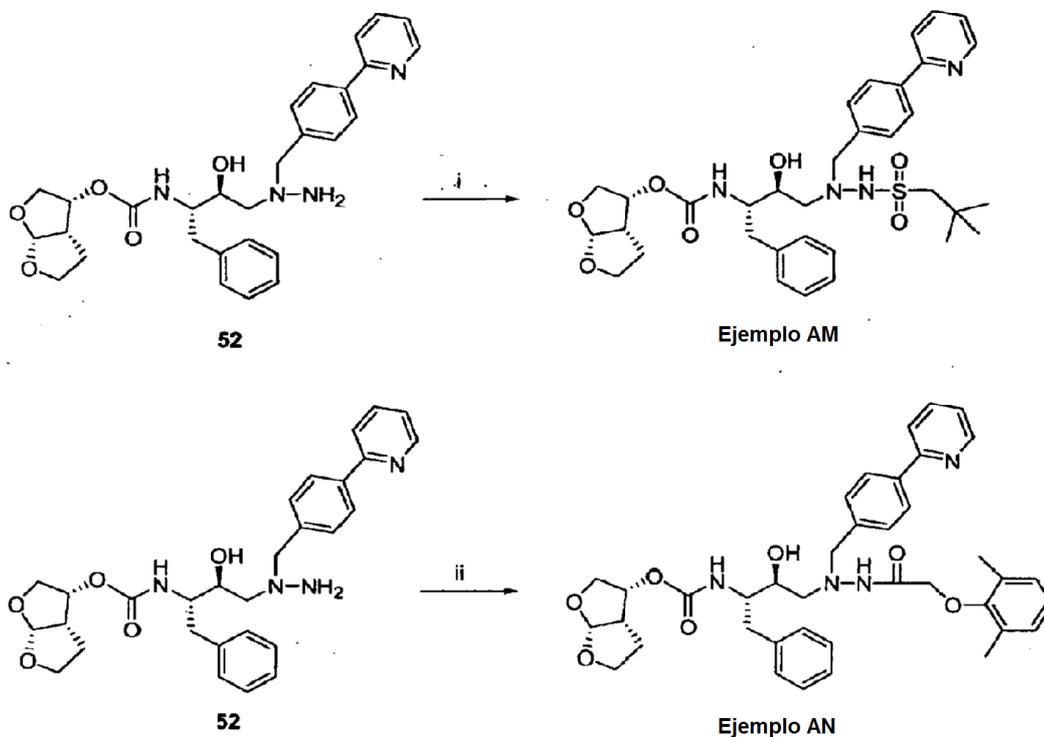
El Ejemplo AK se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto AG, usando el Compuesto 52 (24 mg, 0,046 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 3,5,5-trimetil-2-oxo-oxazolidina-4-carboxílico (preparado de una manera similar a la usada para preparar el Compuesto 51) para dar el Ejemplo AK en forma de un sólido de color blanco (4,2 mg, 14 %). El análisis por LC-MS muestra 674,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, 1 H), 7,90 (m, 5 H), 7,56 (d, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,20 (m, 1 H), 5,58 (d, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 3,64-4,14 (m, 9 H), 2,84 (m, 8 H), 1,50 (m, 2 H), 1,42 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H).

Ejemplo AL

El Ejemplo AL se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto AG, usando el Compuesto 52 (28 mg, 0,054 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 5-metil-2-oxo-oxazolidina-4-carboxílico (preparado usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto 49, usando L-alo-treonina) para dar el Ejemplo AL en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 34 %). El análisis por LC-MS muestra 646,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, D₆-DMSO): δ 9,32(s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,02 (d, 2 H), 7,83 (m, 3 H), 7,42 (d, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 5,58 (d, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 3,54-4,14 (m, 10 H), 2,80 (m, 5 H), 1,40 (m, 2 H), 0,86 (dd, 3 H).

Preparación de los Ejemplos AM y AN

Esquema 17



Reactivos y condiciones: i. Cloruro de 2,2-dimetil-propano-1-sulfonilo, THP, NaHCO₃ sat., t.a.; ii. DMP, DIEA, TPTU, ácido

5 Ejemplo AM

Se añadió cloruro de 2,2-dimetil-propano-1-sulfonilo al Compuesto **52** (23 mg, 0,044 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de THF:solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0,7 ml:0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se extrajo usando EtOAc/NaHCO₃ sat. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-8 %/DCM) para dar el Ejemplo **AM** en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 28 %). El análisis por LC-MS muestra 653,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,70 (d, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 8,00 (m, 3 H), 7,64 (d, 2 H), 7,60 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,26 (m, 4 H), 5,58 (d, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 3,64-4,44 (m, 10 H), 3,24 (m, 2 H), 2,84 (m, 3 H), 1,50 (m, 2 H), 1,20 (s, 9 H).

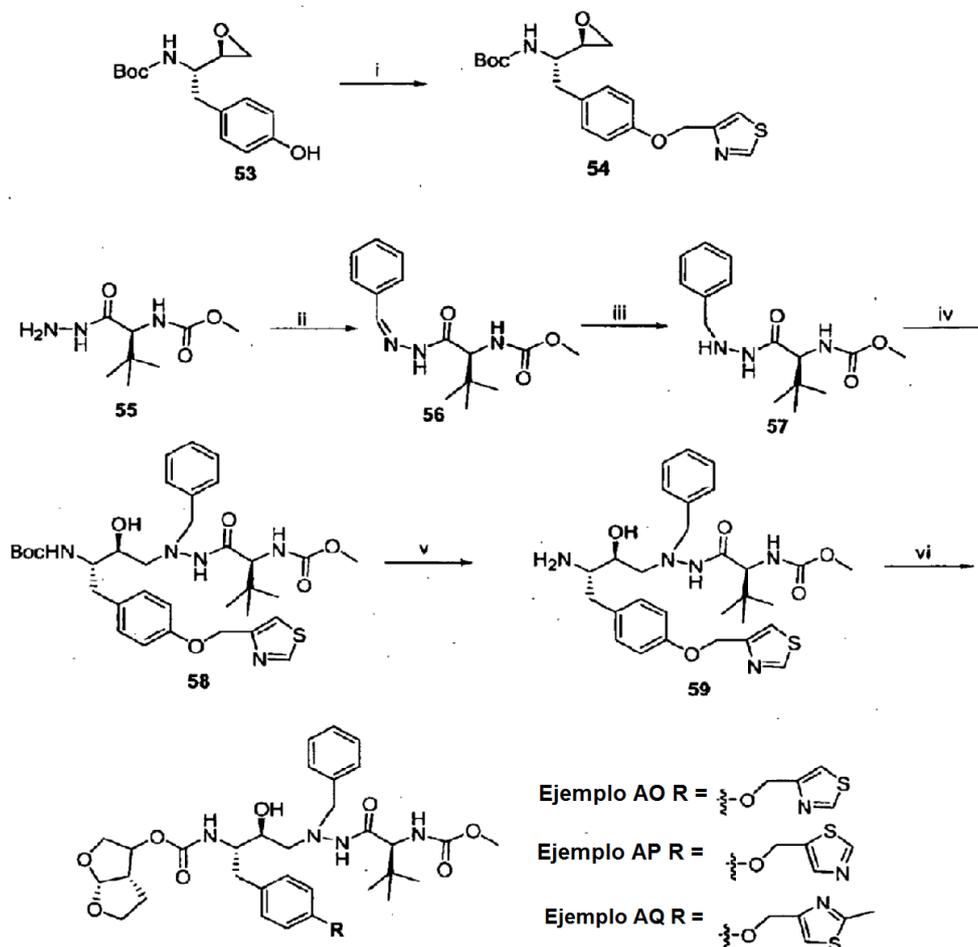
15 Ejemplo AN

Se añadió TPTU (1,5 mg, 1,3 equiv.) a ácido (2,6-dimetil-fenoxi)-acético (9 mg, 1,3 equiv.) en 0,5 ml de DMF a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se añadieron el Compuesto **52** (20 mg, 0,038 mmol, 1,0 equiv.) y DIEA (14 µl, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, TFA al 0,05 % en MeCN/agua) y cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-8 %/DCM) para dar el Ejemplo **AN** en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 23 %). El análisis por LC-MS muestra 681,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, 1 H), 7,90 (m, 4 H), 7,60 (d, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,24 (m, 4 H), 7,18 (m, 1 H), 6,90 (m, 3 H), 5,58 (d, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 4,12 (m, 3 H), 3,64-4,10 (m, 7 H), 2,84 (m, 5 H), 1,55 (m, 2 H).

25

Preparación de los Ejemplos AO, AP y AO

Esquema 18



Reactivos y condiciones: i. Tiazol-4-ilmetanol, PPh₃, DCM, azodicarboxilato de di-terc-butilo; ii. PhCHO, IPA, 8 °C; iii.a. NaCNBH₃, p-TsOH, THP; b, Na₂B₄O₇, THP, agua; iv. 54, IPA, HOAc 0,8 equiv.; v. TFA, DCM; vi. Compuesto 70, DCM, DIEA, DMAP

5 Compuesto 54

Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (280 mg, 1,2 mmol, 2,0 equiv.) al Compuesto **53**, preparado por hidrogenación de 2-(4-benciloxifenil)-1-(R)-oxiran-2-il) etil carbamato de (S)-t-butilo, adquirido en Acme Bioscience, (170 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv.) y tiazol-4-il-metanol (140 mg, 2,0 equiv.) en 4 ml de DCM seguido de trifetil-fosfano (320 mg, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-80 %/hexano) para dar el Compuesto **54** en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 50 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,82 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 6,92 (d, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 4,44 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,0 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 2,58 (m, 1 H), 1,4 (s, 9 H).

15 Compuesto 56

Se añadió bencilaldehído (0,72 ml, 7,09 mmol, 1,0 equiv.) al Compuesto **55** (preparado siguiendo el procedimiento de Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41, 3399) (1,442 g, 7,09 mmol, 1,0 equiv.) en 50 ml de IPA. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recrystalizó (6 ml de EtOAc, 15 ml de hexano) para dar el Compuesto **56** en forma de un sólido de color blanco (1,67 g, 81 %). El análisis por LC-MS muestra 292,2 (M+H)⁺.

Compuesto 57

Se añadió cianoborohidruro sódico (1,47 g, 23,3 mmol, 3,0 equiv.) al Compuesto **56** (2,26 g, 7,77 mmol, 1,0 equiv.) en 250 ml de THF seguido de ácido tolueno-4-sulfónico monohidrato (4,43 g, 3,0 equiv.) en 20 ml de THF, gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se filtró a través de un lecho de CELITE. El filtrado se extrajo por EtOAc/NaHCO₃ sat. (1 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de THF (100 ml) y agua (100 ml). A la solución se le añadió tetraborato sódico decahidrato (3,63 g, 4,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/NaHCO₃ sat. (2 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40-80 %/hexano) para dar el Compuesto **57** en forma de un sólido de color blanco (1,44 g, 63 %). El análisis por LC-MS muestra 294,0 (M+H)⁺.

Compuesto 58

Se añadió ácido acético (15 µl, 0,27 mmol, 0,8 equiv.) al Compuesto **57** (99 mg, 0,337 mmol, 1,0 equiv.) y el Compuesto **54** (127 mg, 1,0 equiv.) en 2,5 ml de IPA. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 - 80 %/hexano) para dar el Compuesto **58** en forma de un sólido de color blanco (146 mg, 65 %). El análisis por LC-MS muestra 670,7 (M+H)⁺.

Compuesto 59

Se añadió TFA (3 ml) al Compuesto **58** (146 mg, 0,218 mmol) en 10 ml de DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con EtOAc/NaHCO₃ sat. (2 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto **59** en forma de un sólido de color blanco (117 mg, 94 %). El análisis por LC-MS muestra 570,7 (M+H)⁺.

Ejemplo AO

Se añadió DIEA (107 µl, 0,61 mmol, 3,0 equiv.) al Compuesto **59** (117 mg, 0,205 mmol, 1,0 equiv.) y el Compuesto **70** (67 mg, 1,1 equiv.) en 2,5 ml de DCM seguido de DMAP (5 mg, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con EtOAc/NaHCO₃ sat. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 4 -8 %/DCM) seguido de HPLC prep. (columna Phenomenex Synergi®, TFA al 0,5 % en MeCN/agua) para dar el Ejemplo **AO** en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 9 %). El análisis por LC-MS muestra 726,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,96(s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,32 (m, 5 H), 7,12 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 5,63 (d, 1 H), 5,38 (d, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 5,02 (m, 1 H), 3,58-4,16 (m, 10 H), 2,84 (m, 4 H), 2,62 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 0,78 (s, 9 H).

Ejemplo AP

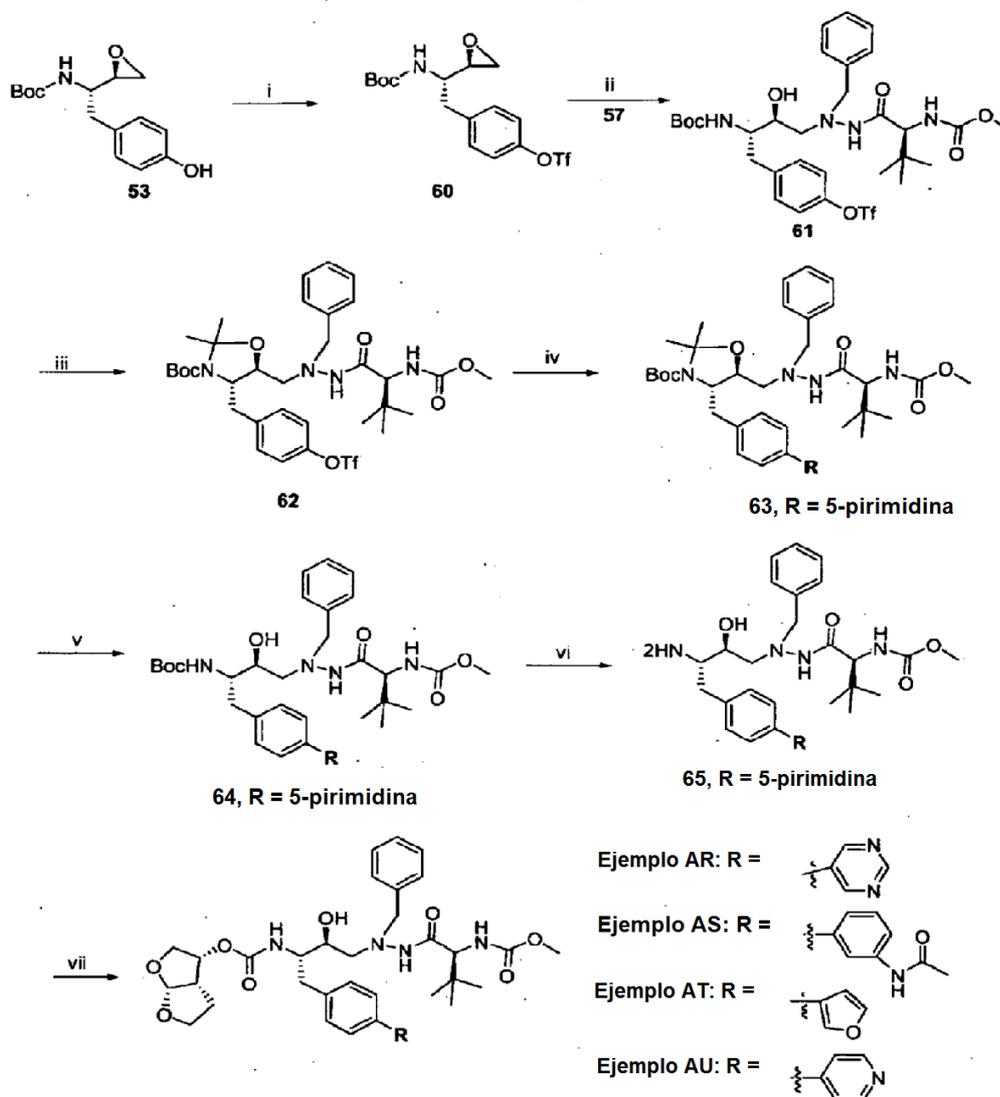
El Ejemplo **AP** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo **AO**, usando tiazol-5-il-metanol como material de partida. El análisis por LC-MS del producto muestra 726,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,96(s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,32 (m, 5 H), 7,12 (d, 2 H), 6,82 (d, 2H), 5,63 (d, 1 H), 5,38 (m, 4 H), 5,02 (m, 1 H), 3,58-4,16 (m, 10 H), 2,84 (m, 4 H), 2,62 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 0,78 (s, 9 H).

Ejemplo AQ

El Ejemplo **AQ** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo **AO**, usando (2-metil-tiazol-4-il)-metanol como un material de partida. El análisis por LC-MS del producto muestra 740,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (m, 5 H), 7,20 (s, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 6,82 (d, 2 H), 5,63 (d, 1 H), 5,34 (d, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,02 (m, 1 H), 3,58-4,16 (m, 10 H), 2,84 (m, 4 H), 2,75 (s, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 0,78 (s, 9 H).

Preparación de los Ejemplos AR, AS, AT y AU

Esquema 19



Reactivos y condiciones: i. CS_2CO_3 , DCM, N-feniltrifluorometanosulfonimida; ii. HOAc, IPA, 80 °C; iii. a. 2,2-dimetoxi propano, ácido R-(-)-10-canforsulfónico, acetona; iv. ácido borónico, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DME, Na_2CO_3 ac.; v. TFA al 1 % en MeCN/ H_2O (1:1); vi TFA, DCM; vii. Compuestoo 70, MeCN, DIEA, DMAP

5 Compuesto 60

Se añadió N-feniltrifluorometanosulfonimida (3,336 g, 9,337 mmol, 1,1 equiv.) al Compuesto **53** (2,37 g, 8,488 mmol, 1,0 equiv.) en 100 ml de DCM seguido de CS_2CO_3 (3,04 g, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-60 %/hexano) para dar el Compuesto **60** en forma del sólido de color blanco (3,2 g, 92 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (d, 2 H), 7,20 (d; 2 H), 4,50 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H).

15 Compuesto 61

Se añadió ácido acético (0,23 ml, 4,6 mmol, 0,8 equiv.) al Compuesto **60** (2,088 g, 5,075 mmol, 1,0 equiv.) y el Compuesto **57** (1,489 g, 1,0 equiv.) en 45 ml de IPA (alcohol isopropílico). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20 - 80 %/hexano) para dar el Compuesto **61** en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, 70 %). El análisis por LC-MS muestra 705,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto 62

5 Se añadieron 2,2-dimetilpropano (0,265 ml, 2,15 mmol, 10 equiv.) y ácido R(-)-10-canforsulfónico (55 mg, 0,237 mmol) al Compuesto **61** (152 mg, 0,215 mmol) en 5 ml de acetona. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20 - 80 %/hexano) para dar el Compuesto **62** en forma de un sólido de color blanco (102 mg, 77 %). El análisis por LC-MS muestra 745,1 (M+H)⁺.

Compuesto 63

10 En un tubo de reacción de microondas de 0,5-2 ml, el Compuesto **62** (43 mg, 0,057 mmol, 1,0 equiv.), ácido 5-pirimidina borónico (18 mg, 2,5 equiv.), Pd(dppf)₂Cl₂ (5 mg, 0,1 equiv.), 0,144 ml de una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (5,0 equiv.) y 0,7 ml de DME se mezcló y se calentó en microondas a 120 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 - 80 %/hexano) para dar el Compuesto **63** en forma de un sólido de color pardo (11 mg, 28 %). El análisis por LC-MS muestra 675,4 (M+H)⁺.

15

Compuesto 64

20 Se añadieron 2 ml de TFA al 1 % en MeCN:agua (1:1) al Compuesto **63** (11 mg, 0,0163 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se liofilizó para dar el Compuesto **64** en forma de un sólido de color pardo claro. El análisis por LC-MS muestra 635,4 (M+H)⁺.

Compuesto 65

25 Se añadió 1 ml de TFA al Compuesto **64** (0,0163 mmol) en 2 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto 65 que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. El análisis por LC-MS muestra 535,3 (M+H)⁺.

30

Ejemplo AR

35 Se añadió DIEA (6,8 µl, 0,039 mmol, 3,0 equiv.) al Compuesto 65 (7 mg, 0,013 mmol, 1,0 equiv.) y bis-furano carbonato (5 mg, 1,3 equiv.) en 0,6 ml de MeCN seguido de DMAP (0,3 mg, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con EtOAc/NaHCO₃ sat. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 4-8 %/DCM) seguido de HPLC prep. (columna Phenomenex Synergi®, TFA al 0,5 % en MeCN/agua) para dar el Ejemplo **AR** en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 55 %). El análisis por LC-MS muestra 691,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,14(s, 1 H), 9,06 (s, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 7,42 (m, 4 H), 7,24 (m, 3 H), 5,58 (m, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 3,58-4,16 (m, 11 H), 2,84 (m, 5 H), 1,52 (m, 2 H), 0,78 (s, 9 H).

40

Ejemplo AS

45 El Ejemplo **AS** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo **AR**, usando ácido 3-acetamidofenilborónico en la etapa iv. El análisis por LC-MS del producto muestra 747,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,83(s, 1 H), 7,21-7,56 (m, 12 H), 5,58 (m, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 3,58-4,16 (m, 11 H), 2,84 (m, 5 H), 2,07 (s, 3 H), 1,52 (m, 2 H), 0,78 (s, 9 H).

Ejemplo AT

50 El Ejemplo **AT** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo **AR**, usando ácido 3-furanborónico en la etapa iv. El análisis por LC-MS del producto muestra 679,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,84 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,40 (m, 4 H), 7,24 (m, 5 H), 6,77 (s, 1 H), 5,58 (m, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 3,58-4,16 (m, 11 H), 2,84 (m, 5 H), 1,52 (m, 2 H), 0,78 (s, 9 H).

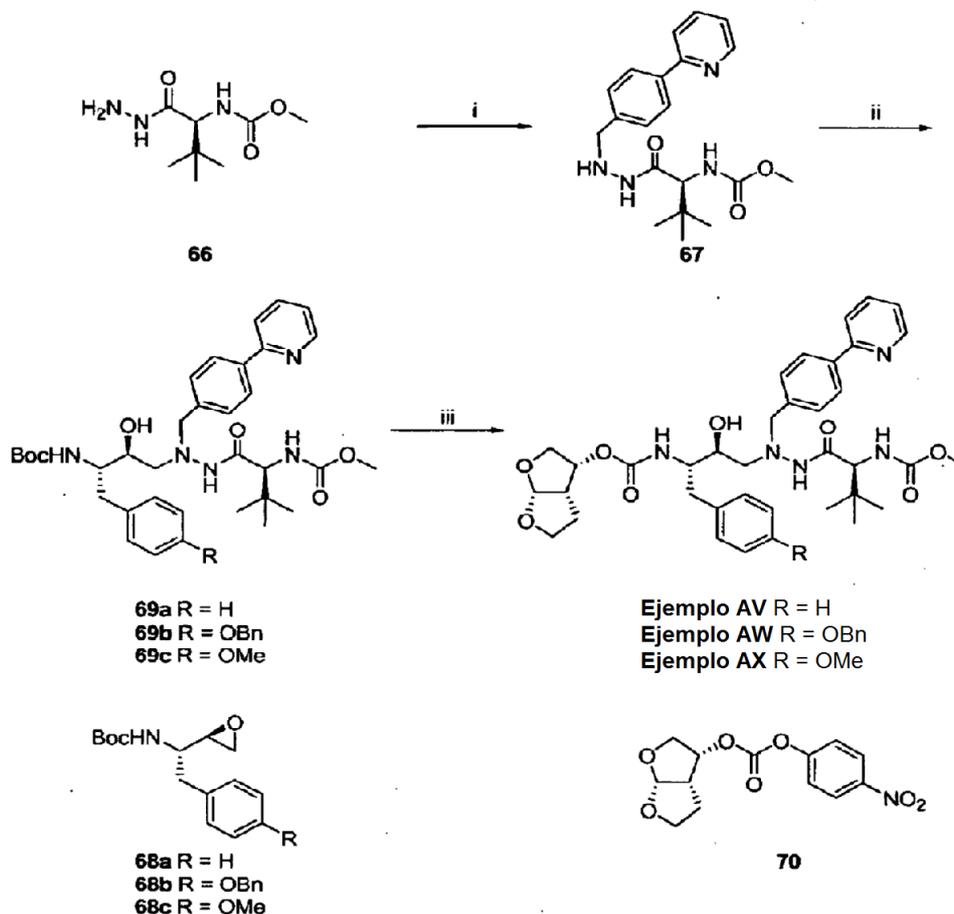
55

Ejemplo AU

60 El Ejemplo **AU** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo **AR**, usando ácido 4-piridinaborónico en la etapa iv. El análisis por LC-MS del producto muestra 690,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,68 (d, 2 H), 7,98 (d, 2 H), 7,76 (d, 2 H), 7,42 (m, 5 H), 7,23 (m, 4 H), 5,58 (m, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 3,58-4,16 (m, 11 H), 2,84 (m, 5 H), 1,52 (m, 2 H), 0,78 (s, 9 H).

Preparación de los Ejemplos AV, AW y AX

Esquema 20



Reactivos y condiciones: i. a. 4-(2-piridil)-benzaldehído, isopropanol, 80 °C; b. NaBH₃CN, 88 %; ii. 68, AcOH, isopropanol, 80 °C; iii. a. TFA, CH₂Cl₂; b. 70, diisopropiletilamina, DMAP, ACN

5 Compuesto 67

El Compuesto **66** (7,18 g, 35,3 mmol), preparado de acuerdo con Bold y col. J. Med. Chem. 1998, 41, 3387-3401, en isopropanol (106 ml) se trató con 4-(2-piridil)-benzaldehído disponible en el mercado (4,96 g, 271 mmol) a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se concentró y se co-evaporó con ACN (acetonitrilo) (2 x) y éter dietílico (2 x), dando un sólido de color blanquecino (26,1 g). El sólido se disolvió en THF (46 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cianoborohidruro sódico (1,72 g, 27,4 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de ácido p-toluenosulfónico (5,06 g, 26,6 mmol) en THF (46 ml). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante una noche, después se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar una goma de color amarillo. El residuo se disolvió en THF (100 ml) y se añadió H₂O (100 ml) y Na₂B₄O₇·10H₂O (21,6 g). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó (gel de sílice, EtOAc del 50 al 100 %/Hex) para dar el Compuesto **67** en forma de una espuma de color blanco (8,50 g, 22,9 mmol, 88 %). Espectro de masas: 371,1 (M+H)⁺.

Compuesto 69a

A una solución del Compuesto **68a**, adquirido en Kaneka America Corporation, (1,20 g, 4,56 mmol) en isopropanol (5,0 ml) a 80 °C se le añadió en dos porciones el Compuesto **67** (0,563 g, 1,52 mmol) durante 4 h. Después de agitar durante 8 h a 80 °C, la mezcla de reacción se concentró y se purificó (gel de sílice, EtOAc del 50 al 100 %/Hex) para dar un producto impuro. El residuo se disolvió en EtOAc a reflujo y se añadió lentamente hexano para dar una solución turbia. Se dejó enfriar a t.a. y el producto se recogió por filtración para dar el Compuesto **69a** en forma de un sólido de color blanco (0,340 g, 0,536 mmol, 35 %). Espectro de masas: 634,3 (M+H)⁺.

Compuesto 69b

5 A una solución del Compuesto 68b, adquirido en Acme Bioscience, Inc., (0,768 g, 2,08 mmol) en isopropanol (10,0 ml) a 80 °C se le añadió el Compuesto 67 (1,54 g, 4,16 mmol). Después de agitar durante 5 h a 80 °C, se añadió más cantidad del Compuesto 67 (0,58 g, 0,784 mmol) y la reacción continuó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 50 al 100 %/Hex) para dar el Compuesto 69b en forma de un sólido de color blanco (0,800 g, 1,08 mmol, 52 %). Espectro de masas: 740,1 (M+H)⁺.

10 Compuesto 68c

15 Una mezcla de éster terc-butílico del ácido [2-(4-Benciloxi-fenil)-1-oxiraniletíl]-carbámico disponible en el mercado (0,99 g, 2,68 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % en peso (0,15 g) en EtOH/EtOAc (1:4, 25 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de CELITE, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 25 al 60 %/Hex) para dar un sólido de color blanco (0,618 g, 2,21 mmol, 83 %).

20 El producto anterior (0,500 g, 1,79 mmol) se disolvió en acetonitrilo (18 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió carbonato de cesio (0,875 g, 2,685 mmol) y yodometano (0,223 g, 3,58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc/H₂O y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 68c en forma de un sólido de color blanco (0,589 g, 2,01 mmol, 83 %).

Compuesto 69c

25 A una solución del Compuesto 68c (0,589 g, 1,486 mmol) en isopropanol (14,0 ml) a 80 °C se le añadió en dos porciones el Compuesto 67 (1,10 g, 2,97 mmol) durante 2,5 h. Después de agitar durante 2 h a 80 °C, se añadió más cantidad del Compuesto 67 (0,30 g, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C, y después durante una noche a t.a. Se añadió más cantidad del Compuesto 67 (0,30 g, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C, y después la mezcla de reacción se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 50 al 100 %/Hex) para dar un producto impuro. El residuo se disolvió en EtOAc a reflujo y se añadió lentamente hexano para dar una solución turbia. La solución se dejó enfriar a t.a. y el producto se recogió por filtración para dar el Compuesto 69c en forma de un sólido de color blanco (0,659 g, 0,993 mmol, 67 %). Espectro de masas: 664,3 (M+H)⁺.

35 Ejemplo AV

40 A una solución del Compuesto 69a (0,340 g, 0,536 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después se concentró y se co-evaporó con CH₂Cl₂ (2 x) y ACN (3 x). El residuo se liofilizó en ACN/H₂O para dar un sólido que se disolvió en ACN (5,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron DMAP (6,6 mg, 0,054 mmol) y diisopropiletilamina (0,472 ml, 2,71 mmol) seguido del Compuesto 70 (0,160 g, 0,542 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante una noche, se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O (4 x), NaOH 0,5 M (2 x) y salmuera, se secó (MgSO₄), después se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, MeOH del 0 al 5 %/CH₂Cl₂) para dar un producto impuro. El residuo se disolvió en EtOAc a reflujo y se añadió lentamente hexano para dar una solución turbia. La solución se dejó enfriar a t.a. y el producto se recogió por filtración para dar el Ejemplo AV en forma de un sólido de color blanco (0,282 g, 0,409 mmol, 75 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,55 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,95-7,80 (m, 4 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,35-7,05 (m, 6 H), 5,53 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,99-4,82 (m, 1 H), 4,05-3,60 (m, 10 H), 3,55 (s, 3 H), 2,95-3,70 (m, 5 H), 1,60-1,40 (m, 2 H), 0,68 (s, 9 H). Espectro de masas: 690,2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo AW

55 A una solución del Compuesto 69b (0,800 g, 1,08 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió TFA (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h, después se concentró y se co-evaporó con ACN (3 x). El residuo se disolvió en ACN (11,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron DMAP (0,013 mg, 0,108 mmol) y diisopropiletilamina (1,764 ml, 10,1 mmol) seguido del Compuesto 70 (0,319 g, 0,108 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante una noche, se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O (4 x), NaOH 0,5 M (2 x) y salmuera, se secó (MgSO₄), después se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 50 al 100 %/Hex) para dar el Ejemplo AW en forma de un sólido de color blanco (0,664 g, 0,834 mmol, 77 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,80-7,60 (m, 2 H), 7,50-7,2 (m, 7 H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 5,61 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 5,03-4,90 (m, 3 H), 4,80 (s, 1 H), 4,15-3,55 (m, 12 H), 2,95-3,60 (m, 5 H), 1,60-1,40 (m, 2 H), 0,69 (s, 9 H). Espectro de masas: 796,2 (M+H)⁺.

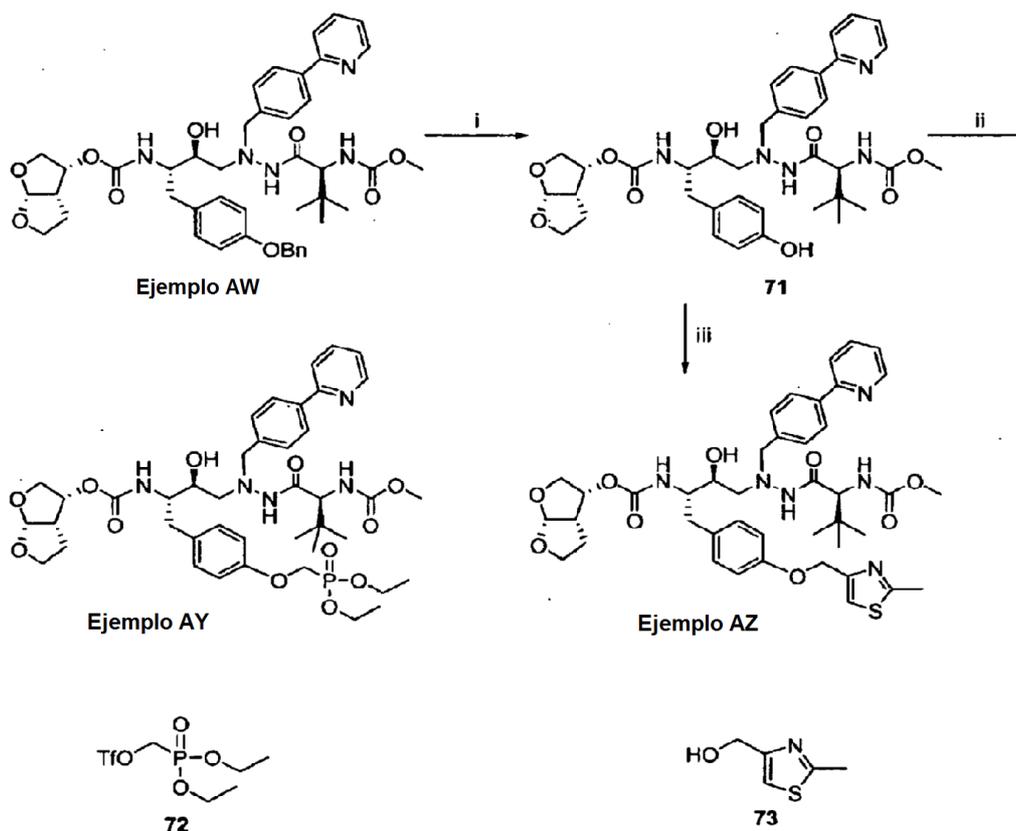
Ejemplo AX

65 A una solución del Compuesto 69c (0,250 g, 0,394 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h, después se concentró y se co-evaporó con ACN (3 x). El residuo se disolvió

en ACN (5,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron DMAP (0,005 g, 0,039 mmol) y diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,97 mmol) seguido del Compuesto **70** (0,116 g, 0,394 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante una noche, se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O (3 x), NaOH 0,5 M (3 x) y salmuera, se secó (MgSO₄), después se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 50 al 100 %/Hex) para dar un producto impuro. El residuo se disolvió en EtOAc a reflujo y se añadió lentamente hexano para dar una solución turbia. La solución se dejó enfriar a t.a. y el producto se recogió por filtración para dar el Ejemplo **AX** en forma de un sólido de color blanco (0,154 g, 0,214 mmol, 54 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,95-7,80 (m, 4 H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,35-7,25 (m, 1 H), 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 5,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,99-4,82 (m, 1 H), 4,05-3,60 (m, 12 H), 3,55 (s, 3 H), 2,90-3,65 (m, 5 H), 1,60-1,40 (m, 2 H), 0,68 (s, 9 H). Espectro de masas: 796,2 (M+H)⁺.

Preparación de los Ejemplos AY y AZ

Esquema 21



Reactivos y condiciones: i. H₂, Pd/C, AcOH, EtOH/EtOAc; 36 %; ii. **72**, Cs₂CO₃, ACN, 73 %; iii. **73**, azodicarboxilato de di-terc-butilo, PPh₃, CH₂Cl₂, 52 %

15

Compuesto 71

Una mezcla del Ejemplo **AW** (0,664 g, 0,884 mmol) y paladio al 10 %/carbono (0,50 g) en EtOAc (15 ml) y EtOH (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE y se concentró. El residuo se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 80 al 100 %/Hex) para dar el Compuesto **71** en forma de un sólido de color blanco (0,2146 g, 0,304 mmol, 36 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,90-7,75 (m, 5 H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,35-7,30 (m, 1 H), 7,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 5,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,97-4,87 (m, 1 H), 4,15-3,55 (m, 12 H), 2,95-2,60 (m, 5 H), 1,60-1,40 (m, 2 H), 0,68 (s, 9 H). Espectro de masas: 706,2 (M+H)⁺.

25

Ejemplo AY

A una solución del Compuesto **71** (10 mg, 0,0142 mmol) en ACN (1,0 ml) a 0 °C (0,5 ml) se le añadió carbonato de cesio (9,3 mg, 0,0283 mmol) seguido de una solución del Compuesto **72** (4,3 mg, 0,0142 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante una noche, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, ACN del 5 al 100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **AY** en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización (10 mg, 0,0103 mmol, 73 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,73

30

(d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,55-8,425 (m, 1 H), 8,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,90-7,850 (m, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 5,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 4,97-4,87 (m, 1 H), 4,30 (d, $J = 10,2$ Hz, 2 H), 4,20-3,60 (m, 14 H), 3,54 (s, 3 H), 2,95-2,60 (m, 5 H), 1,60-1,40 (m, 2 H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H), 0,68 (s, 9 H). Espectro de masas: 856,2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo AZ

A una solución del Compuesto **71** (22 mg, 0,031 mmol), Compuesto **73** (8,0 mg, 0,0623 mmol) y trifetilfosfina (16,0 mg, 0,0623 mmol) en Cl_2Cl_2 (0,5 ml) se le añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (14 mg, 0,0623 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, después se cargó directamente sobre una columna y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 60 al 100 %/Hex) para dar un producto impuro. El producto impuro se purificó de nuevo por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, ACN del 5 al 100 %/ H_2O + TFA al 0,1 %) y el producto se liofilizó para dar el Ejemplo **AZ** en forma de un polvo de color blanco (15,0 mg, 0,0161 mmol, 52 %). ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,76 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,60-8,50 (m, 1 H), 8,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,98-7,90 (m, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 5,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,98-4,80 (m, 1 H), 4,17-3,60 (m, 9 H), 3,53 (s, 3 H), 2,95-2,68 (m, 5 H), 2,68 (s, 3 H), 1,60-1,40 (m, 2 H), 0,70 (s, 9 H). Espectro de masas: 817,2 (M+H)⁺.

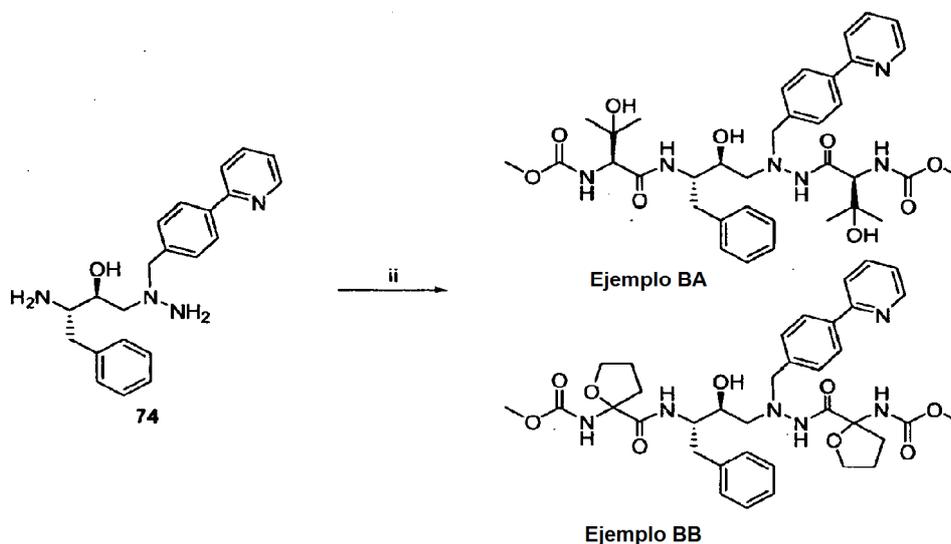
10

15

Preparación de los Ejemplos BA y BB

20

Esquema 22



Reactivos y condiciones: i. 70, diisopropiltilamina, DMAP, ACN, 19 %; ii. ácido carboxílico, TPTU, NMM, DMF

Ejemplo BA

Una solución de N-(metoxicarbonil)-L-hidrovalina (39 mg, 0,204 mmol) y TPTU (60,6 mg, 0,204 mmol) en DMF (0,3 ml) se agitó durante 10 min a t.a. A la mezcla de reacción se le añadió el Compuesto **74** (43 mg, 0,0927 mmol) y N-metilmorfolina (0,051 ml, 0,464 mmol) en DMF (0,3 ml) y se agitó durante 48 h a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, MeOH del 0 al 10 %/ CH_2Cl_2) para dar un producto impuro, y se purificó de nuevo por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, ACN del 5 al 100 %/ H_2O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar el Ejemplo **BA** en forma de un polvo de color blanco (17,0 mg, 0,024 mmol, 26 %). ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,60-8,50 (m, 1 H), 8,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,90-7,85 (m, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,30-7,05 (m, 5 H), 4,25-3,65 (m, 10 H), 3,60 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 2,95-2,68 (m, 4 H), 1,06 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H). Espectro de masas: 709,2 (M+H)⁺.

35

Ejemplo BB

Una solución de ácido N-2-metoxicarbonilamino-tetrahidro-furan-2-carboxílico (35 mg, 0,282 mmol) y TPTU (84 mg, 0,282 mmol) en DMF (0,3 ml) se agitó durante 10 min a t.a. A la mezcla de reacción se le añadió el Compuesto **74** (60 mg, 0,128 mmol) y N-metilmorfolina (0,070 ml, 0,64 mmol) en DMF (0,4 ml) y se agitó durante 20 h a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, MeOH del 0 al 10 %/ CH_2Cl_2) para dar un producto impuro, y se purificó de nuevo por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, ACN del 5 al 100 %/ H_2O + TFA al

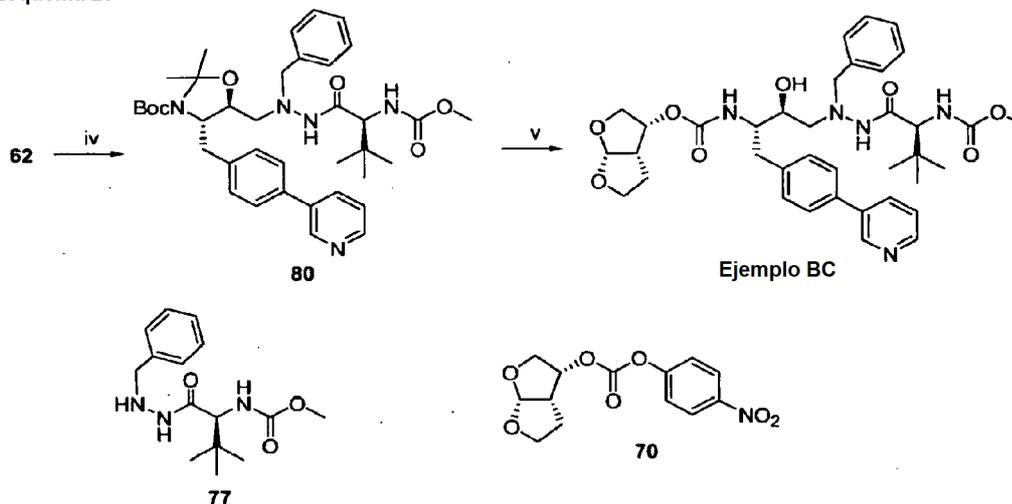
40

0,1 %) y se liofilizó para dar el Ejemplo **BB** en forma de un polvo de color blanco (11,0 mg, 0,013 mmol, 11 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,74 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,60-8,45 (m, 1 H), 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,92-7,80 (m, 3 H), 7,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 7,40-7,05 (m, 5 H), 4,25-3,45 (m, 18 H), 2,95-2,68 (m, 5 H), 2,10-1,70 (4 H). Espectro de masas: 709,2 (M+H)⁺.

5

Preparación del Ejemplo BC

Esquema 23



Reactivos y condiciones: i. N-feniltrifluorometanosulfonimida, CS₂CO₃, CH₂Cl₂; ii. 77, AcOH, isopropanol, 80 °C; iii. ácido canforsulfónico, dimetoxipropano, acetona; iv. ácido 3-piridinaborónico, PdCl₂(dppf), Na₂CO₃, DME; v.a. TFA, CH₂Cl₂; b. 70, diisopropiletilamina, DMAP, ACN

10 Compuesto 80

En un vial de proceso de Smith se añadieron el Compuesto **62** (16 mg, 0,0215 mmol), ácido 3-piridinaborónico (4,0 mg, 0,0322 mmol), PdCl₂(dppf) (1 mg), Na₂CO₃ 2 M (0,2 ml) y DME (0,6 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 25 min a través de irradiación por microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró, se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, ACN del 5 al 100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) y se concentró para dar el Compuesto **80** en forma de un aceite de color pardo (10,7 mg, 0,0136 mmol, 63 %). Espectro de masas: 674,2 (M+H)⁺.

15

20 Ejemplo BC

A una solución del Compuesto **80** (10,7 mg, 0,0136 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) a t.a. se le añadió TFA (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con ACN, se concentró a 30 °C y se co-evaporó con ACN (2 x). El residuo se disolvió en ACN (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron diisopropiletilamina (11 µl, 0,065 mmol) y DMAP (0,2 mg, 0,0013 mmol) seguido del Compuesto 70 (3,8 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante una noche, después se añadió diisopropiletilamina (11 µl, 0,065 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O (3 x), NaOH 1 M (2 x) y salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, ACN del 5 al 100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **BC** en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (8,0 mg, 0,010 mmol, 77 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,07 (s, 1 H), 8,78-8,70 (m, 2 H), 8,02 (dd, *J* = 8,1, 6,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 7,27-7,15 (m, 3 H), 5,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,97-4,80 (m, 1 H), 4,01-3,55 (m, 12 H), 2,97-2,78 (m, 5 H), 1,58-1,40 (m, 2 H), 0,67 (s, 9 H). Espectro de masas: 690,2 (M+H)⁺.

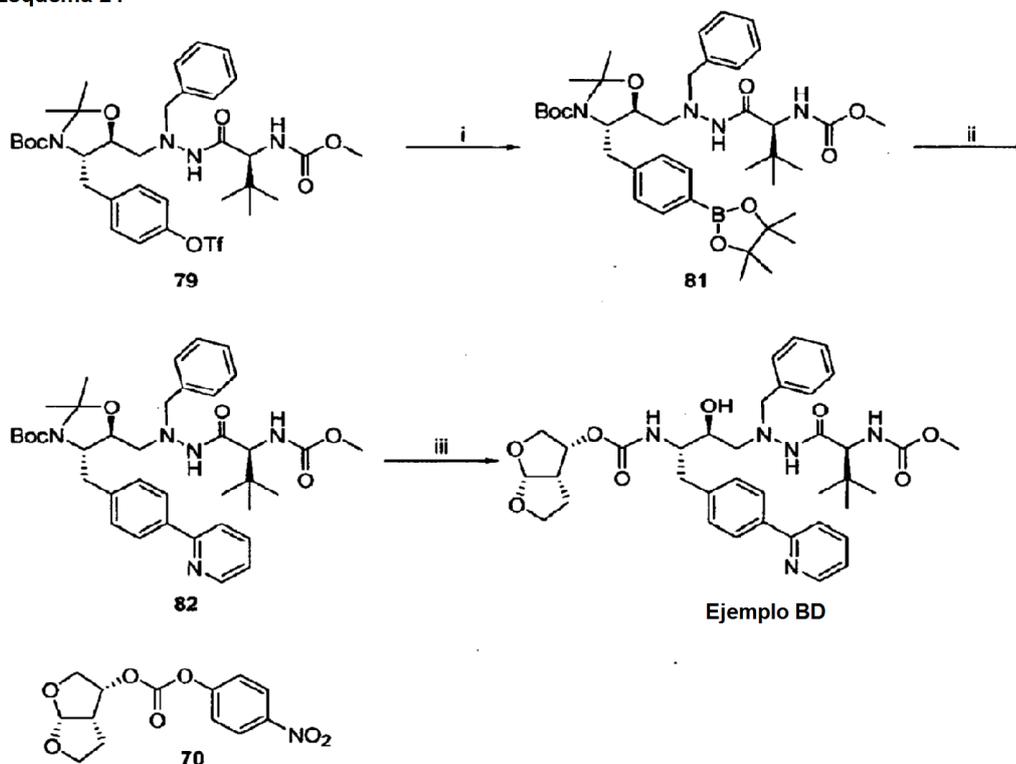
25

30

35

Preparación del Ejemplo BD

Esquema 24



Reactivos y condiciones: i. 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, PdCl₂(dppf), trietilamina, dioxano; ii. 2-bromopiridina, K₃PO₄, PdCl₂(dppf), dioxano; iii. a. TFA, CH₂Cl₂; b. 70, diisopropiletilamina, DMAP, ACN

5 Compuesto 81

En un matraz secado al horno con el Compuesto **79** (73,7 mg, 0,0990 mmol) se destiló en dioxano (1,0 ml). A esta solución se le añadieron PdCl₂(dppf) (4,9 mg, 0,00594 mmol), trietilamina (83 µl, 0,594 mmol) y 4,4,5,5-dioxaborolano (86 µl, 0,594 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4,5 h en una atmósfera de argón, se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró, se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 10 al 40 %/Hex) y se purificó de nuevo (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 10 al 40 %/Hex) para dar el Compuesto **81** en forma de una espuma de color blanco (48,1 mg, 0,067 mmol, 67 %). Espectro de masas: 723,3 (M+H)⁺.

15 Compuesto 82

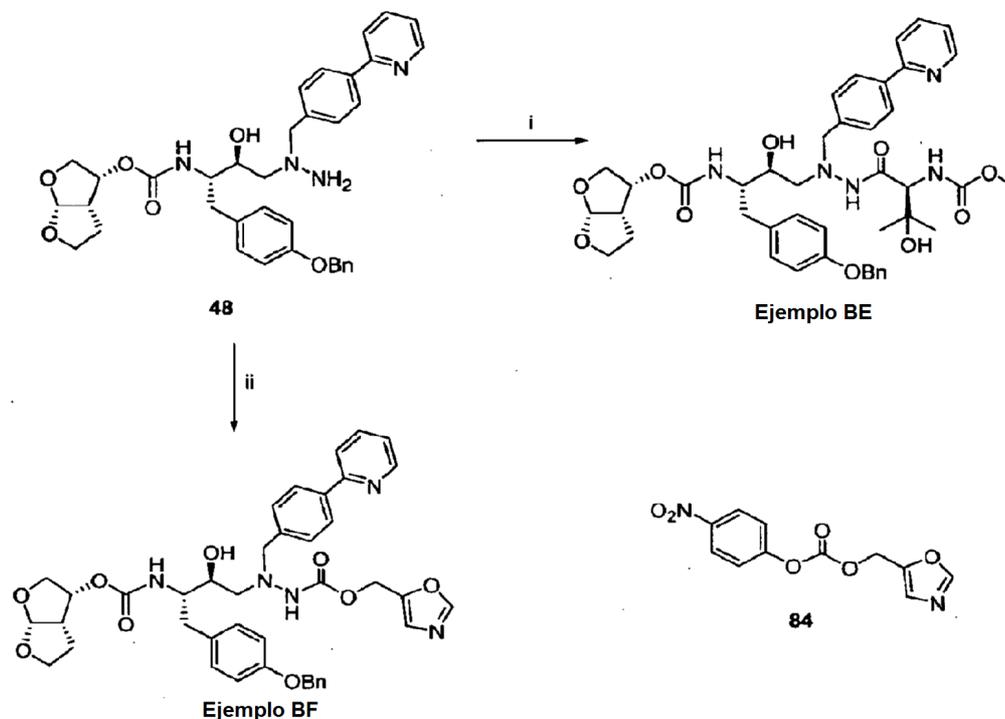
Un matraz secado al horno se cargó con el Compuesto **81** (19 mg, 0,026 mmol), 2-bromopiridina (4 µl, 0,0384 mmol), fosfato potásico (28 mg, 0,130 mmol), H₂O (40 µl) y dioxano (0,6 ml). Se añadió PdCl₂(dppf) (1 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, ACN del 5 al 100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Compuesto **82** en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (12,3 mg, 0,0156 mmol, 60 %). Espectro de masas: 674,3 (M+H)⁺.

25 Ejemplo BD

A una solución del Compuesto **82** (12,3 mg, 0,0156 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) a t.a. se le añadió TFA (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con ACN, se concentró a 30 °C y se co-evaporó con ACN (2 x). El residuo se disolvió en ACN (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron diisopropiletilamina (14 µl, 0,078 mmol) y DMAP (0,2 mg, 0,00156 mmol) seguido del Compuesto **70** (4,6 mg, 0,0156 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, ACN del 5 al 100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **BD** en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (3,3 mg, 0,0041 mmol, 26 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,71 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,50-8,40 (m, 1 H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 7,27-7,15 (m, 3 H), 5,52 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,95-4,75 (m, 1 H), 4,01-3,55 (m, 12 H), 2,97-2,78 (m, 5 H), 1,58-1,40 (m, 2 H), 0,67 (s, 9 H). Espectro de masas: 690,3 (M+H)⁺.

Preparación de los Ejemplos BE y BF

Esquema 25



Reactivos y condiciones: i. ácido carboxílico, TPTU, NMM, DMF; ii. 84, diisopropiletilamina, DMAP, ACN

5 Ejemplo BE

Una solución de ácido 3-hidroxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (20 mg, 0,106 mmol) y TPTU (32 mg, 0,106 mmol) en DMF (0,2 ml) se agitó durante 20 min a t.a. A la mezcla de reacción se le añadieron el Compuesto **48** (30 mg, 0,048 mmol) y N-metilmorfolina (16 μ l, 0,144 mmol) en DMF (0,2 ml) y se agitaron durante 1 h a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄), se concentró, se purificó (2 x) por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, ACN del 5 al 100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar el Ejemplo **BE** en forma de un polvo de color blanco (6 mg, 0,0066 mmol, 14 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,74 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,60-8,5 (m, 1 H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,93-7,60 (m, 5 H), 7,40-7,20 (m, 5 H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 5,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 4,95-4,89 (m, 1 H), 3,94-3,50 (m, 12 H), 2,86-2,65 (m, 5 H), 1,52-1,31 (m, 2 H), 0,95 (d, *J* = 14,4 Hz, 6 H). Espectro de masas: 798,2 (M+H)⁺.

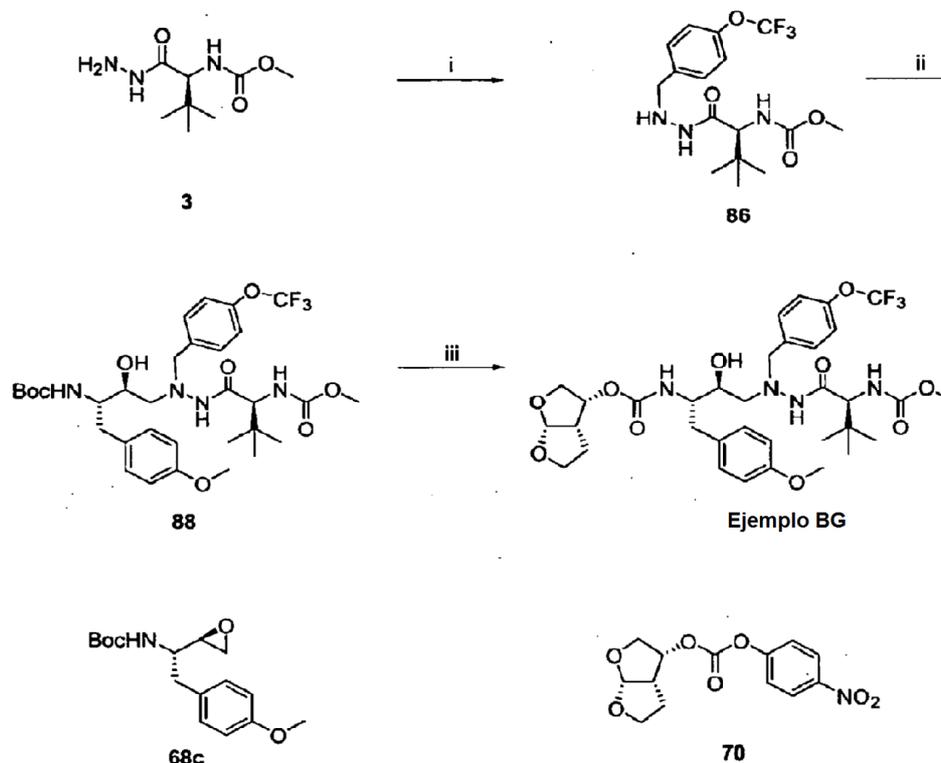
Ejemplo BF

El Compuesto **48** (31 mg, 0,0496 mmol) se disolvió en ACN (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron diisopropiletilamina (26 μ l, 0,149 mmol) y DMAP (0,6 mg, 0,00496 mmol) seguido del Compuesto **84** (16 mg, 0,0546 mmol), preparado de acuerdo con el documento WO 9414436 A1. La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O (3 x), NaOH 0,5 M (3 x) y salmuera, se secó, se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 50 al 100 %/Hex), después por HPLC de fase inversa (ACN del 5 al 100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **BF** en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (5,5 mg, 0,0064 mmol, 13 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 8,57-8,5 (m, 1 H), 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,93-7,89 (m, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,40-7,06 (m, 7 H), 6,96 (s, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 5,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 5,00-4,87 (m, 5 H), 4,10-3,55 (m, 7 H), 2,86-2,65 (m, 5 H), 1,52-1,31 (m, 2 H). Espectro de masas: 750,1 (M+H)⁺.

30

Preparación del Ejemplo BG

Esquema 26



Reactivos y condiciones: i. a. 4-trifluorometoxi-benzaldehído, isopropanol, 80 °C; b. NaBH₃CN, 88 %; ii. 68c. AcOH, isopropanol, 80 °C; iii. a. TFA, CH₂Cl₂; b. 70, diisopropiletilamina, DMAP, ACN

5 Compuesto 86

El Compuesto 3 (215 mg, 1,06 mmol), preparado de acuerdo con Bold y col. L Med. Chem. 1998, 41, 3387-3401, en isopropanol (10 ml) se trató con 4-trifluorometoxi-benzaldehído disponible en el mercado (151 µl, 1,06 mmol) a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/Hex) para dar un sólido de color blanco (252 mg, 0,671 mmol, 63 %). El sólido se disolvió en THF (7 ml). Se añadió cianoborohidruro sódico (44,3 mg, 0,705 mmol) seguido de la adición de ácido p-toluenosulfónico (141 mg, 0,739 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, después se repartió con una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y MeOH (4 ml) y se añadió Na₂B₄O₇·10H₂O (4 equiv.) en H₂O. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se añadieron 10 gotas de AcOH. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, después se repartió con una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc, se extrajo con EtOAc (2 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/Hex) para dar el Compuesto 86 en forma de un aceite espeso de color transparente (173 mg, 0,460 mmol, 68 %). Espectro de masas: 378,0 (M+H)⁺.

20 Compuesto 88

A una solución del Compuesto 68c (53,9 mg, 0,184 mmol) en isopropanol (3,0 ml) se le añadieron el Compuesto 86 (69,4 mg, 0,184 mmol) y AcOH (ácido acético) (8,8 mg). Después de agitar durante 3 días a 80 °C, la mezcla de reacción se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/Hex y MeOH del 0 al 8 %/CH₂Cl₂) para dar el Compuesto 88 en forma de un sólido de color blanco (91,9 mg, 0,137 mmol, 75 %). Espectro de masas: 671,1 (M+H)⁺.

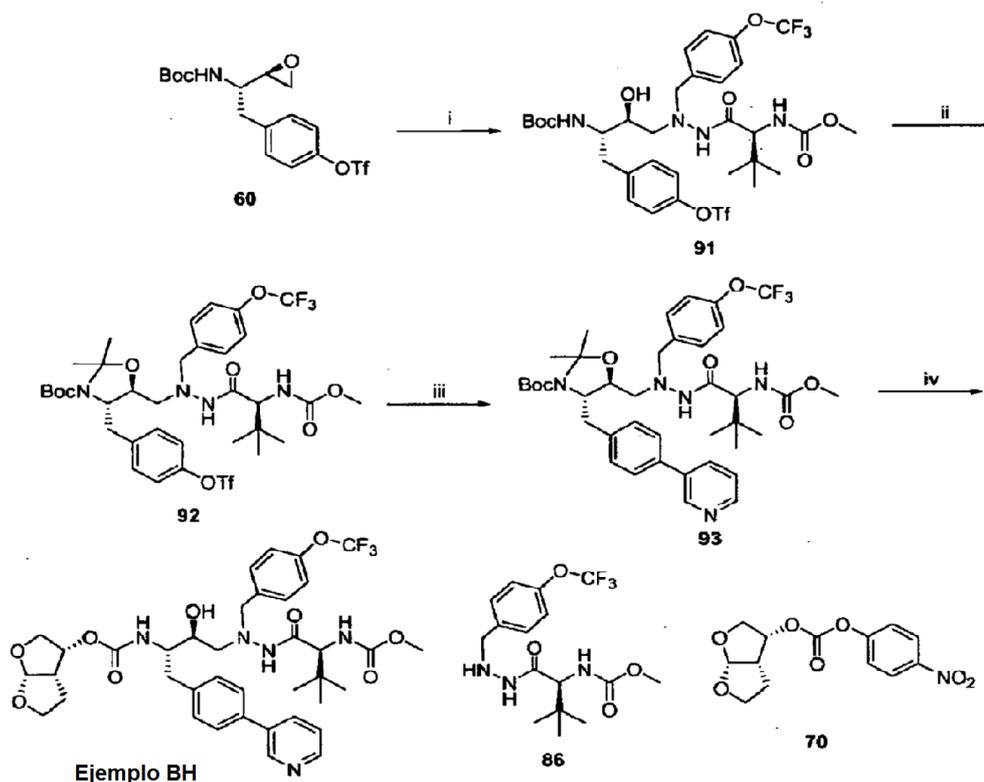
30 Ejemplo BG

A una solución del Compuesto 88 (91,9 mg, 0,137 mmol) en CH₂Cl₂ (1,6 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y a t.a. durante 1,5 horas. La mezcla se co-evaporó con tolueno (4 ml) y se puso en alto vacío durante 2 horas. El residuo se disolvió en ACN (2 ml). Se añadieron DMAP (3,4 mg, 0,027 mmol) y diisopropiletilamina (0,072 ml, 0,412 mmol) seguido del Compuesto 70 (40,6 mg,

0,137 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se purificó (TLC prep., MeOH al 4 %/CH₂Cl₂) para dar un Ejemplo **BG** en forma de un sólido de color blanco (48,3 mg, 0,066 mmol, 48 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,39 (d), 7,27-7,11 (m), 6,80-6,77 (d), 6,69 (s), 5,66-5,65 (d), 5,37-5,30 (m), 5,05-5,00 (m), 4,81 (s), 4,13-4,07 (m), 3,97-3,94 (m), 3,85-3,47 (m), 2,93-2,86 (m), 2,69-2,67 (d), 1,96 (s), 1,66-1,60 (m), 1,28-1,23 (m), 0,88-0,85 (m), 0,65 (s). Espectro de masas: 727,2 (M+H)⁺.

Preparación del Ejemplo BH

Esquema 27



Reactivos y condiciones: i. **86**, AcOH, isopropanol, 80 °C; ii. ácido canforsulfónico, dimetoxipropano, acetona; iii. ácido 3-piridinaborónico, PdCl₂(dppf), Na₂CO₃, DME; iv. a. TFA, CH₂Cl₂; b. **70**, diisopropiletilamina, DMAP, ACN

Compuesto 91

A una solución del Compuesto **60** (113 mg, 0,276 mmol) en isopropanol (4,0 ml) se le añadieron el Compuesto **86** (104 mg, 0,276 mmol) y AcOH (13,2 mg). Después de agitar durante 3 días a 80 °C, la mezcla de reacción se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/Hex y MeOH del 0 al 8 %/CH₂Cl₂) para dar el Compuesto **91** en forma de un sólido de color blanco (135 mg, 0,172 mmol, 62 %). Espectro de masas: 789,0 (M+H)⁺.

Compuesto 92

Una solución del Compuesto **91** (135 mg, 0,172 mmol), ácido alcanforsulfónico (43,9 mg, 0,189 mmol) y dimetoxipropano (0,211 ml, 1,72 mmol) en acetona (3 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se repartió con una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc, se extrajo con EtOAc (1 x), se lavó con H₂O (1 x), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/Hex) para dar el Compuesto **92** en forma de una película transparente (72,0 mg, 0,087 mmol, 51 %). Espectro de masas: 829,1 (M+H)⁺.

Compuesto 93

En un vial de proceso de Smith se añadieron el Compuesto **92** (24 mg, 0,029 mmol), ácido 3-piridinaborónico (8,9 mg, 0,072 mmol), PdCl₂(dppf) (3,3 mg, 0,003 mmol), Na₂CO₃ 2 M (0,072 ml) y DME (0,6 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 25 min a través de irradiación por microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc del 20 al 90 %/Hex) para dar el Compuesto **93** en forma de un

sólido de color blanco (14,2 mg, 0,019 mmol, 65 %). Espectro de masas: 758,2 (M+H)⁺.

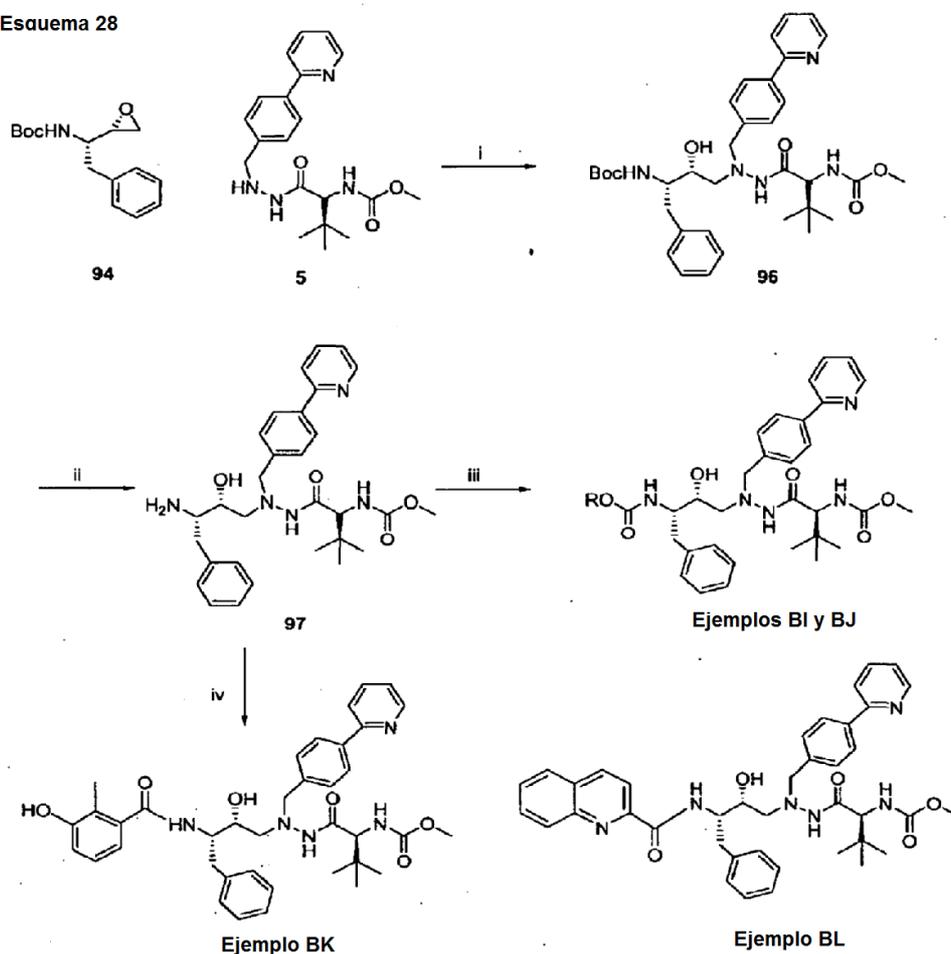
Ejemplo BH

5 A una solución del Compuesto **93** (14,2 mg, 0,019 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) a t.a. se le añadió TFA (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se concentró, se repartió con una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc, se extrajo con EtOAc (1 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en ACN (1 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (6,5 µl, 0,037 mmol) y DMAP (0,5 mg, 0,004 mmol) seguido del Compuesto **70** (5,5 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, después se concentró y se purificó con TLC prep. (placa de gel de sílice, MeOH al 6 %/CH₂Cl₂) para dar el Ejemplo **BH** en forma de un sólido de color blanco (4,5 mg, 0,006 mmol, 31 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,83-8,82 (d), 8,59-8,57 (m), 7,87-7,84 (d), 7,52-7,49 (d), 7,44-7,33 (m), 7,19-7,16 (d), 6,36 (s), 5,66-5,64 (d), 5,33-5,31 (d), 5,25-5,21 (d), 5,07-5,00 (m), 4,84 (s), 4,17-4,12 (d), 4,01-3,96 (m), 3,89-3,52 (m), 3,02-2,89 (m), 2,71-2,67 (d), 1,63-1,59 (m), 1,32-1,26 (m), 0,66 (s). Espectro de masas: 774,2 (M+H)⁺.

15

Preparación de los Ejemplos BI, BJ, Bk y BL

Esquema 28



Reactivos y Condiciones: i. i-PrOH, 80 °C; ii. TFA, DCM; iii. DMAP, DIPEA, bistetrahydrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo para BI, tetrahydrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo para BJ CH₃CN; iv. EDC, HOBT, NMM, DMF

20 Compuesto 96

El epóxido **94**, adquirido en Kaneka Corporation, (527 mg, 2 mmol) y el Compuesto **5** (741 mg, 2 mmol) se disolvieron en isopropanol y se calentaron a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de enfriarse a t.a., se concentró y se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 30-50 %) para dar el Compuesto **96** (500 mg, 50 %) Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 656

25

Ejemplo BI

Se añadió TFA (0,4 ml) a **96** (100 mg, 0,16 mmol) en DCM (1,6 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 1,5 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo para obtener el Compuesto **97**. El Compuesto **97** (28 mg, 0,052 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (1 mg, 0,008 mmol) seguido de DIEA (35 µl, 0,2 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió el Compuesto **70** (16 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **BI** (20 mg, 56 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,04 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,36 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21-7,18 (m, 5 H), 5,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,33 (m, 2 H), 5,00 (m, 1 H), 4,09 (m, 2H), 4,05-3,63 (m, 10 H), 3,58 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 5 H), 1,72-1,58 (m, 2H), 0,83(s, 9H). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 713

Ejemplo BJ

El Compuesto **97** (53 mg, 0,1 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (1 mg, 0,008 mmol) seguido de DIEA (70 µl, 0,4 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió tetrahidrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo (25 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **BJ** (38 mg, 60 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,31 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,27-7,20 (m, 5 H), 5,12-4,88 (m, 4 H), 4,09-3,61 (m, 10 H), 3,54 (s, 3H), 2,95-2,88 (m, 4H), 2,18-1,92 (m, 2 H), 0,84 (s, 9H). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 671

Ejemplo BK

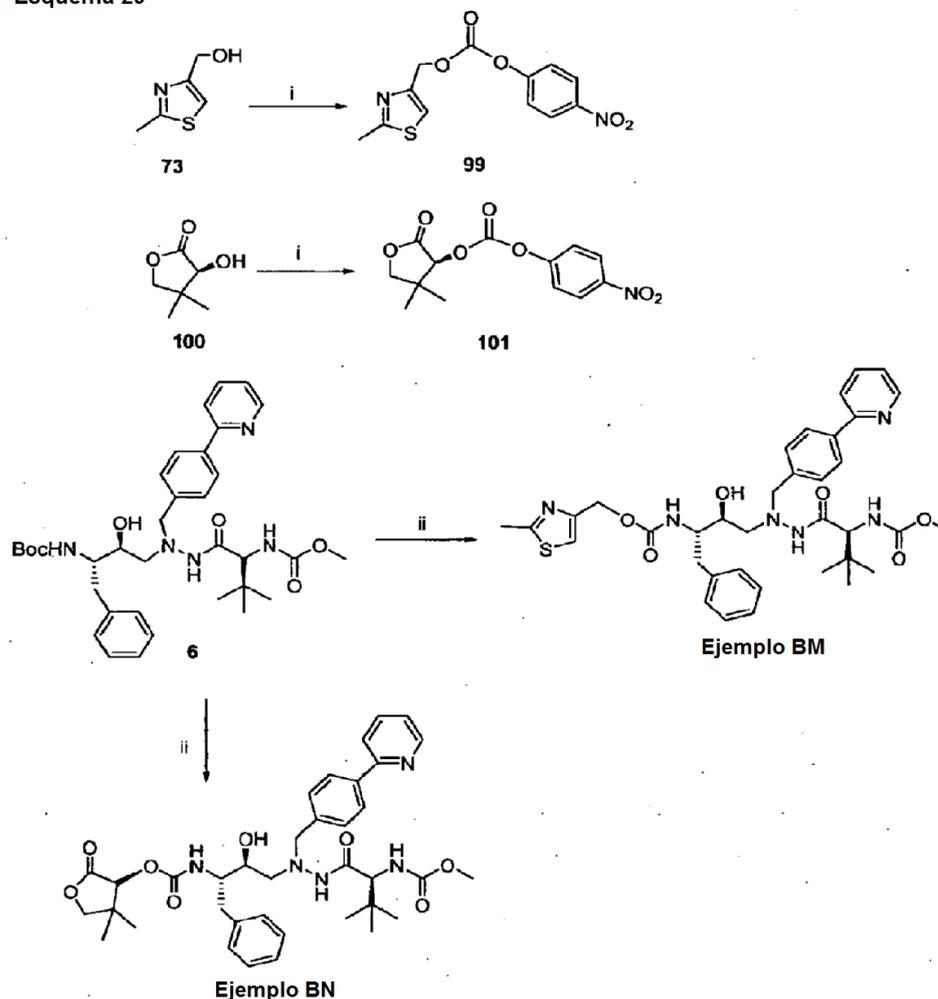
Una solución de ácido 3-hidroxi-o-toluico, adquirido en TCI, (15 mg, 0,1 mmol), EDC (21 mg, 0,11 mmol), HOBT (15 mg, 0,11 mmol), y 4-metilmorfolina (13 µl, 0,12 mmol) en DMF (0,5 ml) se dejó en agitación durante 45 min. El Compuesto **97** (53 mg, 0,1 mmol) se disolvió en DMF (0,1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se dejó en agitación a t.a. durante 24 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado, y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) y produjo el Ejemplo **BK** en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 61 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,77 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,49 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89-7,82 (m, 3H), 7,65(d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29-7,19 (m, 5 H), 6,94 (m, 1H), 6,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,14 (s, 2 H), 3,84 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22-2,71 (m, 5H), 1,89 (s, 3 H), 0,83 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 691

Ejemplo BL

El Ejemplo **BL** se preparó a partir del Compuesto **97** de una manera similar a la usada para preparar el Ejemplo **BK**, excepto que se usó ácido quináldico, adquirido en Aldrich, en lugar de ácido 3-hidroxi-o-toluico para proporcionar Ejemplo **BL** en forma de un polvo de color blanco (41 mg, 60 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,04 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,30-8,19 (m, 4H), 8,06-7,52 (m, 10H), 7,36-7,19 (m, 5H), 5,39 (m, 1H) 4,46 (m, 1 H), 4,12-3,97(m, 2H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,30-2,99 (m, 5 H), 0,82 (s, 9 H). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 712

Preparación de los Ejemplos BM y BN

Esquema 29



Reactivos y Condiciones: i. TEA, DCM, Bis(4-nitrofenil)carbonato; ii. a. TFA, DCM; b. DMAP, DIPEA, 99 para BM; y 101 para BN

5 Compuesto 99

Se añadió TEA (63 μ l, 0,45 mmol) a una solución del Compuesto 73 (38 mg, 0,3 mmol) y Bis(4-nitrofenil)carbonato (92 mg, 0,3 mmol) en DCM (1,2 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó cuatro veces con una solución acuosa de NaOH (1 N), una vez con una solución saturada de NaHCO₃, y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-30 % en hexano) para dar el Compuesto **99** (69 mg, 80 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 295

15 Compuesto 101

Se añadió TEA (209 μ l, 1,5 mmol) a una solución del Compuesto **100** (S)-Pantolactona (130 mg, 1 mmol) y Bis(4-nitrofenil)carbonato (304 mg, 1 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó cuatro veces con una solución acuosa de NaOH (1 N), una vez con una solución saturada de NaHCO₃, y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-30 % en hexano) para dar el Compuesto **101** (240 mg, 81 %). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 296

25 Ejemplo BM

Se añadió TFA (0,3 ml) al Compuesto **6** (36 mg, 0,057 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo

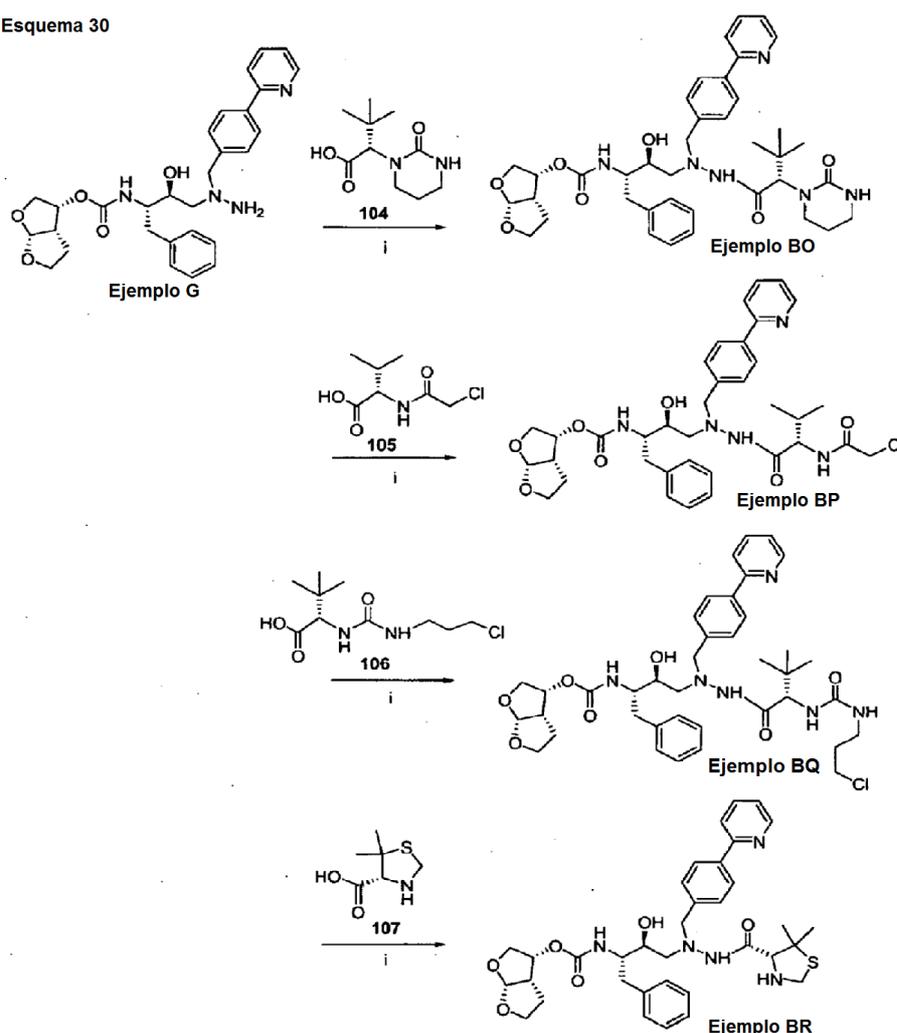
resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (1 mg, 0,08 mmol) seguido de DIPEA (40 µl, 0,23 mmol) hasta que se alcanzó un pH de 9. Siguió la adición de carbonato 99 (17 mg, 0,057 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con H₂O, tres veces con NaOH (1 N), y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **BM** (23 mg, 60 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (m, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21-7,17 (m, 4 H), 6,97 (s, 1H), 5,45-5,10 (m, 4 H), 4,18-3,86 (m, 7H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 0,71 (s, 9H). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 712

Ejemplo BN

Se añadió TFA (0,3 ml) al Compuesto **6** (33 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (1 mg, 0,008 mmol) seguido de DIPEA (42 µl, 0,24 mmol) hasta que se alcanzó un pH de 9. Siguió la adición de carbonato 101 (18 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con H₂O, tres veces con NaOH (1 N), y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **BN** (24 mg, 58 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,78-7,70 (m, 2 H), 7,45 (m, 2H), 7,24 -7,17 (m, 4 H), 6,50 (s, 1H), 5,55-5,16 (m, 4H), 4,12-3,95 (m, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,99-2,60 (m, 6H), 1,15 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,76(s, 9H). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 713

Preparación de los Ejemplos BO, BP, BQ y BR

Esquema 30



Reactivos y condiciones: i. TPTU, NMM, DMF

Ejemplo BO

El Compuesto **104** (41 mg, 0,08 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) a t.a. y se añadió TPTU (30 mg, 0,1 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 min. El Ejemplo G (16 mg, 0,08 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) y se añadió al matraz de reacción seguido de 4-metilmorfolina (16 μ l, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 1 h, después la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O) produjo el Ejemplo **BO** en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 50 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76-7,70 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,18 (m, 6H), 5,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,06-3,60 (m, 10H), 3,20-2,93 (m, 8H), 1,79-1,60 (m, 6H), 0,85 (s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 716.

Ejemplo BP

El Compuesto **105** (41 mg, 0,08 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) a t.a. y se añadió TPTU (48 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 min. El Ejemplo G (31 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) y se añadió al matraz de reacción seguido de 4-metilmorfolina (26 μ l, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 1 h y después la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O) produjo el Ejemplo **BP** en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 68 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78-7,70 (m, 2 H), 7,29-7,18 (m, 6H), 5,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,31-5,04 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,02-3,70 (m, 10 H), 2,95 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 1,92-1,63 (m, 8H), 0,70 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,61 (d, J = 6,7 Hz, 3H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 695.

Ejemplo BO

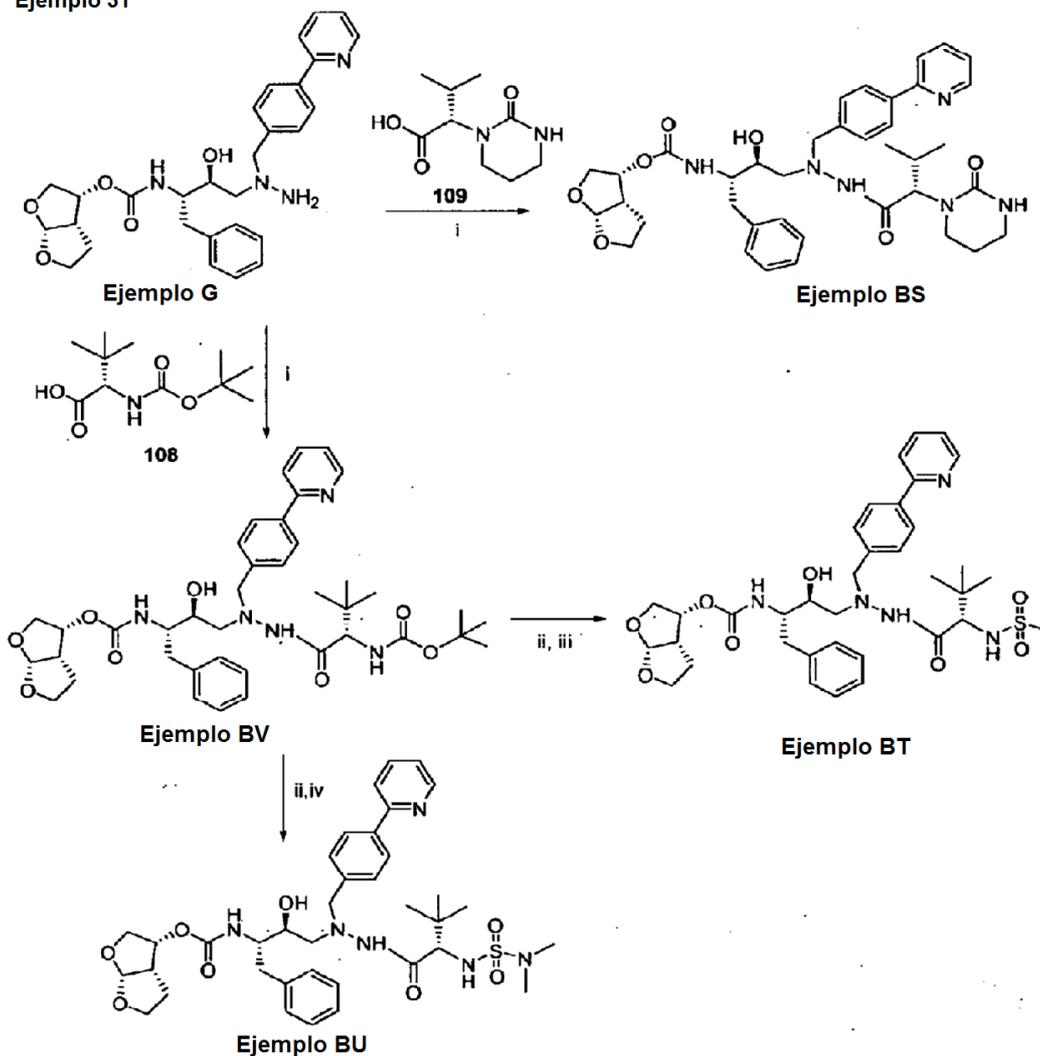
El Compuesto **106** (41 mg, 0,08 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) a t.a. y se añadió TPTU (48 mg, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 min. El Ejemplo G (40 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) y se añadió al matraz de reacción seguido de 4-metilmorfolina (26 μ l, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 1 h y después la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O) produjo el Ejemplo **BQ** en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 60 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,23 (m, 1H), 8,64 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89-7,81 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34-7,15 (m, 5H), 6,21-6,01 (m, 1H), 5,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,99-4,91 (m, 2H), 4,03-3,48 (m, 10H), 3,07 (m, 2H), 2,75 (m, 7H), 1,75 (m, 3H), 1,39 (m, 3H), 0,61 (s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 752.

Ejemplo BR

El Compuesto **107** (52 mg, 0,1 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) a t.a. y se añadió TPTU (60 mg, 0,2 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 min. El Ejemplo G (32,2 mg, 0,2 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) y se añadió al matraz de reacción seguido de 4-metilmorfolina (33 μ l, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 1 h y después la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O) produjo el Ejemplo **BR** en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 45 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27-7,18 (m, 6H), 5,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,07-4,95 (m, 2 H), 4,17-3,59 (m, 10 H), 2,98-2,88 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,79-1,63 (m, 5H), 1,48 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 684.

Preparación de los Ejemplos BS, BT, BU y BV

Ejemplo 31



Reactivos y condiciones: i. EDC, HOBT, NMM, DMF; ii. TFA, DCM; iii. Cloruro de metanosulfonilo, DIEA, DCM; iv. Cloruro de dimetilsulfamilo, DEEA, DCM

5 Ejemplo BV

Se disolvió Boc-L-terc-leucina (46 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,25 ml) a t.a. Se añadieron EDC (38 mg, 0,2 mmol) y HOBT (27 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. El Ejemplo G (52 mg, 0,1 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) y se añadió al matraz de reacción después de la adición de 4-metilmorfolina (26 μ l, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 18 h y después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera antes de secarse sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/ H_2O) produjo el Ejemplo BV en forma de un sólido (47 mg, 65 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,18 (m, 5H), 5,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,29-4,99 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 4,03-3,53 (m, 10H), 2,92 (m, 7H), 1,42 (s, 9H), 0,73 (s, 9H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 732$.

Ejemplo BS

Se disolvió ácido carboxílico 109 (30 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,5 ml) a t.a. Se añadieron EDC (30 mg, 0,15 mmol) y HOBT (21 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. El Ejemplo G (78 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y se añadió al matraz de reacción después de la adición de 4-metilmorfolina (22 μ l, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 18 h y después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera antes de secarse sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/ H_2O)

produjo el Ejemplo BS en forma de un sólido (63 mg, 60 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,88 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 7,98 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43 (m, 1 H), 7,26-7,18 (m, 5H), 5,66 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,30-5,04 (m, 2 H), 4,09 (m, 1H), 4,00-3,60 (m, 10 H), 3,08-2,81 (m, 10H), 2,09 (m, 4H), 1,64 (m, 1H), 0,78 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 0,52 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 702$.

5

Ejemplo BT

Se usó DCM (1 ml) para disolver el Ejemplo BV (20 mg, 0,027 mmol) y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 2 h y la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM anhidro (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (14 μl , 0,08 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (2,8 μl , 0,035 mmol) La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con H_2O , tres veces con NaHCO_3 y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/ H_2O) para dar el Ejemplo BT (10 mg, 50 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 7H), 6,57 (m, 1H), 5,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,15-4,99 (m, 3 H), 4,14 (m, 1H), 4,00-3,66 (m, 10 H), 3,24 (m, 1H), 2,98-2,78 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 0,77 (s, 9H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 711$.

10

15

Ejemplo BU

Se usó DCM (1 ml) para disolver el Ejemplo BV (20 mg, 0,027 mmol) y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 2 h y después la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM anhidro (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (42 μl , 0,24 mmol) seguido de cloruro de dimetanosulfamoniilo (3,8 μl , 0,035 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con H_2O tres veces con NaHCO_3 y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/ H_2O) para dar el Ejemplo BU (9 mg, 45 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,19 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,62 (m, 3H), 7,26-7,18 (m, 5H), 5,63 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,26-4,94 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,03-3,66 (m, 10 H), 3,19 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 6H), 2,78 (s, 6H), 0,74 (s, 9H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 739$.

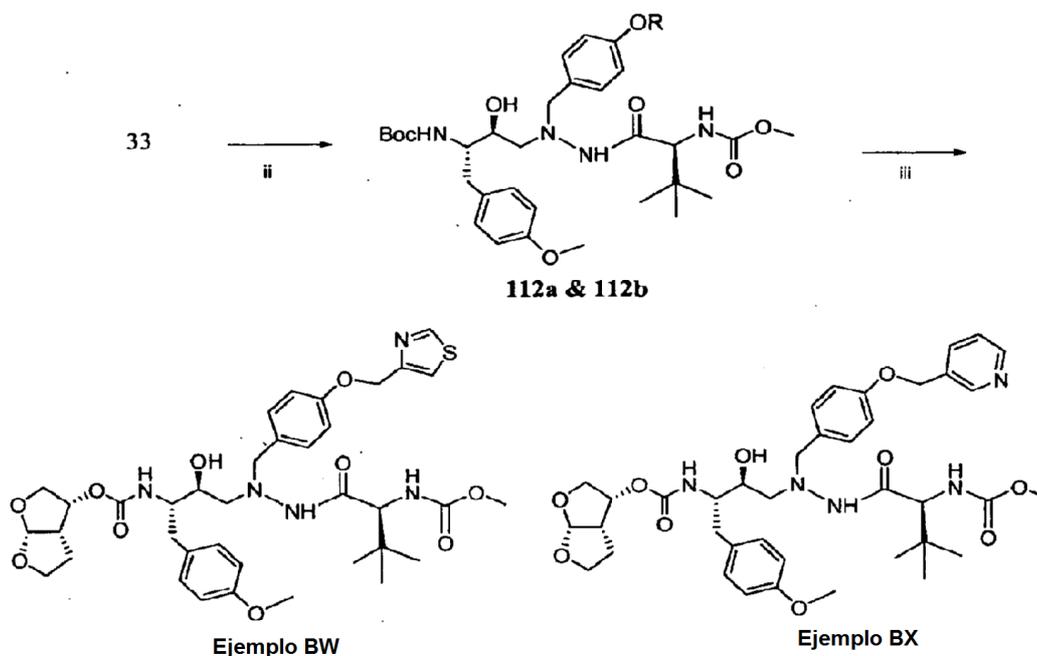
20

25

30

Preparación de los Ejemplos BW y BX

Esquema 32



Reactivos y condiciones: i. TBAP, THF; ii. ROH, Ph_3P , DBAD, DCM; iii. TFA, DCM, DIEA, DMAP, Compuesto 70 MeCN

35

Compuestos 112a

5 Se usó DCM (1,2 ml) para disolver el Compuesto 33 (36 mg, 0,06 mmol) y se añadió tiazol-4-il metanol (0,12 mmol) a t.a. Se siguió de Ph₃P (31 mg, 0,12 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (28 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar los Compuestos **112a**.

Compuestos 112b

10 El Compuesto 112b puede prepararse siguiendo el procedimiento para el Compuesto 112a, excepto que se usó 3-hidroximetilpiridina en lugar de tiazol-4-il-metanol.

Ejemplo BW

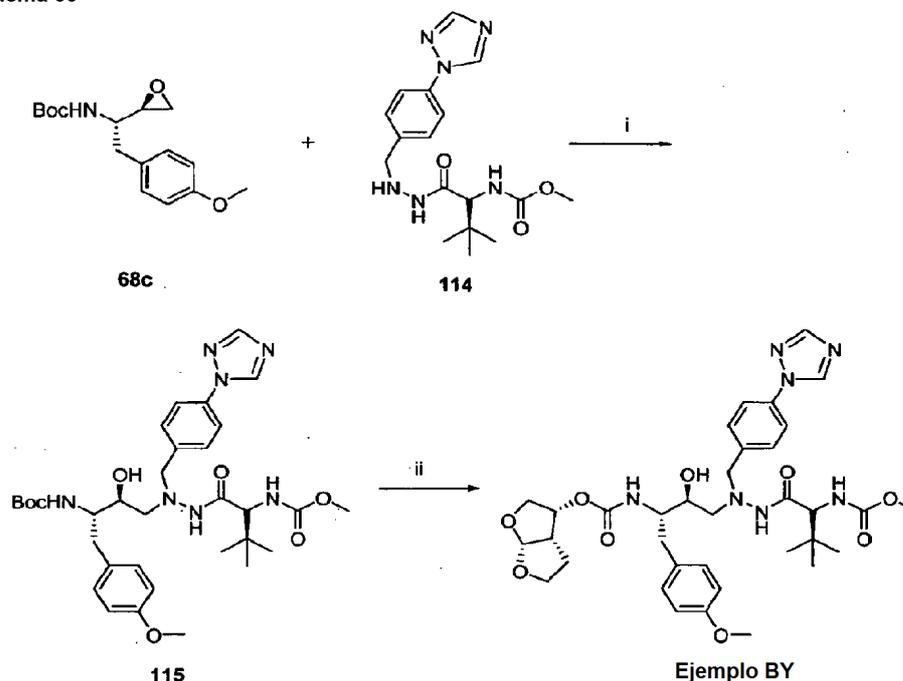
15 Se usó DCM (1 ml) para disolver el Compuesto **112a** (90 mg, 0,13 mmol) y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 2 h y después la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (105 µl, 0,6 mmol) seguido del Compuesto **70** (41 mg, 0,14 mmol) y DMAP (2 mg, 0,016 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con H₂O, tres veces con NaHCO₃ y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O) para dar el Ejemplo **BW** (38 mg, 40 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,26-5,00 (m, 5H), 4,03-3,55 (m, 13H), 2,96-2,85 (m, 5H), 2,60 (m, 5H), 1,67 (m, 1H), 0,75 (s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 757.

Ejemplo BX

30 Se usó DCM (0,5 ml) para disolver el Compuesto 112b (40 mg, 0,058 mmol) y se añadió TFA (0,1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 2 h y después la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (51 µl, 0,29 mmol) seguido del Compuesto 70 (18 mg, 0,06 mmol) y DMAP (0,8 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con H₂O, tres veces con NaHCO₃ y una vez con salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **BX** (20 mg, 45 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,02 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,34-5,01 (m, 5H), 4,07-3,61 (m, 16H), 2,92-2,66 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 0,79 (s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 751.

Preparación del Ejemplo BY

Esquema 33



Reactivos y Condiciones: i. i-PrOH, 80 °C; ii. TFA, DCM; DMAP, DIPEA, Compuesto 70

5 Compuesto 115

El epóxido 68c (59 mg, 0,2 mmol) y 114 (76 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en isopropanol y se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de enfriarse a t.a., se concentró y se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 30-50 %) para dar el Compuesto 115 (72 mg, 55 %) Espectro de masas: (M+H)⁺ = 654

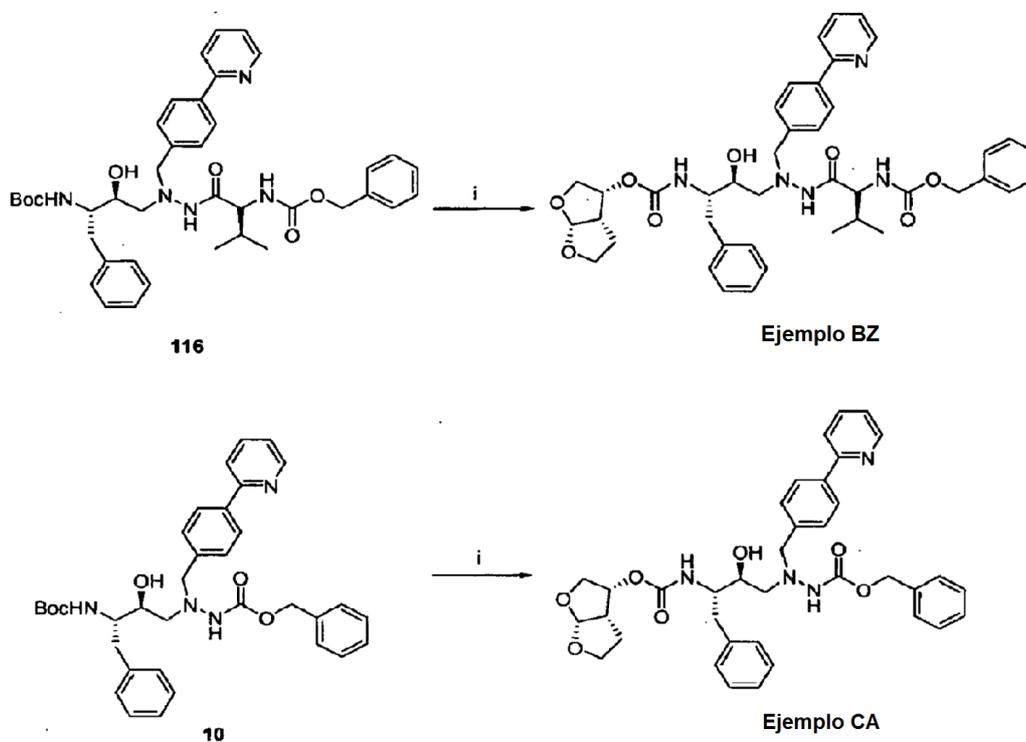
Ejemplo BY

Se añadió TFA (0,05 ml) a 115 (50 mg, 0,075 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 1,5 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (1,5 mg, 0,01 mmol) seguido de DIEA (52,5 µl, 0,3 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió el Compuesto 70 (23,5 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo BY (27 mg, 50 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,54 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,47 (m, 1H), 5,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,24 (m, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 4,74 (m, 1H), 4,17 -3,54 (m, 15 H), 2,95-2,68 (m, 5 H), 1,72-1,58 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 710

25

Preparación de los Ejemplos BZ y CA

Esquema 34



Reactivos y Condiciones: i. TFA, DCM; DMAP, DIPEA, Compuesto 70

5 Ejemplo BZ

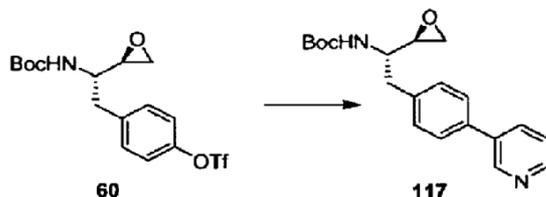
Se añadió TFA (0,03 ml) a 116 (28 mg, 0,052 mmol) en DCM (0,3 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 1,5 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (1 mg, 0,008 mmol) seguido de DIEA (35 μ l, 0,2 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió bistetrahidrofurano-3-il carbonato de (R)-4-nitrofenilo (16 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo BZ (15 mg, 50 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,99 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,91-7,15 (m, 12 H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,48-5,03 (m, 10H), 4,11-3,59 (m, 6H), 2,95-2,68 (m, 4H), 1,92-1,63 (m, 4H), 0,65 (m, 6H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 752

Ejemplo CA

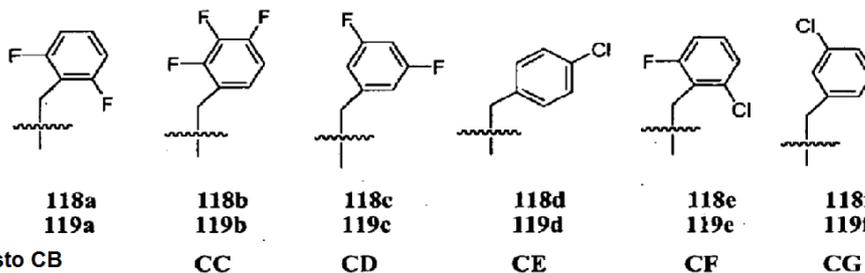
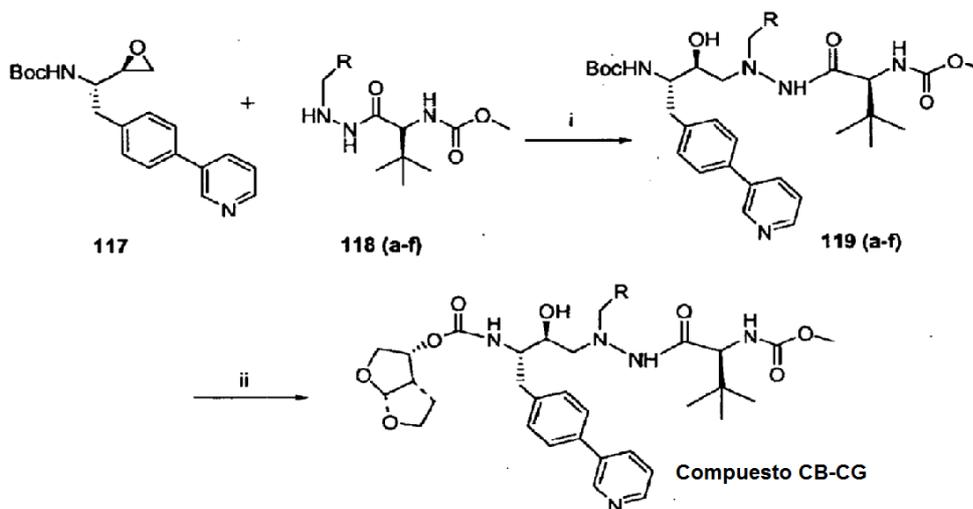
Se añadió TFA (0,03 ml) a 10 (31 mg, 0,052 mmol) en DCM (0,3 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 1,5 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (1 mg, 0,008 mmol) seguido de DIEA (35 μ l, 0,2 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió Compuesto 70 (16 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo CA (16 mg, 50 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (m, 1H), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,85-7,73 (m, 4 H), 7,44-7,18 (m, 11H), 5,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,28-5,03 (m, 4H), 4,08-3,66 (m, 8H), 2,96-2,60 (m, 6H), 1,67 (m, 2H). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 675

Preparación de los Ejemplos CB-CG

Esquema 35



Reactivos y Condiciones: i. ácido 3-piridinborónico, PdCl₂(dppf), DME, Na₂CO₃ ac., 78 %



Reactivos y Condiciones: i. HOAc, i-PrOH, 80 °C; ii. TFA, DCM; DMAP, DIPEA, bistetrahidrofuran-carbonato

5 Compuesto 117

Un matraz de fondo redondo se cargó con el compuesto 60 (1,24 g, 3,01 mmol), ácido 3-piridinborónico (Aldrich, 0,741 g, 6,03 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,276 g, 0,301 mmol). Se añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (7,5 ml, 15,05 mmol) y dimetoxietano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró hasta 10 ml y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, isopropanol del 30 al 60 %/Hex) para dar un sólido de color blanco (0,7247 g, 70 %). El análisis por LC-MS muestra 341,1 (M+1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (s, 1 H), 8,58 (m, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,37 (m, 3 H), 4,64 (m, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,72 (t, 1 H), 2,60 (s, 1 H), 1,39 (s, 9 H).

15 Compuesto 119a

El epóxido 117 (34 mg, 0,1 mmol) y 118a (100 mg, 0,3 mmol) se disolvieron en isopropanol (1,5 ml), se añadió ácido acético (0,014 ml, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de enfriarse a t.a., se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 30-50 %) para dar el compuesto 119a (25 mg, 25 %). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 693

Ejemplo CB

Se añadió TFA (0,1 ml) a **119a** (12 mg, 0,018 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,3 mg, 0,002 mmol) seguido de DIEA (16 µl, 0,09 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió bistetrahidrofurano-carbonato (6 mg, 0,02 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo CB (8 mg, 61 %). ¹H MNR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,95(d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,05-3,64 (m, 10H), 3,58 (s, 3H), 2,98-2,63 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 0,89(s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 727

Compuesto 119b

El epóxido **117** (34 mg, 0,1 mmol) y **118b** (97 mg, 0,28 mmol) se disolvieron en isopropanol (1,5 ml), se añadió ácido acético (0,013 ml, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de enfriarse a t.a., se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 30-50 %) para dar el compuesto **119b** (30 mg, 30 %). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 711

Ejemplo CC

Se añadió TFA (0,1 ml) a **119b** (13 mg, 0,018 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,3 mg, 0,002 mmol) seguido de DIEA (16 µl, 0,09 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió bistetrahidrofurano-carbonato (6 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo CC (10 mg, 71 %). ¹H MNR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,14 (s, 1H), 8,79(d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,91(m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,68 (d, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,40(m, 2H), 4,04-3,72 (m, 10H), 3,63 (s, 3H), 3,02-2,73 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 0,79 (s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 745

Compuesto 119C

El epóxido **117** (34 mg, 0,1 mmol) y **118C** (100 mg, 0,3 mmol) se disolvieron en isopropanol (1,5 ml), se añadió ácido acético (0,014 ml, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de enfriarse a t.a., se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 30-50 %) para dar el compuesto **119C** (40 mg, 60 %). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 693

Ejemplo CD

Se añadió TFA (0,1 ml) a **119C** (36 mg, 0,054 mmol) en DCM (0,8 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,5 mg, 0,004 mmol) seguido de DIEA (47 µl, 0,27 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió bistetrahidrofurano-carbonato (16 mg, 0,055 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **CD** (15 mg, 38 %). ¹H MNR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,18 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,95(m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,72 (m, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,10-3,45 (m, 14H), 3,03-2,72(m, 5H), 1,74 (m, 2H), 0,74(s, 9H). Espectro de masas: (M+H)⁺ = 727

Compuesto 119d

El epóxido **117** (136 mg, 0,4 mmol) y **118d** (229 mg, 0,7 mmol) se disolvieron en isopropanol (4 ml), se añadió ácido acético (0,032 ml, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de enfriarse a t.a., se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 30-50 %) para dar el compuesto **119d** (64 mg, 24 %). Espectro de masas: (M+Na)⁺ = 691

Ejemplo CE:

Se añadió TFA (0,2 ml) a **119d** (64 mg, 0,095 mmol) en DCM (1,0 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (1,9 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (1,1 mg, 0,01 mmol) seguido de DIEA (60 µl, 0,34 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió bistetrahidrofurano-carbonato (28 mg, 0,095 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo **CE** (32 mg, 40 %). ¹H MNR (300 MHz, CD₃OD): δ 9,09 (s, 1H), 8,76 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,67(d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (d, 2H),

5,52 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,99-3,57 (m, 16H), 2,94-2,81(m, 5H), 1,47 (m, 2H), 0,70(s, 9H). Espectro de masas: $(M+H)^+ = 725$

Compuesto 119e

El epóxido 117 (136 mg, 0,4 mmol) y **118e** (242 mg, 0,7 mmol) se disolvieron en isopropanol (4 ml), se añadió ácido acético (0,032 ml, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de enfriarse a t.a., se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 30-50 %) para dar el compuesto **119e** (51 mg, 19 %). Espectro de masas: $(M+Na)^+ = 709$

Ejemplo CF

Se añadió TFA (0,2 ml) a **119e** (51 mg, 0,075 mmol) en DCM (1,0 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (1,6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,9 mg, 0,008 mmol) seguido de DIEA (50 µl, 0,29 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió bistetrahidrofurano-carbonato (22 mg, 0,075 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo CF (17 mg, 26 %). ¹H MNR (300 MHz, CD₃OD): δ 9,07 (s, 1H), 8,73 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,67(d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,22-3,60 (m, 16H), 2,91-2,84(m, 5H), 1,50 (m, 2H), 0,82 (s, 9H). Espectro de masas: $(M+H)^+ = 743$

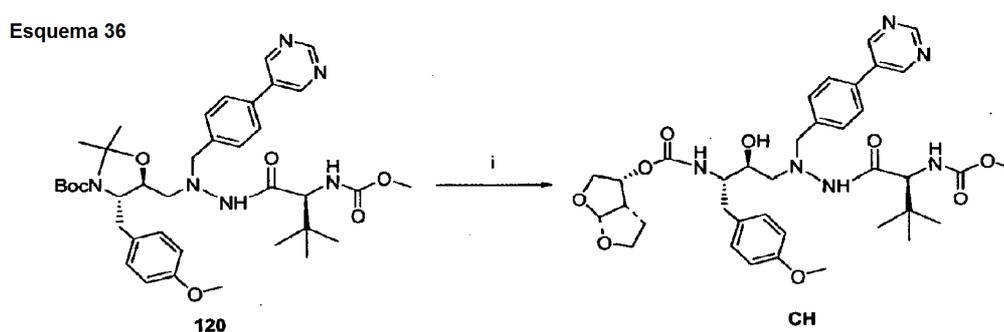
Compuesto 119f

El epóxido **117** (85 mg, 0,25 mmol) y **118f** (164 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en isopropanol (2,5 ml), se añadió ácido acético (0,023 ml, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de enfriarse a t.a., se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 30-50 %) para dar el compuesto **119f** (46 mg, 27 %). Espectro de masas: $(M+Na)^+ = 691$

Ejemplo CG

Se añadió TFA (0,2 ml) a **119f** (46 mg, 0,068 mmol) en DCM (1,0 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (1,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,8 mg, 0,007 mmol) seguido de DIEA (82 µl, 0,48 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió bistetrahidrofurano-carbonato (20 mg, 0,068 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar el Ejemplo CG (19 mg, 34 %). ¹H MNR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,11 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,50(d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 5,64 (d, 1H), 5,34 (m, 2H), 5,01 (m, 2H), 4,58-3,56 (m, 15H), 2,98-2,89(m, 4H), 1,69 (m, 1H), 0,68 (s, 9H). Espectro de masas: $(M+H)^+ = 725$

Preparación del Ejemplo CH



Reactivos y condiciones: i. TFA, DCM; DMAP, DIPEA, bistetrahidrofuran-carbonato

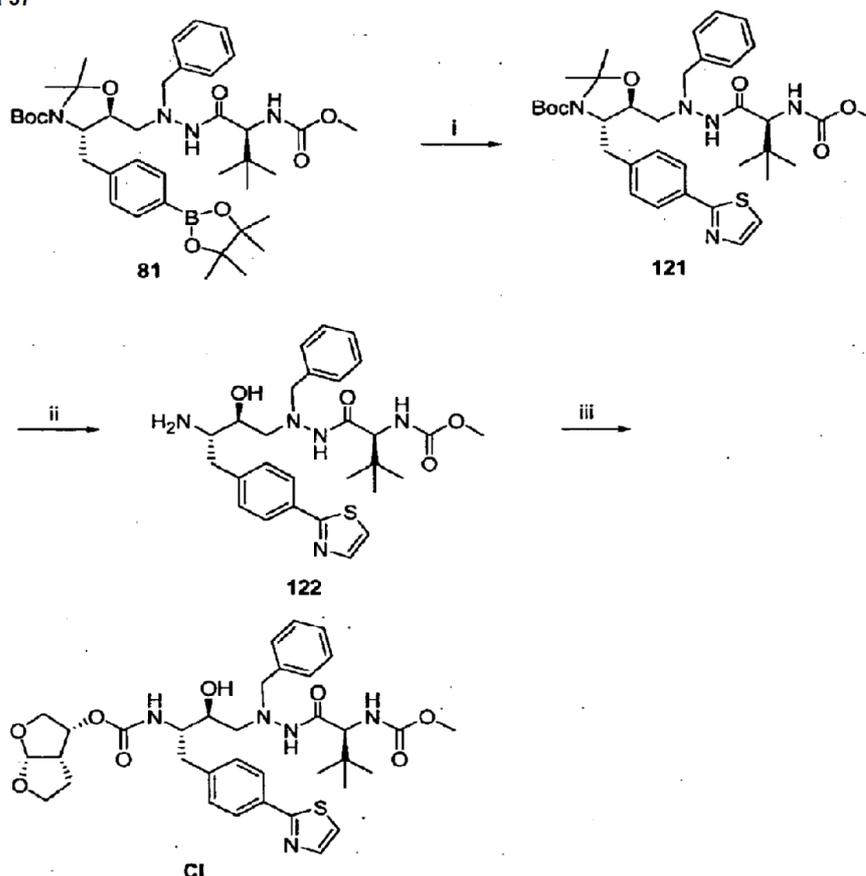
Ejemplo CH

Se añadió TFA (0,15 ml) a **120** (18 mg, 0,026 mmol) en una mezcla 1:1 de CH₃CN y H₂O (2,0 ml), y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La solución se concentró y se co-evaporó tres veces con DCM y tres veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,3 mg, 0,002 mmol) seguido de DIEA (20 µl, 0,12 mmol) hasta que la solución alcanzó un pH de 9. Se añadió bistetrahidrofurano-carbonato (7,6 mg, 0,026 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a t.a. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 25-100 %/H₂O + TFA al 0,1 %) para dar

el Ejemplo CH (8 mg, 43 %). ^1H MNR (300 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 7,50 (s, 4H), 7,07 (d, 2H), 6,744 (d, 2H), 5,62 (d, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,96-3,60 (m, 17H), 2,91-2,67 (m, 5H), 1,61 (m, 2H), 0,66 (s, 9H). Espectro de masas: $(\text{M}+\text{H})^+ = 722$

5 Preparación del Ejemplo CI

Esquema 37



Reactivos y condiciones: i. 2-bromo-tiazol, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DME, Na_2CO_3 ac.; ii. a. TFA al 1 % en MeCN/ H_2O (1:1); b. TFA, DCM; iii. (3R,3aS,6aR)-tetrahydro-2H-furo[2,3-b]furan-3-yl carbonato de 4-nitrofenilo, MeCN, DIEA, DMAP.

Compuesto 121

10 Un tubo de reacción para microondas de 5 ml se cargó con el compuesto 81 (27 mg, 0,0373 mmol), 2-bromo-tiazol (5 μl , 0,056 mmol, 1,5 equiv.) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,6 mg, 0,0007 mmol, 0,02 equiv.). Se añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,093 ml, 0,186 mmol, 5 equiv.) y dimetoxietano (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 $^\circ\text{C}$ en el reactor para microondas durante 25 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo del 30 al 90 %/Hexano) para dar un sólido de color pardo claro (7,6 mg, 30 %). El análisis por LC-MS muestra: 680,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Compuesto 122

20 Se añadió TFA al 1 % en acetonitrilo/agua (1:1) (2 ml) al compuesto 121 (7,6 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto de reacción en bruto se concentró y se secó a alto vacío. El producto de reacción en bruto anterior se le añadió TFA (1 ml) en 2 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto de reacción en bruto se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (0,5 % TFA en MeCN/agua) para dar un polvo de color blanco (7 mg, 90 % en 2 etapas). El análisis por LC-MS muestra: 540,2 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,96 (d, 2 H), 7,88 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,36 (m, 5 H), 4,03 (m, 1 H), 3,88-3,76 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,67-3,58 (m, 2 H), 3,20-2,92 (m, 4 H), 0,70 (s, 9 H).

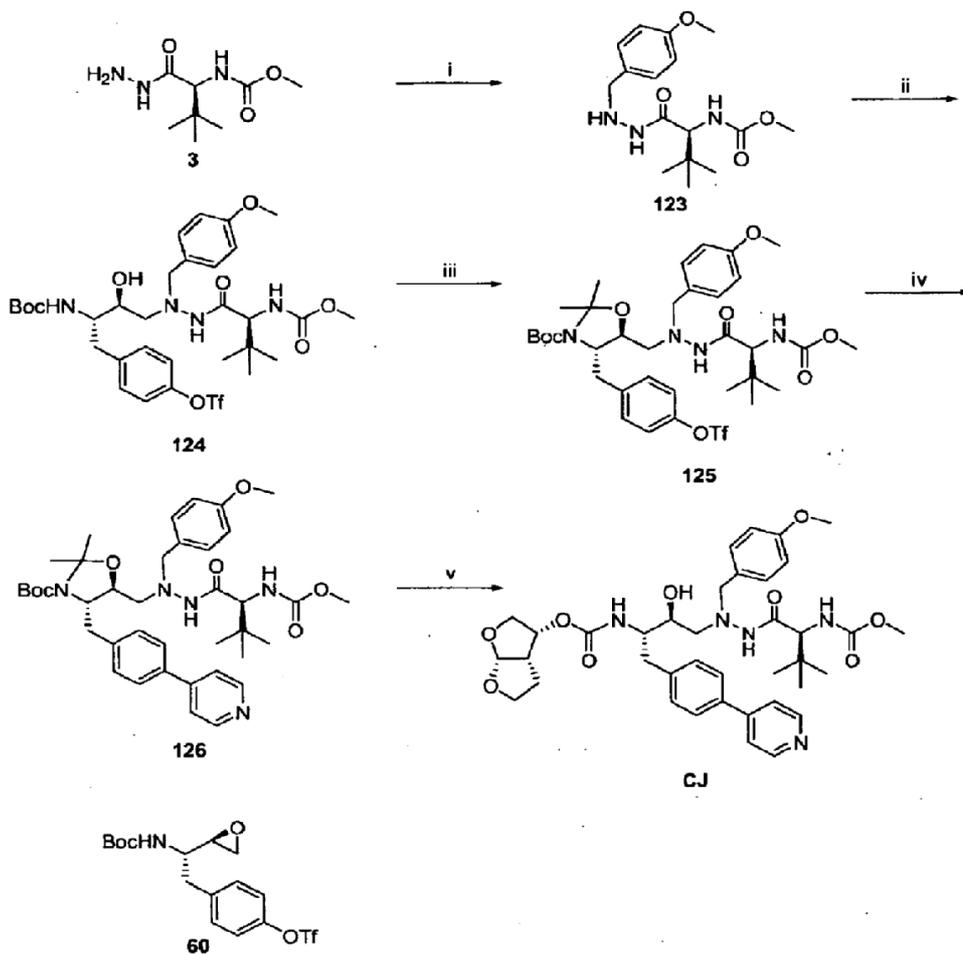
30

Ejemplo CI

Se añadió DIEA (7 μ l, 0,0046 mmol, 3,0 equiv.) al compuesto 122 (7 mg, 0,013 mmol, 1,0 equiv.) y (3R,3aS,6aR)-tetrahidro-2Hfuro[2,3-b]furan-3-il carbonato de 4-nitrofenilo (4,6 mg, 0,016 mmol, 1,2 equiv.) en 1,2 ml de MeCN seguido de DMAP (0,3 mg, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El producto de reacción en bruto se filtró y se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,5 % en MeCN/agua) para dar un polvo de color blanco (3,5 mg, 40 %). El análisis por LC-MS muestra 696,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,84 (m, 3 H), 7,59 (d, 1 H), 7,41 (m, 4 H), 7,24 (m, 3 H), 5,59 (d, 1 H), 4,95 (m, 1 H), 4,06-3,87 (m, 4 H), 3,80 (m, 1 H), 3,71 (m, 4 H), 3,60 (s, 3 H), 3,03-2,80 (m, 5 H), 1,52 (m, 1 H), 0,70 (s, 9 H).

Preparación del Ejemplo CJ

Esquema 38



Reactivos y condiciones: i. a. p-anisaldehído, isopropanol, 80 °C; b. NaBH₃CN, ii. 60, HOAc, IPA, 80 °C; iii. a. 2,2-dimetoxi propano, ácido R(-)-10-canforsulfónico, acetona; iv. ácido 4-piridinaborónico, PdCl₂(dppf), DME, Na₂CO₃ ac.; v. a. TFA al 1 % en MeCN/H₂O (1:1); v. b. TFA, DCM; c. (3R,3aS,6aR)-tetrahidro-2Hfuro[2,3-b]furan-3-il carbonato de 4-nitrofenilo, MeCN, DIEA, DMAP

15 Compuesto 123

El Compuesto 123 se preparó de una manera similar al procedimiento usado para preparar el compuesto 57, excepto que se usó p-anisaldehído (1,01 ml, 8,36 mmol) en lugar de benzaldehído; (1,66 g, 62 %). Espectro de masas: 321,1 (M + H)⁺.

20

Compuesto 124

El Compuesto 124 se preparó de una manera similar al procedimiento usado para preparar el compuesto **61** excepto que se usó el compuesto **123** (0,435 g, 1,056 mmol) en lugar del compuesto **57**; 0,216 g, 27 %. Espectro de masas: 734,3 (M + H)⁺.

Compuesto 125

El Compuesto 125 se preparó de una manera similar al procedimiento usado para preparar el compuesto **62** excepto que se usó el compuesto **124** (0,216 g, 0,294 mmol) en lugar del compuesto **61**; (0,156 g, 68 %). Espectro de masas: 775,2 (M + H)⁺.

Compuesto 126

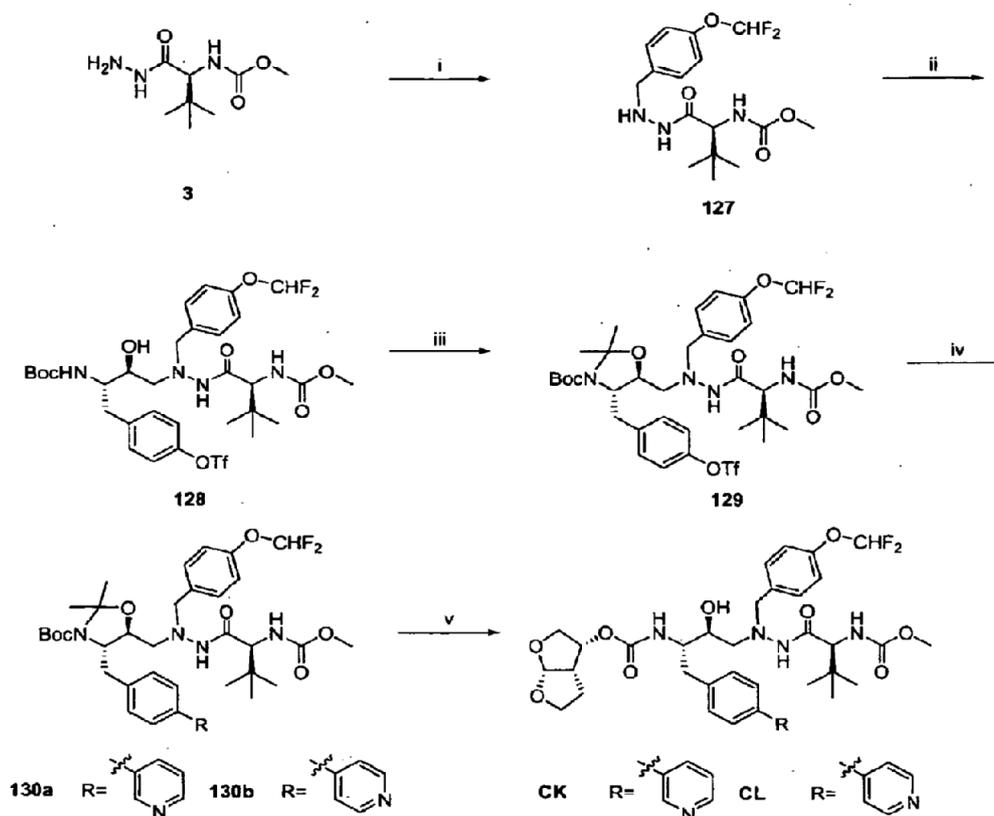
El Compuesto 126 se preparó de una manera similar al procedimiento usado para preparar el compuesto **63** excepto que el compuesto **125** (0,156 g, 0,202 mmol) se hizo reaccionar con ácido 4-piridinaborónico (Aldrich, 0,062 g, 0,505 mmol) para dar el compuesto **126**; (0,1044 g, 73 %). Espectro de masas: 704,4 (M + H)⁺.

Ejemplo CJ

El Ejemplo CJ se preparó de una manera similar al procedimiento usado para preparar el **Ejemplo AR** excepto que se usó el compuesto **126** (0,021 g, 0,030 mmol) en lugar del compuesto **63**; (0,0114 g, 53 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,78 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 8,32 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,51 (d, J = 4,64 Hz, 1 H), 4,99-4,82 (m, 1 H), 4,05-3,60 (m, 10 H), 3,55 (s, 3 H), 2,95-3,70 (m, 5 H), 1,60-1,40 (m, 2 H), 0,72 (s, 9 H). Espectro de masas: 720,4 (M + H)⁺.

Preparación de los Ejemplos CK y CL

Esquema 39



Reactivos y condiciones: i. a. 4-difluorometoxi-benzaldehído, isopropanol, 80 °C; b. Pd/C, H₂, EtOH; ii. 60, AcOH, isopropanol, 80 °C; iii. ácido canforsulfónico, dimetoxipropano, acetona; iv. ácido piridinaborónico, PdCl₂(dppf), Na₂CO₃, DME; v. a. TFA, CH₂Cl₂; b. 70, diisopropiletilamina, DMAP, ACN

Compuesto 127

El Compuesto **3** (300 mg, 1,48 mmol), preparado de acuerdo con Bold y col. J. Med. Chem. 1998, 41, 3387-3401, en isopropanol (10 ml) se trató con 4-difluorometoxi-benzaldehído disponible en el mercado (293 μ l, 2,21 mmol) a 80 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se purificó (gel de sílice, EtOAc del 0 al 80 %/Hex) para dar una espuma de color blanco (449 mg, 1,26 mmol, 85 %). A una solución de la espuma anterior en etanol (10 ml) se le añadió paladio al 10 %/carbono (40 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h, después se filtró a través de una capa de Celite, se concentró y se purificó (gel de sílice, EtOAc del 20 al 100 %/Hexano) para dar una espuma de color blanco (256 mg, 0,713 mmol, 57 %). Espectro de masas: 360,0 (M + H)⁺.

Compuesto 128

A una solución del compuesto **60** (258 mg, 0,628 mmol) en isopropanol (11 ml) se le añadieron el compuesto **127** (205 mg, 0,571 mmol) y AcOH (27,4 mg). Después de agitar durante 3 días a 80 °C, la mezcla de reacción se concentró y se purificó (gel de sílice, EtOAc del 10 al 100 %/Hexano) para dar el compuesto **128** (286 mg, 0,371 mmol, 65 %). Espectro de masas: 771,0 (M + H)⁺.

Compuesto 129

Una solución del compuesto **128** (286 mg, 0,371 mmol), ácido alcanforsulfónico (94,8 mg, 0,408 mmol) y dimetoxipropano (0,455 ml, 3,71 mmol) en acetona (5 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se repartió con una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc, se extrajo con EtOAc (1 x), se lavó con H₂O (1 x), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/Hex) para dar un aceite espeso de color transparente (211 mg, 0,260 mmol, 70 %). Espectro de masas: 811,0 (M+H)⁺.

Compuesto 130a

En un vial de proceso de Smith se añadieron el compuesto **129** (70 mg, 0,088 mmol), ácido 3-piridinaborónico (27 mg, 0,22 mmol), PdCl₂(dppf) (10 mg, 0,009 mmol), Na₂CO₃ 2 M (0,22 ml) y DME (1,5 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 25 min a través de irradiación por microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, H₂O se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró y se purificó (gel de sílice, EtOAc del 20 al 90 %/Hex) para dar un sólido de color blanco (49 mg, 0,067 mmol, 77 %). Espectro de masas: 740,2 (M + H)⁺.

Compuesto 130b

En un vial de proceso de Smith se añadieron el compuesto **129** (53 mg, 0,064 mmol), ácido 4-piridinaborónico (20 mg, 0,16 mmol), PdCl₂(dppf) (7,5 mg, 0,009 mmol), Na₂CO₃ 2 M (0,16 ml) y DME (1,0 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 25 min a través de irradiación por microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró y se purificó (gel de sílice, EtOAc del 20 al 90 %/Hex) para dar un sólido de color blanco (35 mg, 0,067 mmol, 74 %). Espectro de masas: 740,3 (M + H)⁺.

Ejemplo CK

A una solución del compuesto **130a** (34,3 mg, 0,045 mmol) en MeCN/agua (1 ml/1 ml) se le añadió TFA (20 μ l). Después, la mezcla se agitó durante una noche, se concentró, se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (1,6 ml), después se añadió TFA (0,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se destiló azeotrópicamente con tolueno y se puso a alto vacío durante 1 hora. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (18 mg, 0,139 mmol) y DMAP (1,1 mg, 0,009 mmol) seguido del compuesto **70** (13,7 mg, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, después se concentró y se purificó con TLC prep. (MeOH al 6 %/CH₂Cl₂) para dar un sólido de color blanco (20 mg, 0,026 mmol, 57 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (s), 8,56 (m), 7,86-7,83 (d), 7,50-7,48 (d), 7,39-7,23 (m), 7,07-7,00 (m), 6,89 (s), 6,73 (s), 6,48 (s), 6,23 (s), 5,69 (d), 5,63 (d), 5,54-5,30 (m), 5,10-5,01 (m), 4,91 (s), 4,15-3,48 (m), 3,05-2,81 (m), 2,70-2,60 (m), 2,04-1,77 (m), 1,55 (m), 1,31-1,23 (m), 0,73-0,69 (d). Espectro de masas: 756,3 (M + H)⁺.

Ejemplo CL

A una solución del compuesto **130b** (35,3 mg, 0,048 mmol) en MeCN/agua (1 ml/1 ml) se le añadió TFA (20 μ l). Después, la mezcla se agitó durante una noche, se concentró, se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (1,6 ml), después se añadió TFA (0,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se destiló azeotrópicamente con tolueno y se puso a alto vacío durante 1 hora. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (19 mg, 0,143 mmol) y DMAP (1,2 mg, 0,010 mmol) seguido del compuesto **70** (14,1 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, después se concentró y se purificó con TLC prep. (MeOH al 6 %/CH₂Cl₂) para dar un sólido de color blanco (16,2 mg, 0,026 mmol, 45 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,62-8,61 (m), 7,56-7,54 (d), 7,48-

7,46 (d), 7,38-7,27 (m), 7,08-7,02 (m), 6,85 (s), 6,73 (s), 6,48 (s), 6,23 (s), 5,69 (d), 5,63 (d), 5,54-5,30 (m), 5,10-5,01 (m), 4,91 (s), 4,15-3,48 (m), 3,05-2,81 (m), 2,70-2,60 (m), 2,04-1,77 (m), 1,55 (m), 1,31-1,23 (m), 0,74-0,69 (d).
Espectro de masas: 756,4 (M + H)⁺.

5 Ensayos biológicos utilizados para la caracterización de los inhibidores de la proteasa del VIH, ensayo enzimático de la proteasa del VIH (Ki)

El ensayo es a base de la detección fluorométrica de la escisión de sustrato hexapeptídico sintético mediante la proteasa del VIH-1 en un tampón de reacción definido como describió de forma inicial M. V. Toth y G. R. Marshall, Int. J. Peptida Protein Res. 36, 544 (1990)

Sustrato: (2-aminobenzoil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg

Sustrato suministrado por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; n.º de cat. H-2992)

Enzima: proteasa del VIH-1 recombinante expresada en *E. coli*

Enzima proporcionada por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; n.º de cat. H-9040)

Tampón de reacción: acetato de amonio 100 mM, pH 5,3
cloruro de sodio 1 M
ácido etilendiaminotetracético 1 mM
ditiotreitól 1 mM
dimetilsulfóxido al 10 %

Protocolo del ensayo para la determinación de la constante de inhibición *K_i*:

1. Preparar series de soluciones en el tampón de reacción, que contengan cantidad idéntica de la enzima (1 a 2,5 nM) y un inhibidor de prueba a concentraciones distintas
2. Transferir las soluciones (190 µl de cada una) a una placa de 96 pocillos blanca
3. Preincubar durante 15 min a 37 °C
4. Solubilizar el sustrato en dimetilsulfóxido al 100 % a una concentración de 800 µM. Comenzar la reacción añadiendo 10 µl de sustrato 800 µM en cada pocillo (concentración de sustrato final de 40 µM)
5. Medir las cinéticas de la reacción en tiempo real a 37 °C utilizando el fluorímetro de placas de 96 pocillos Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a λ(Ex) = 330 nm y λ(Em) = 420 nm
6. Determinar las velocidades iniciales de las reacciones con distintas concentraciones de inhibidor y calcular el valor de *K_i* (en unidades de concentración picomolar) utilizando el programa EnzFitter (Biosoft, Cambridge, R.U.) de acuerdo con un algoritmo para la inhibición competitiva de unión fuerte que describe Ermolieff J., Lin X., y Tang J., Biochemistry 36, 12364 (1997)

Ensayo de cultivo celular anti VIH-1 (CE₅₀)

Este ensayo es a base de la cuantificación del efecto citopático asociado al VIH-1 mediante la detección colorimétrica de la viabilidad de células infectadas con virus en presencia o ausencia de los inhibidores probados. La muerte celular que induce el VIH-1 se determinó utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT), el cual se convierte en un producto con características de absorción específicas solamente en células intactas, como describe Weislow OS, Kiser R, Fina DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81,577 (1989).

Protocolo del ensayo para la determinación de la CE₅₀:

1. Mantener las células MT2 en medio RPMI-1640 complementado con suero fetal bovino al 5 % y antibióticos.
2. Infectar las células con la cepa de tipo silvestre IIB del VIH-1 (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) durante 3 horas a 37 °C, utilizando el inóculo viral correspondiente a una multiplicidad de infección igual a 0,01.
3. Preparar un conjunto de soluciones que contengan diversas concentraciones del inhibidor probado, preparando diluciones en serie con factor 5 en placas de 96 pocillos (100 µl/pocillo). Distribuir las células infectadas en la placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl/pocillo). Incluir muestras con células de control infectadas no tratadas e infectadas de forma simulada no tratadas.
4. Incubar las células durante 5 días a 37 °C.
5. Preparar la solución de XTT (6 ml por placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato pH 7,4. Calentar la solución en un baño de agua durante 5 min a 55 °C. Añadir 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución de XTT.
6. Retirar 100 µl de medio de cada pocillo de la placa de ensayo.
7. Añadir 100 µl de la solución de sustrato XTT por pocillo e incubar a 37 °C durante 45 a 60 min en un incubador de CO₂.
8. Añadir 20 µl de Tritón X-100 al 2 % por pocillo para inactivar el virus.
9. Leer la absorbancia a 450 nm sustrayendo la absorbancia de fondo a 650 nm.
10. Representar la absorbancia porcentual en comparación con el control no tratado y estimar el valor de la CE₅₀ como la concentración de fármaco que da como resultado una protección del 50 % de las células infectadas.

Ensayo de cultivo celular de citotoxicidad (CC₅₀):

5 El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos probados utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfonil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) como describió Weislow OS, Kiser R, Fina DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81,577 (1989).

Protocolo del ensayo para la determinación de la CC₅₀:

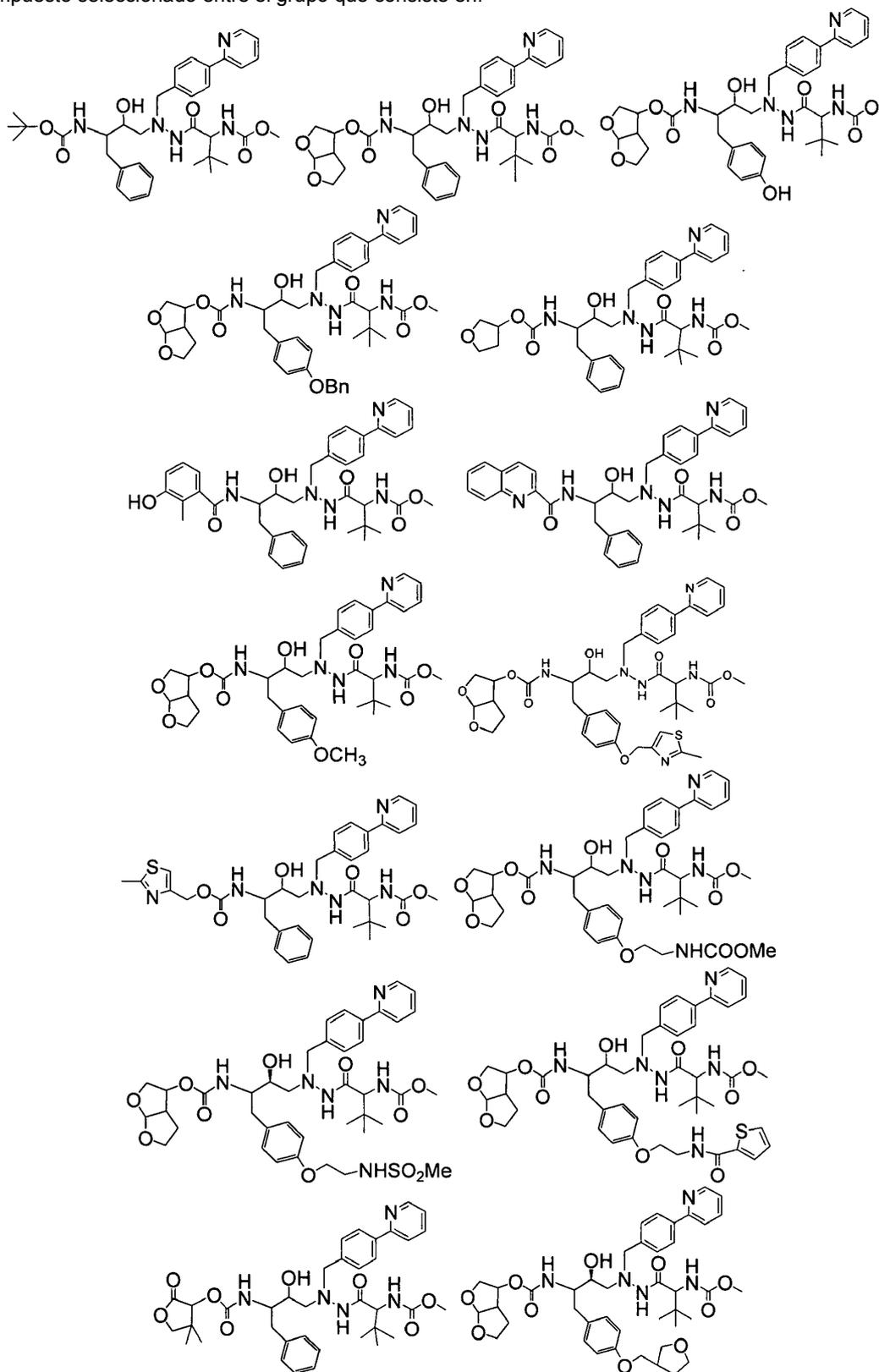
- 10 1. Mantener las células MT2 en medio RPMI-1640 complementado con suero fetal bovino al 5 % y antibióticos.
2. Preparar un conjunto de soluciones que contengan diversas concentraciones del inhibidor probado, preparando diluciones en serie con factor 5 en placa de 96 pocillos (100 µl/pocillo). Distribuir las células en la placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl/pocillo). Como control incluir muestras con células no tratadas.
3. Incubar las células durante 5 días a 37 °C.
- 15 4. Preparar la solución de XTT (6 ml por placa de ensayo) en oscuridad a una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato pH 7,4. Calentar la solución en un baño de agua a 55 °C durante 5 min. Añadir 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución de XTT.
5. Retirar 100 µl de medio de cada pocillo de la placa de ensayo y añadir 100 µl de solución de sustrato XTT por pocillo. Incubar a 37 °C durante 45 a 60 min en un incubador de CO₂.
- 20 6. Añadir 20 µl de Tritón X-100 al 2 % por pocillo para detener la conversión metabólica del XTT.
7. Leer la absorbancia a 450 nm sustrayendo el fondo a 650 nm.

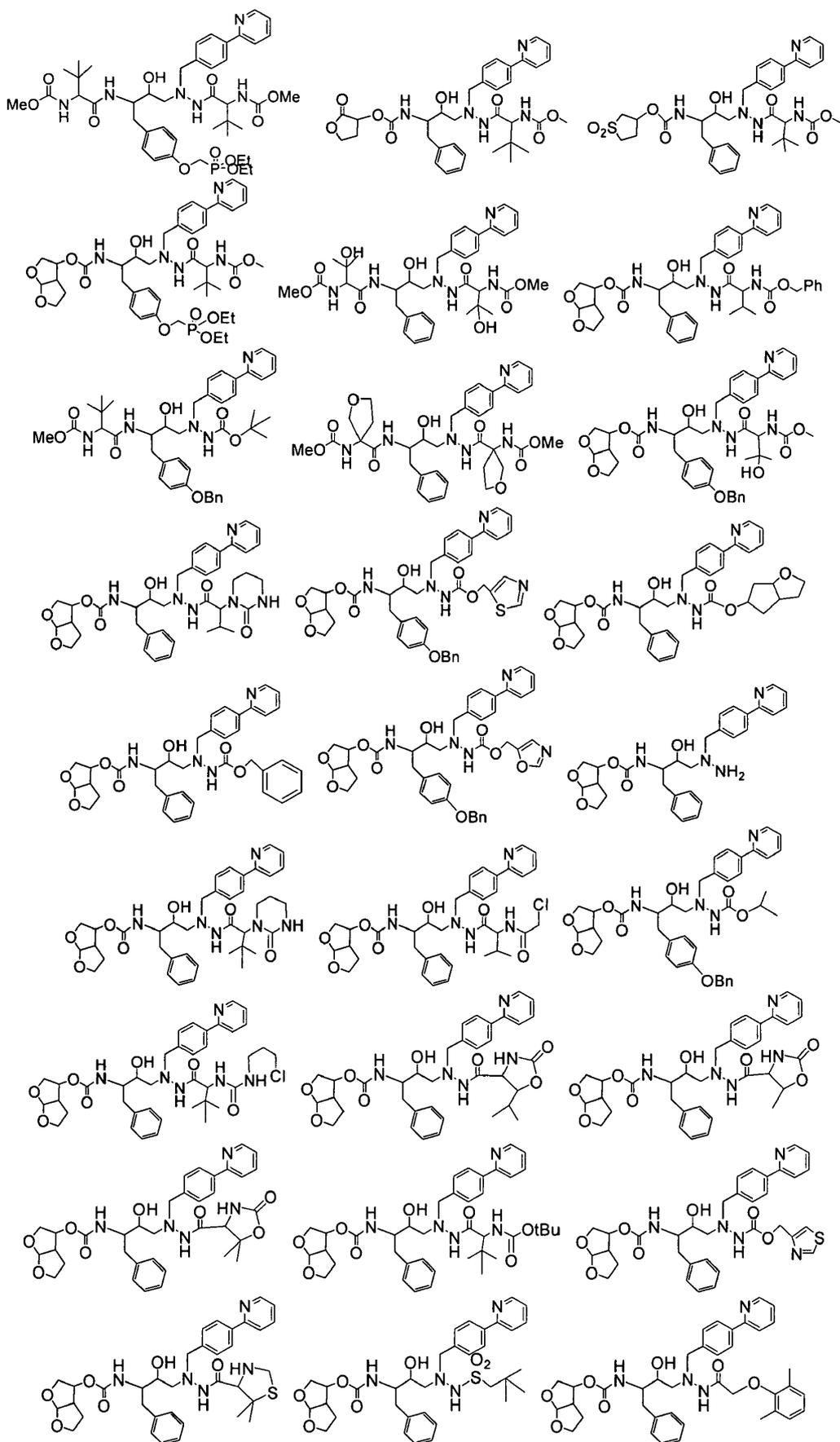
25 Representar la absorbancia porcentual en comparación con el control no tratado y estimar el valor de la CC₅₀ como la concentración de fármaco que da como resultado una inhibición del 50 % del crecimiento celular. Considerar la absorbancia como siendo directamente proporcional al crecimiento celular.

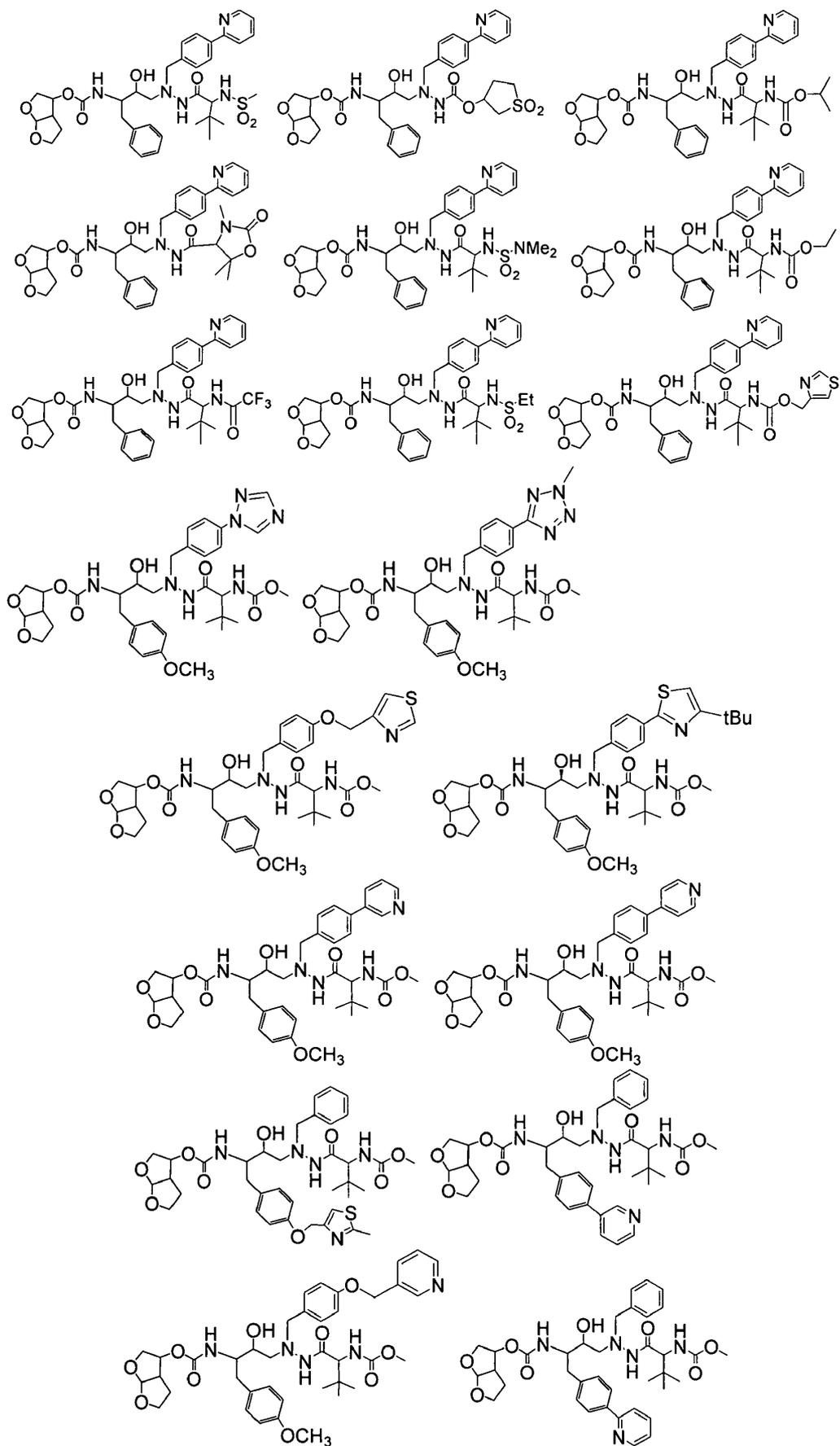
30 Los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i (pM) en el intervalo de aproximadamente 1-1300, o aproximadamente 1-1000, aproximadamente 1-500, aproximadamente 1-200, o de menos de aproximadamente 30. Por ejemplo, los Ejemplos C, J, M, N, Q, T, V, X, Z, AN, AQ, AS, AT, AX, y AY tienen valores de K_i de menos de aproximadamente 30.

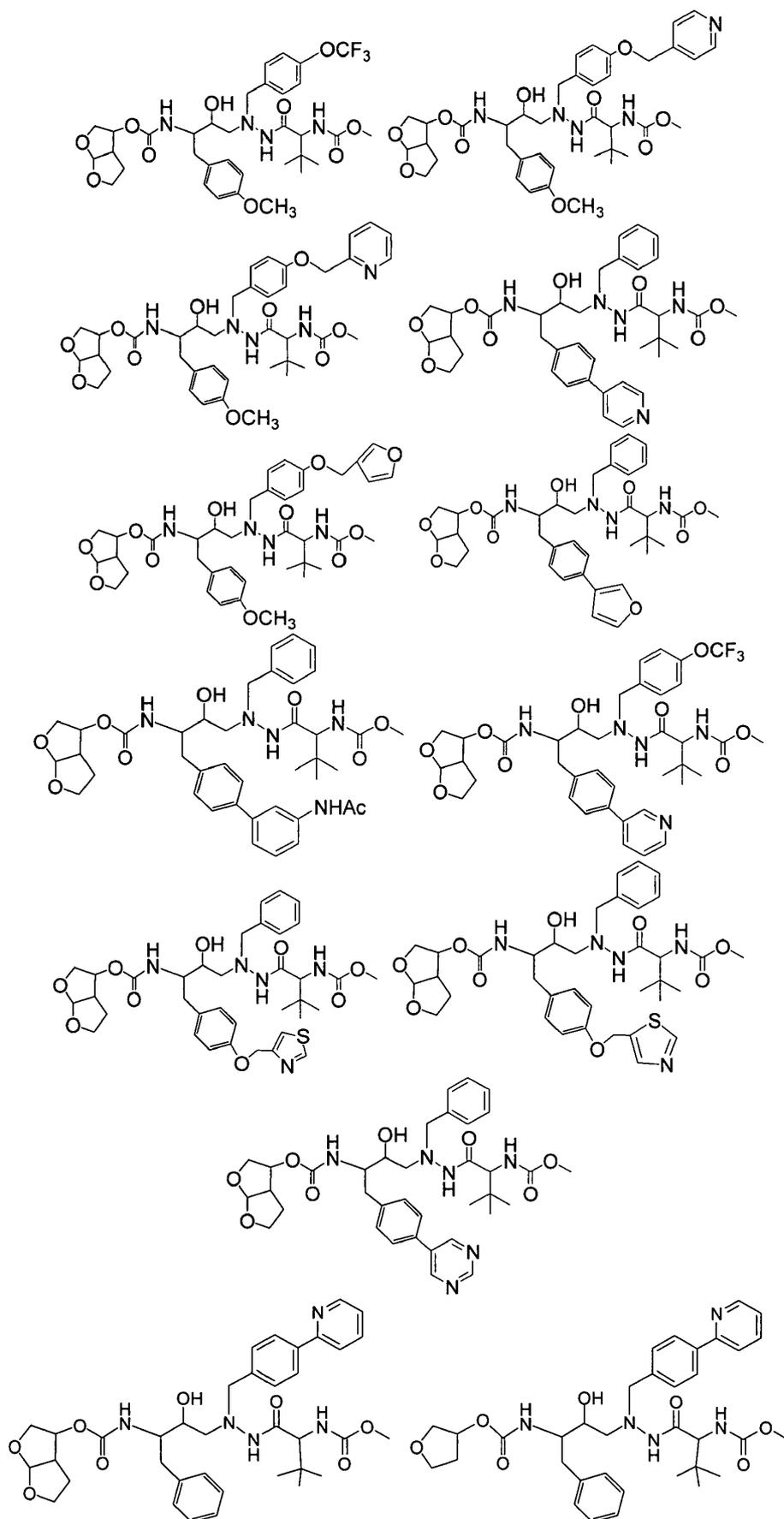
REIVINDICACIONES

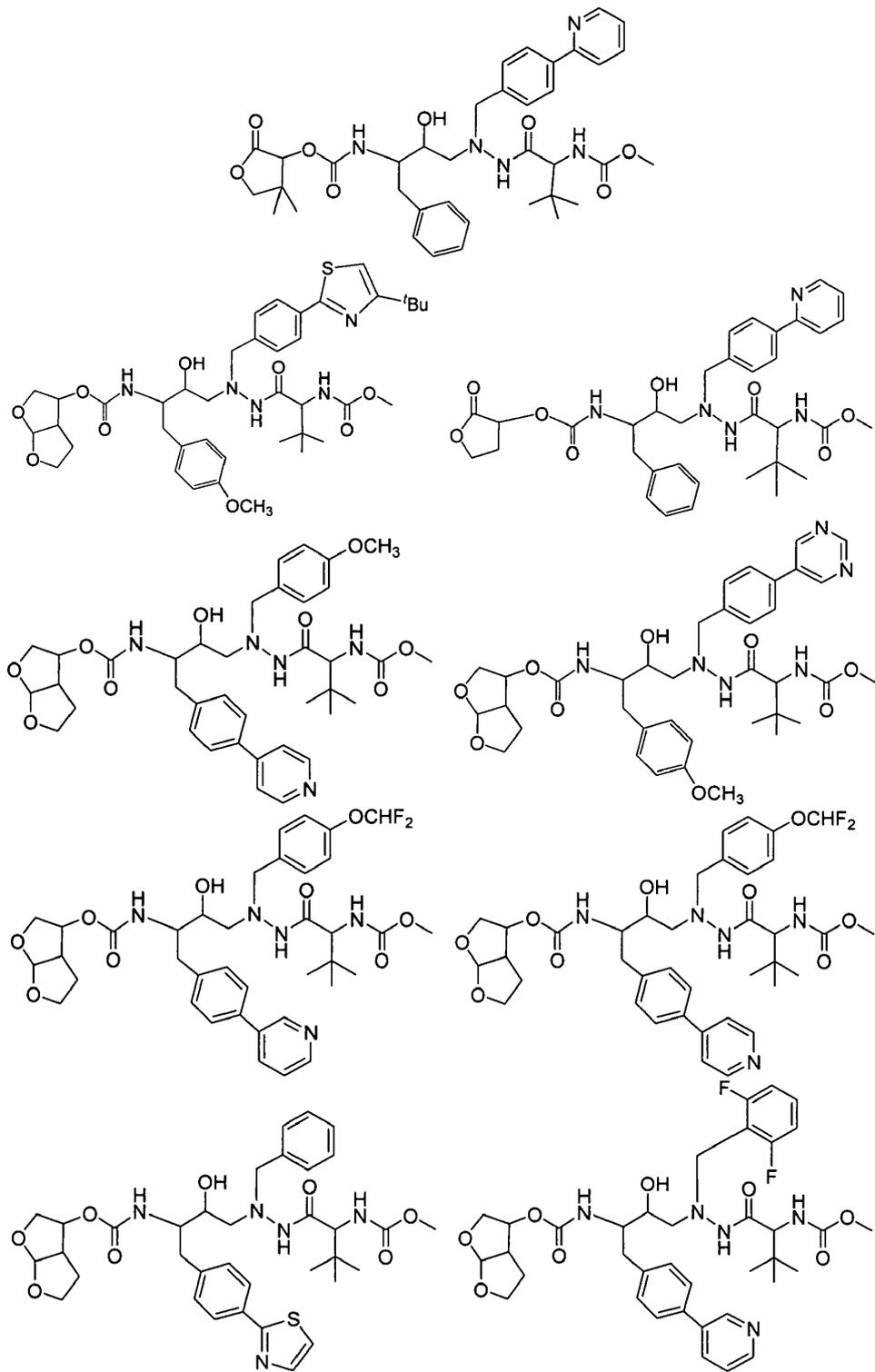
1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

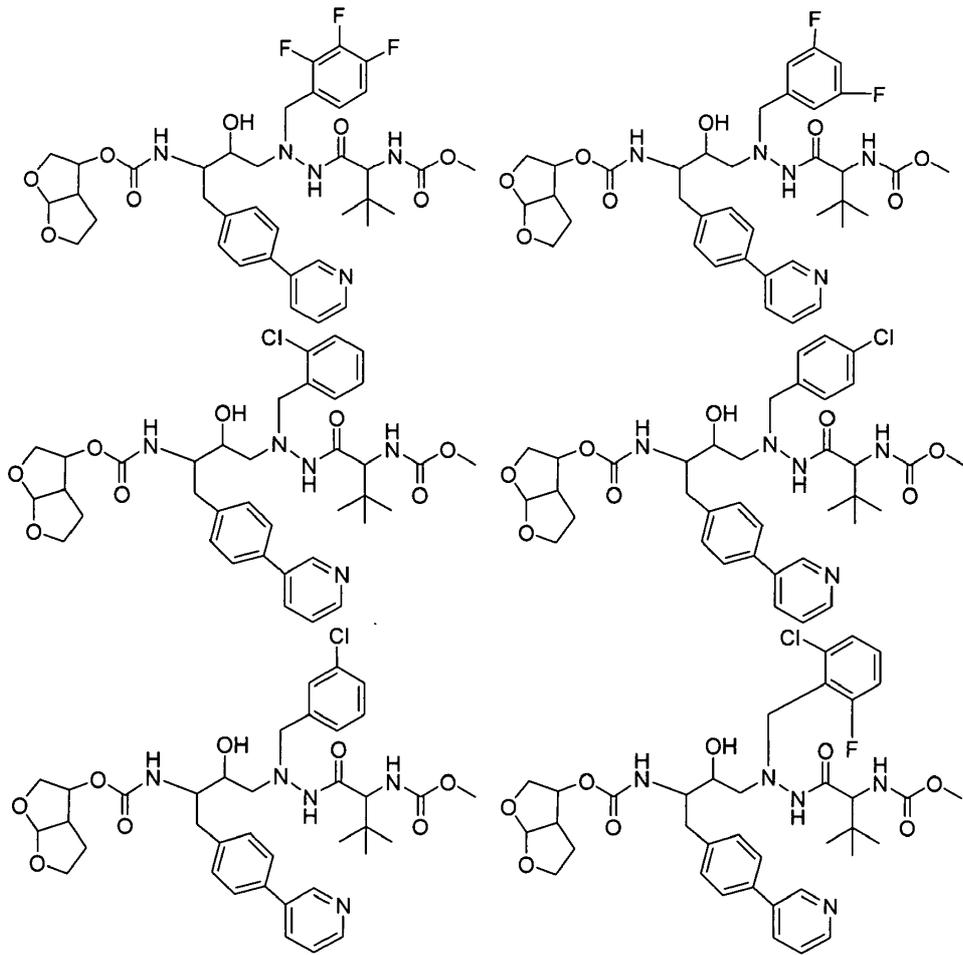




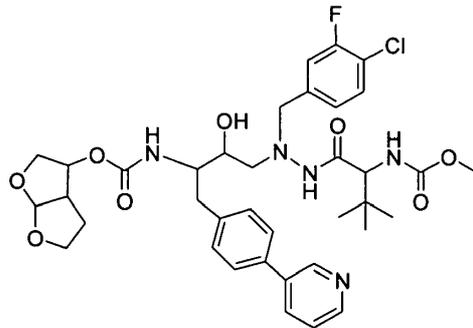








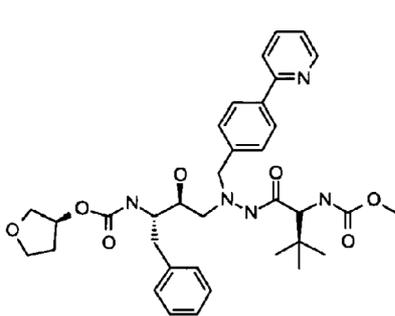
y



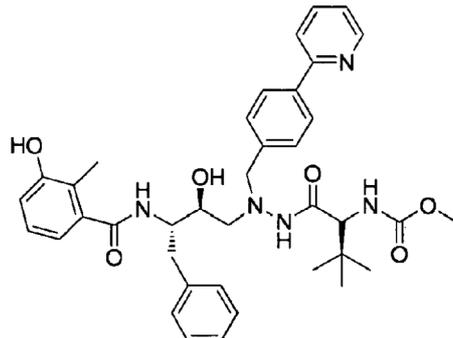
5

o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

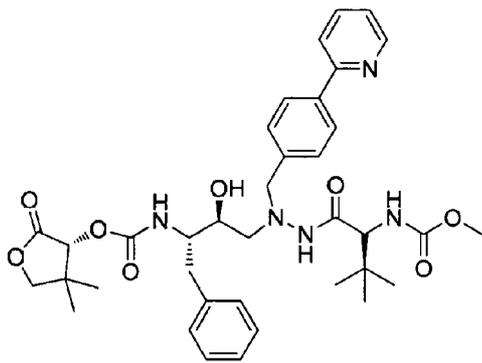


Ejemplo A

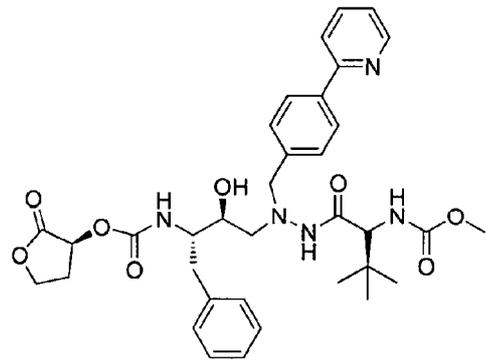


Ejemplo B

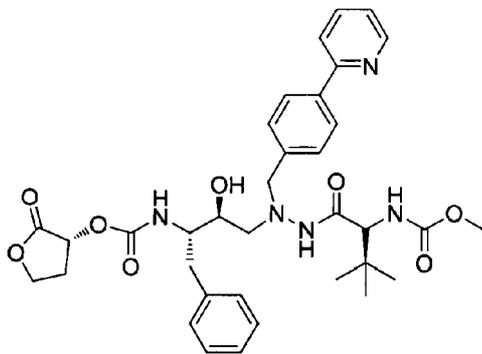
10



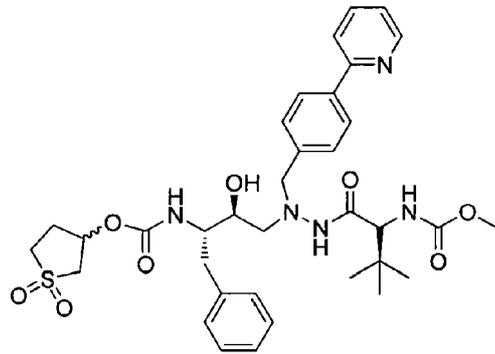
Ejemplo C



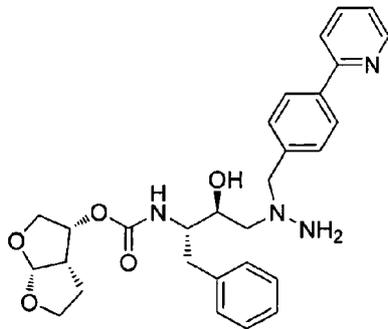
Ejemplo D



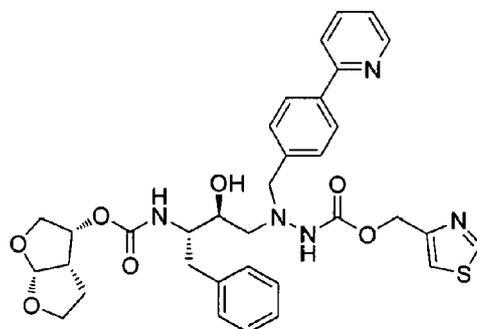
Ejemplo E



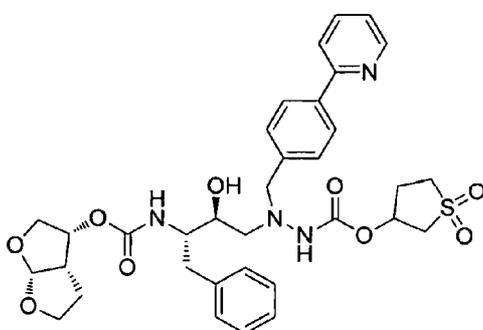
Ejemplo F



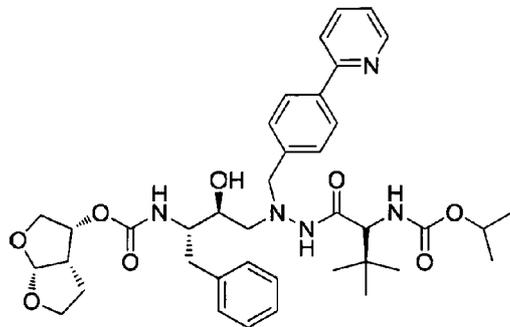
Ejemplo G



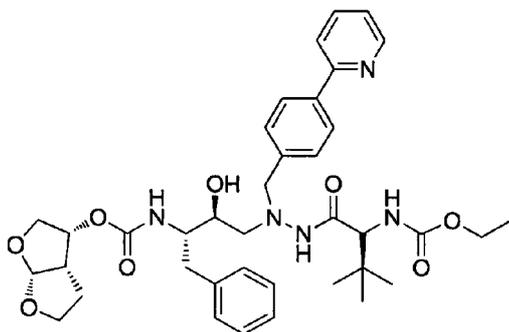
Ejemplo H



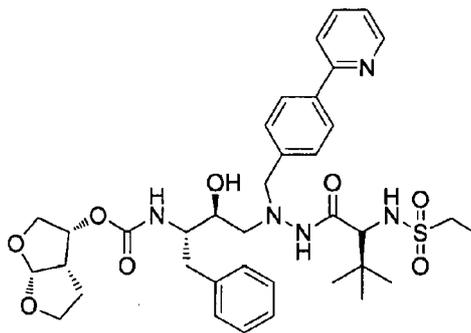
Ejemplo I



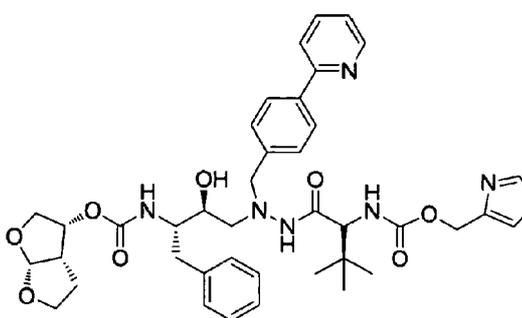
Ejemplo J



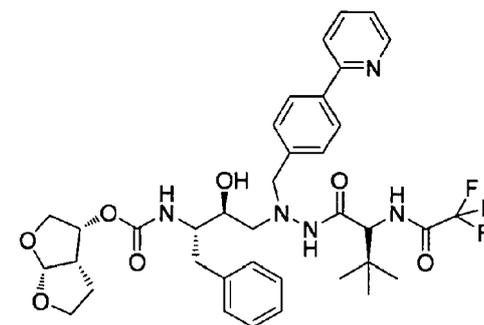
Ejemplo K



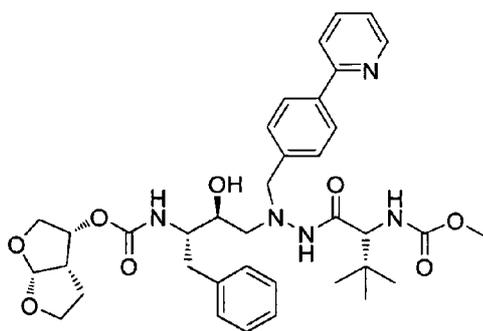
Ejemplo L



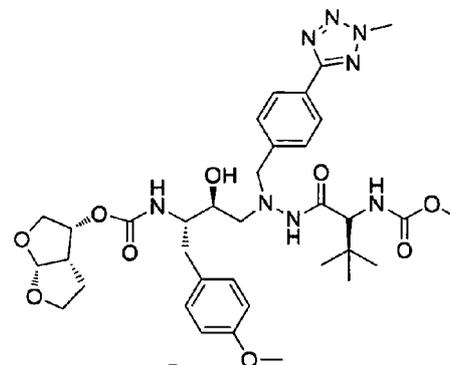
Ejemplo M



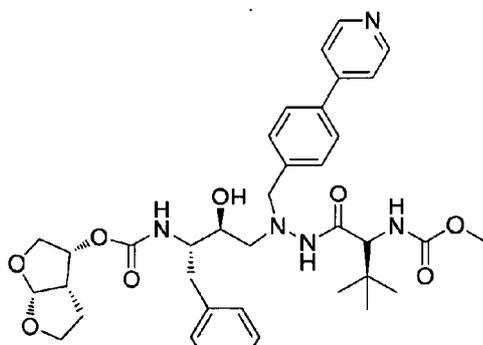
Ejemplo N



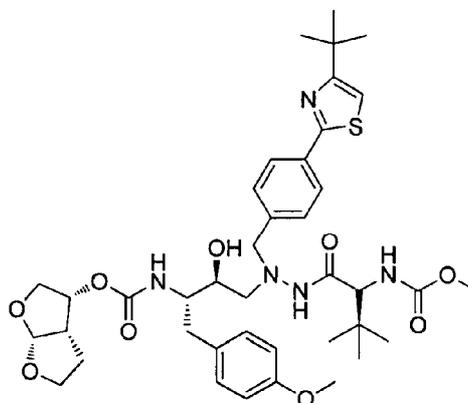
Ejemplo O



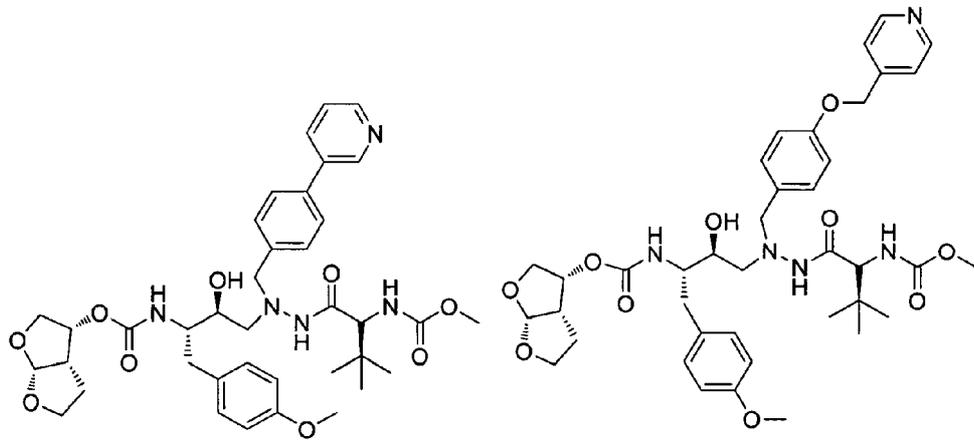
Ejemplo P



Ejemplo Q

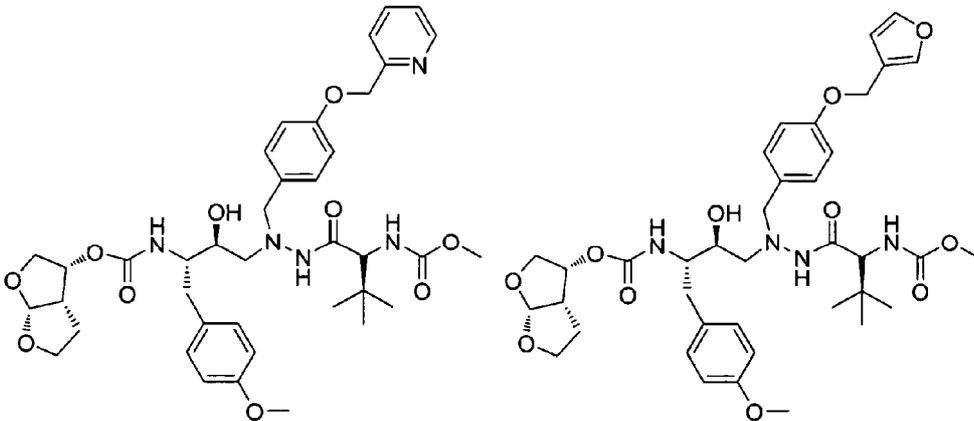


Ejemplo R



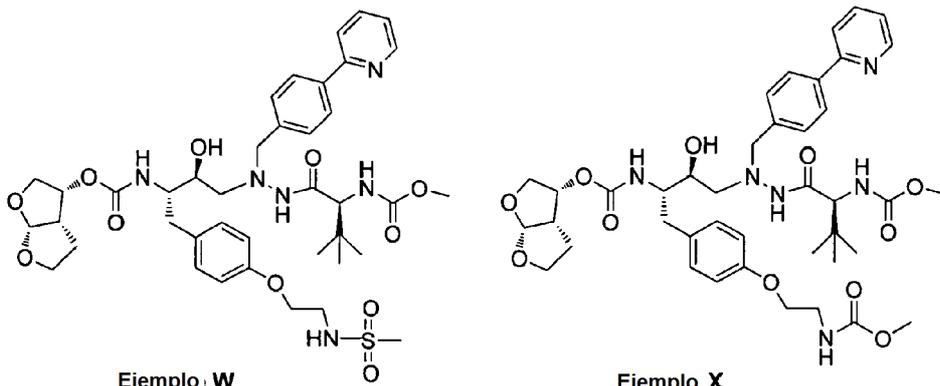
Ejemplo S

Ejemplo T



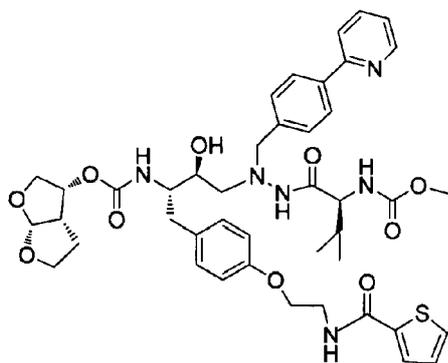
Ejemplo U

Ejemplo V

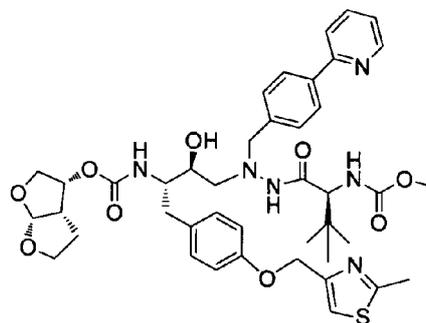


Ejemplo W

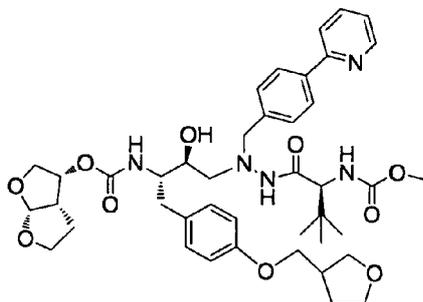
Ejemplo X



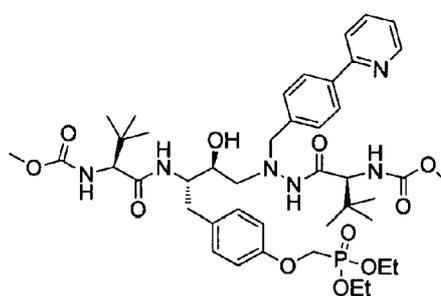
Ejemplo Y



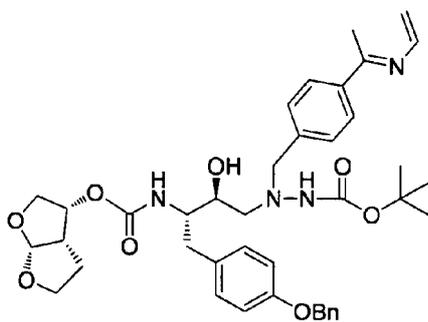
Ejemplo Z



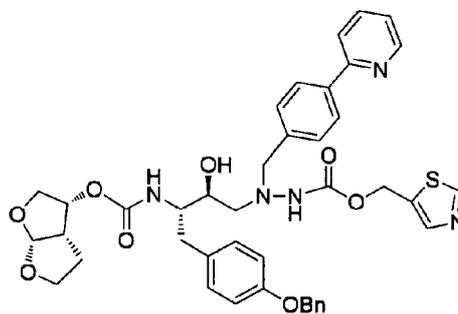
Ejemplo AA



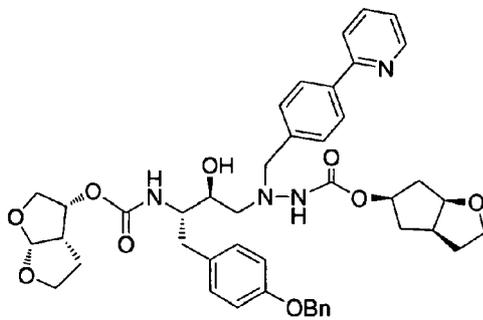
Ejemplo AB



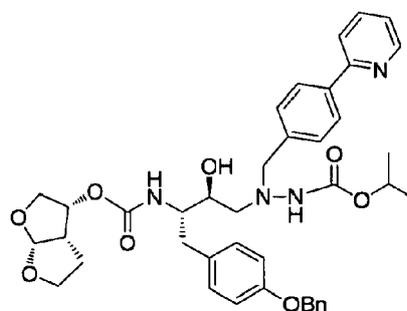
Ejemplo AC



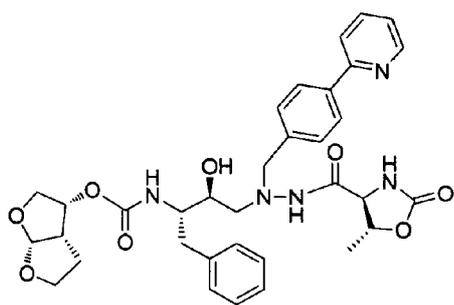
Ejemplo AD



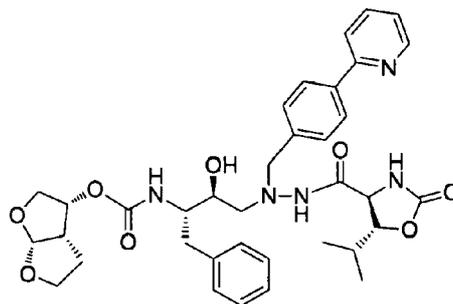
Ejemplo AE



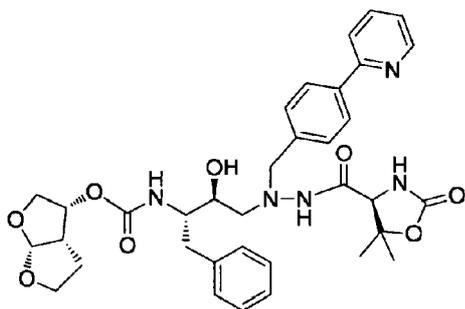
Ejemplo AF



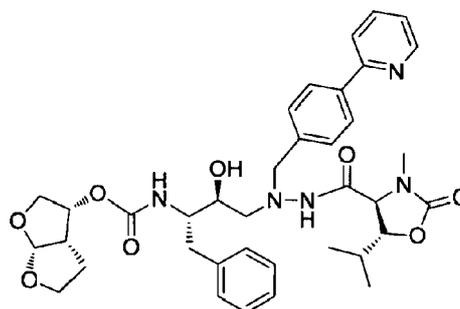
Ejemplo AG



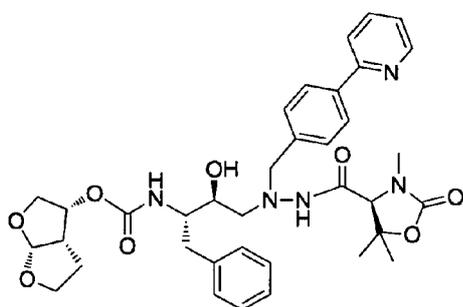
Ejemplo AH



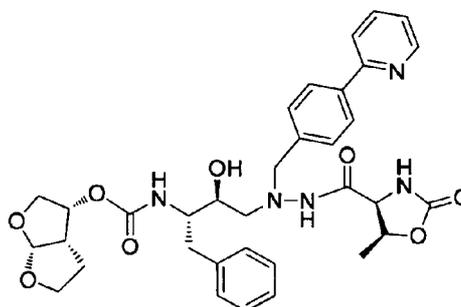
Ejemplo AI



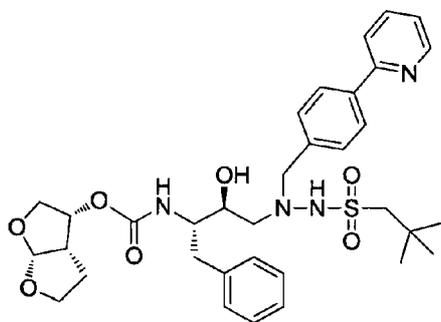
Ejemplo AJ



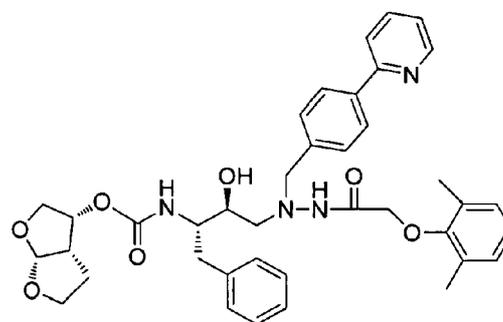
Ejemplo AK



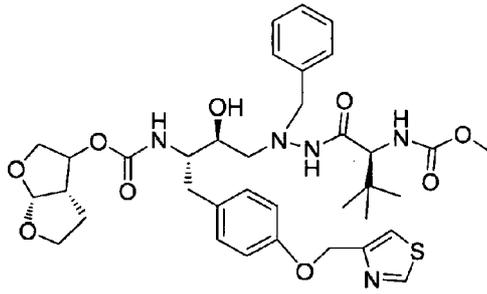
Ejemplo AL



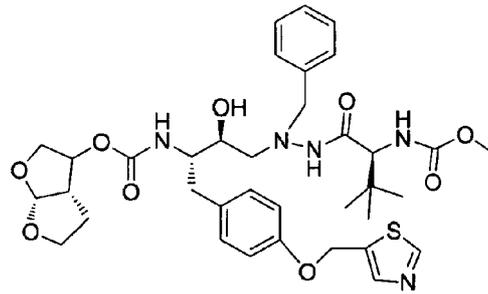
Ejemplo AM



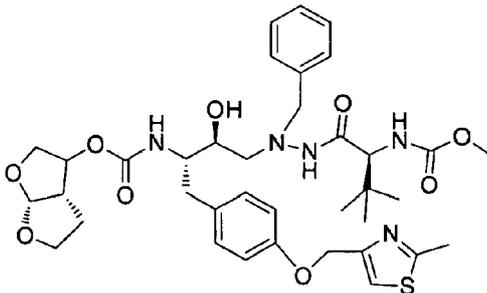
Ejemplo AN



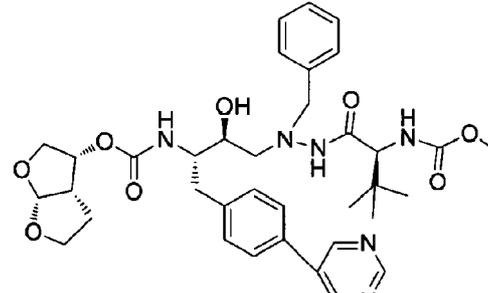
Ejemplo AO



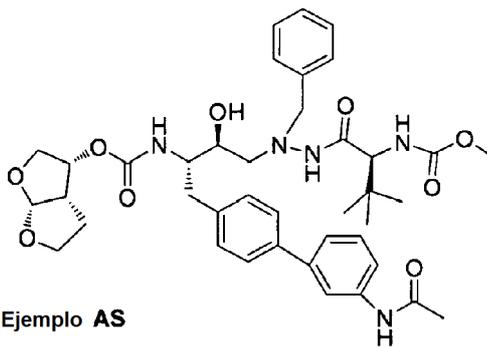
Ejemplo AP



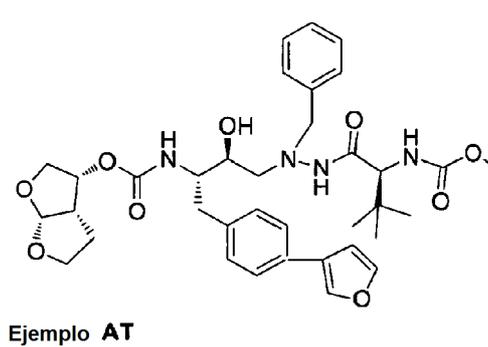
Ejemplo AQ



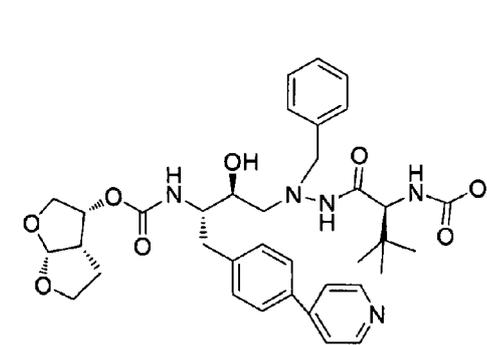
Ejemplo AR



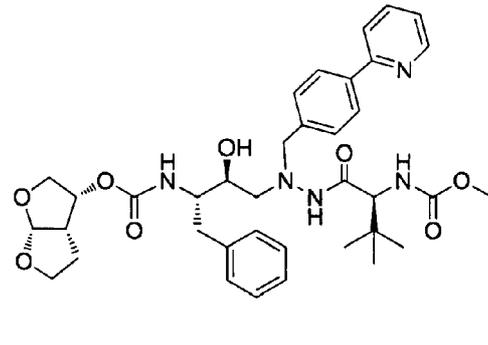
Ejemplo AS



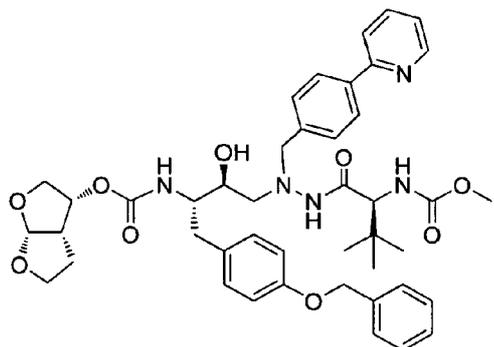
Ejemplo AT



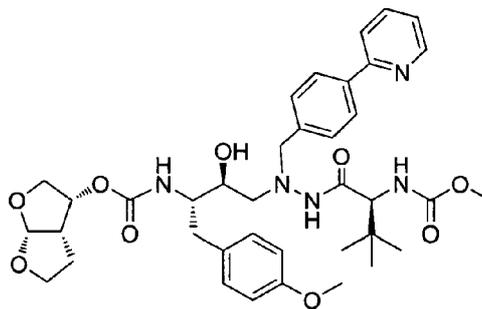
Ejemplo AU



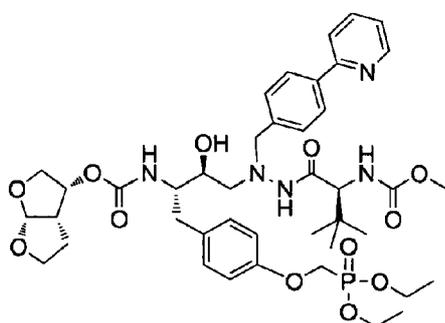
Ejemplo AV



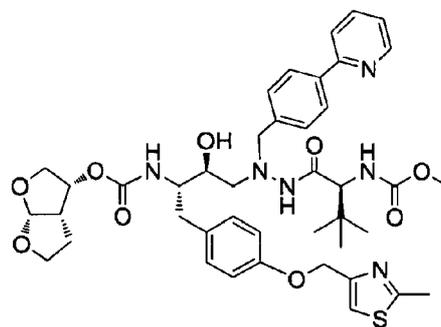
Ejemplo AW



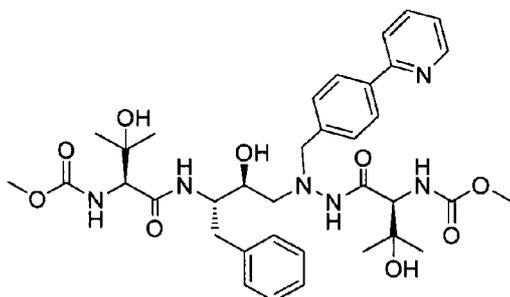
Ejemplo AX



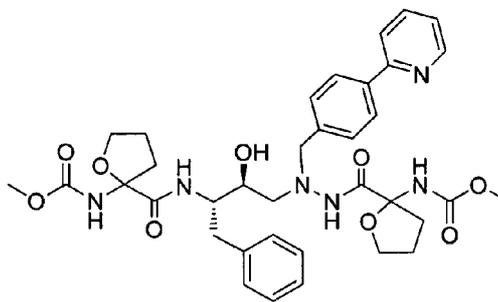
Ejemplo AY



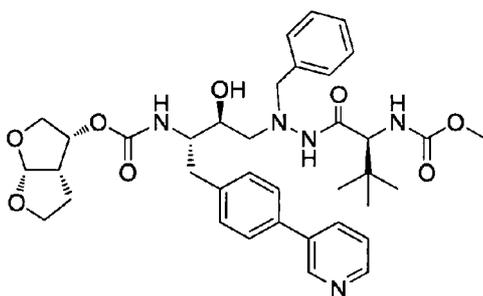
Ejemplo AZ



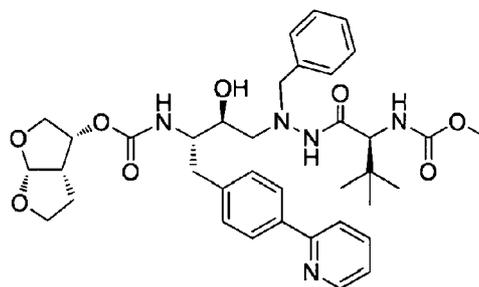
Ejemplo BA



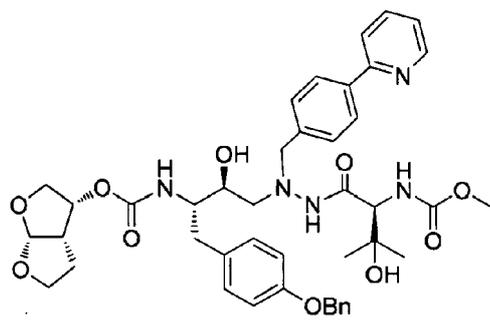
Ejemplo BB



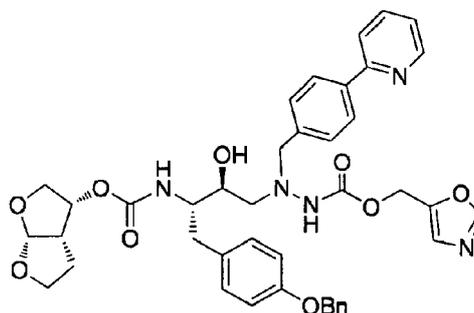
Ejemplo BC



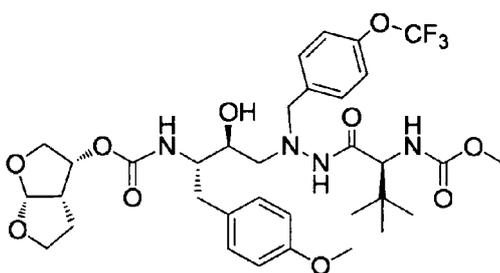
Ejemplo BD



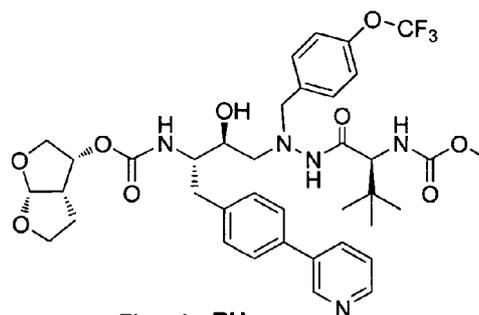
Ejemplo BE



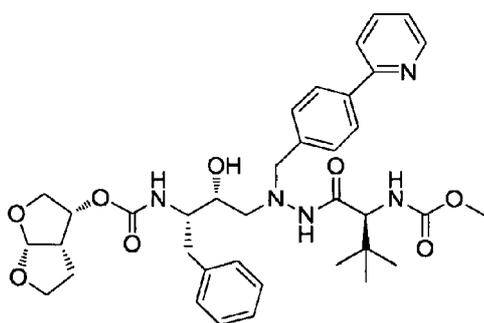
Ejemplo BF



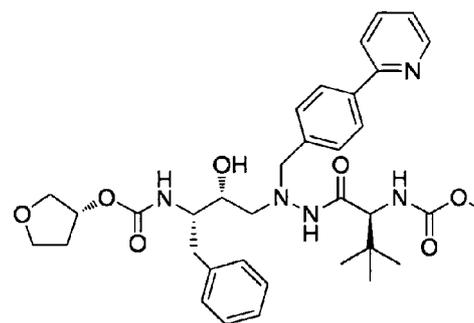
Ejemplo BG



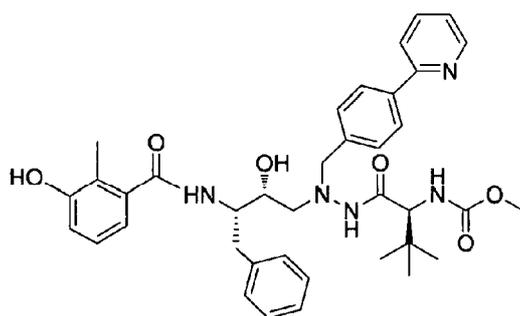
Ejemplo BH



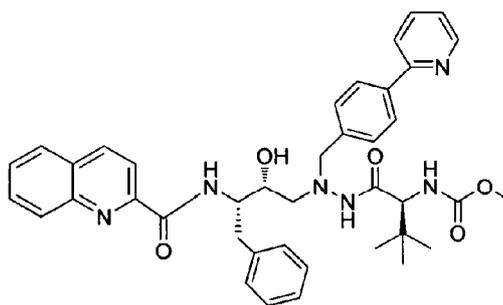
Ejemplo BI



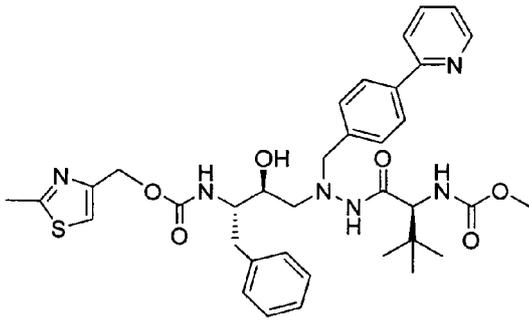
Ejemplo BJ



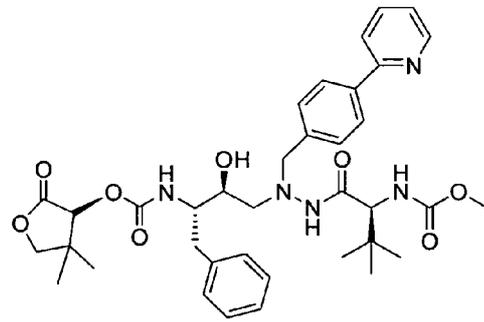
Ejemplo BK



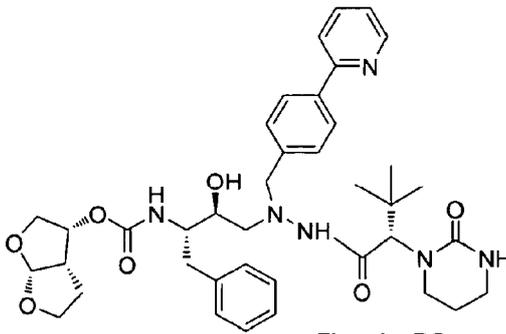
Ejemplo BL



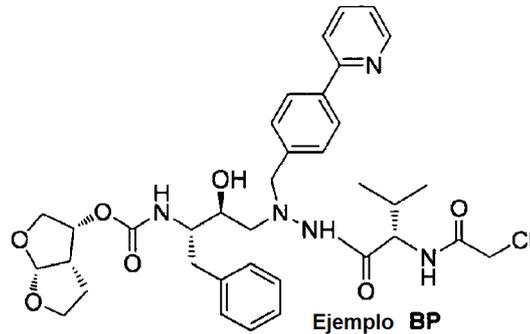
Ejemplo BM



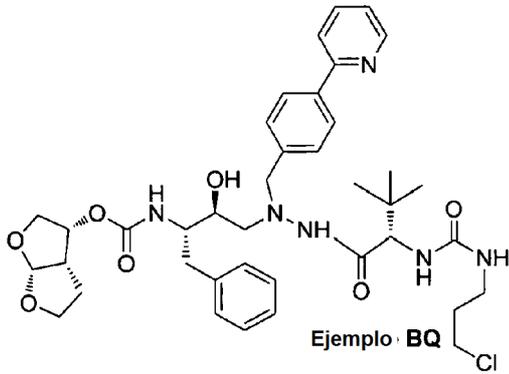
Ejemplo BN



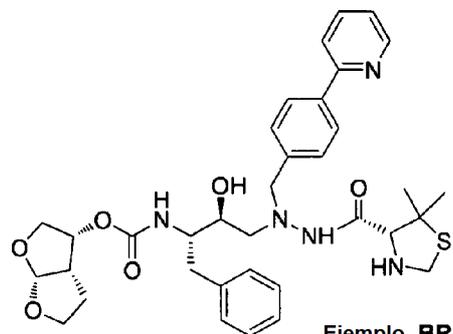
Ejemplo BO



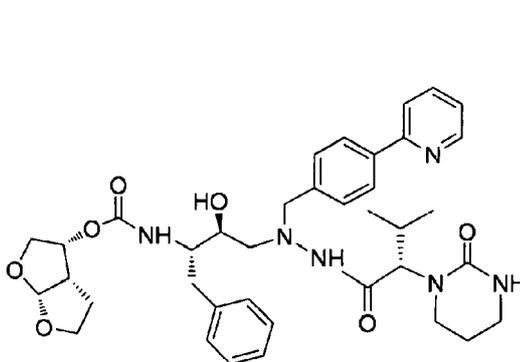
Ejemplo BP



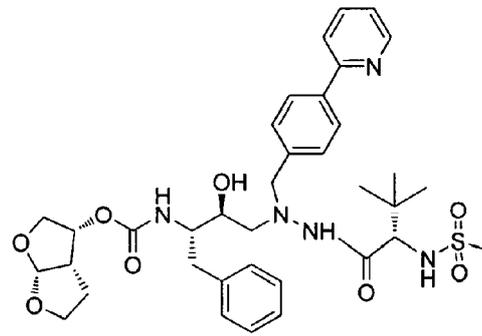
Ejemplo BQ



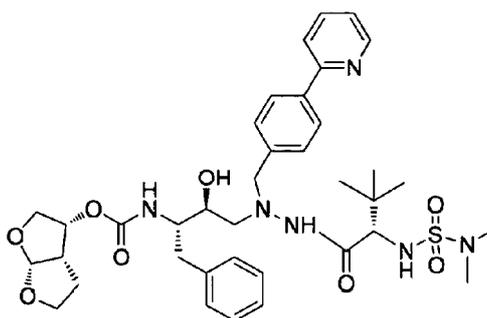
Ejemplo BR



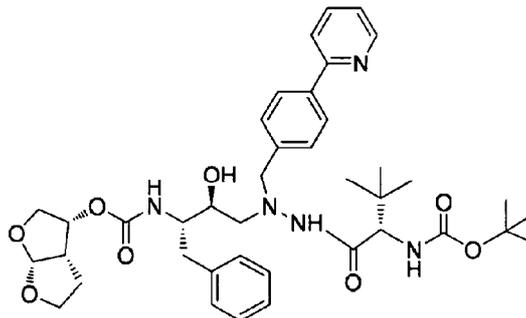
Ejemplo BS



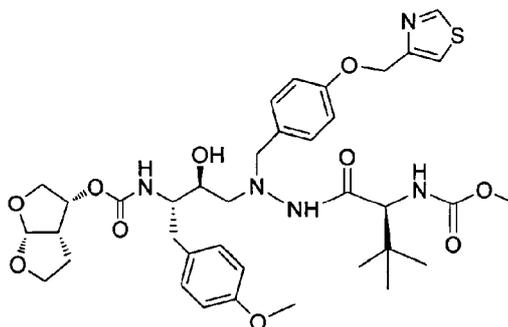
Ejemplo BT



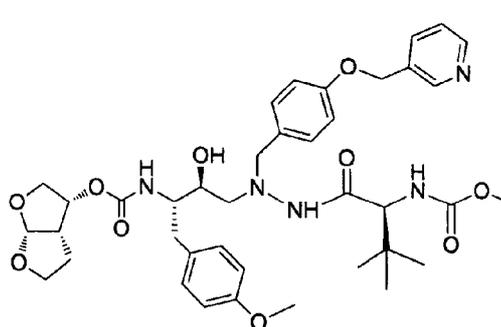
Ejemplo BU



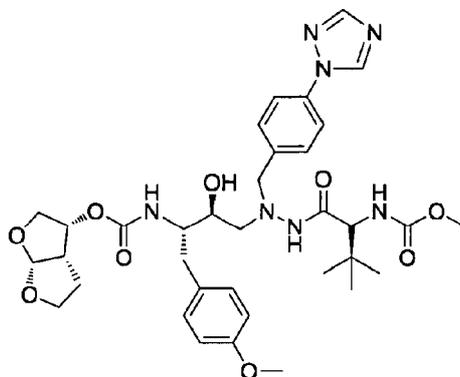
Ejemplo BV



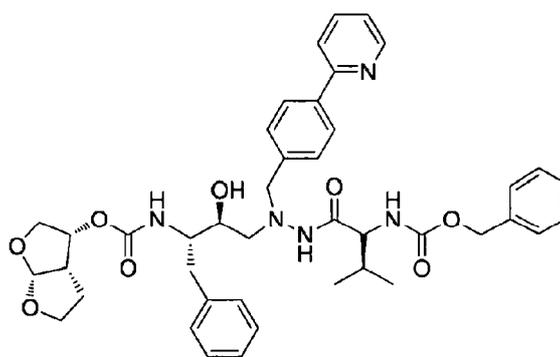
Ejemplo BW



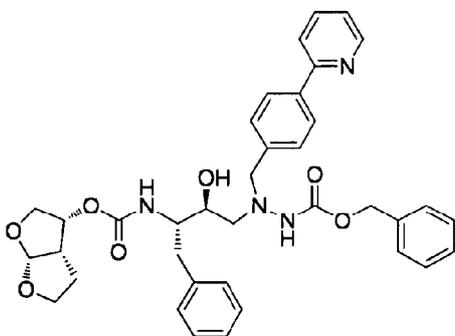
Ejemplo BX



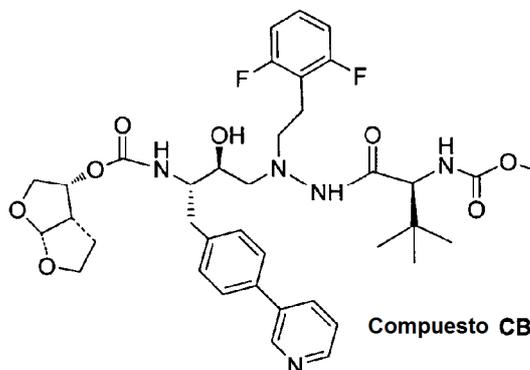
Ejemplo BY



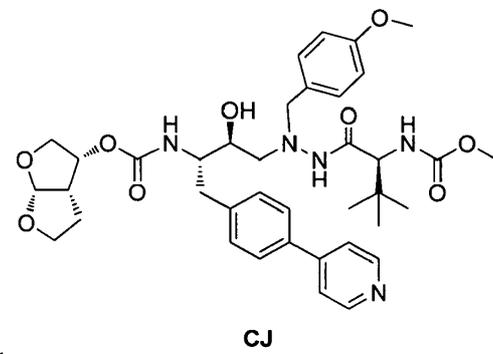
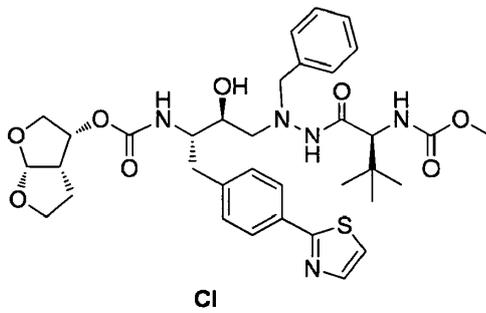
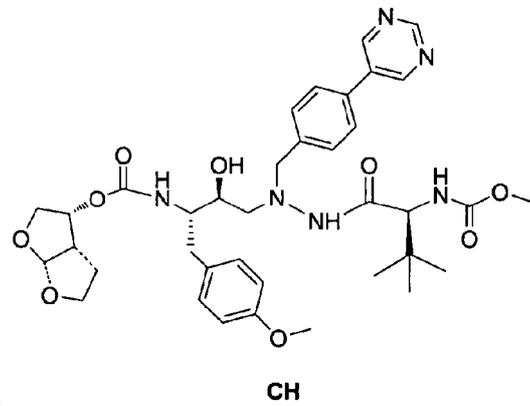
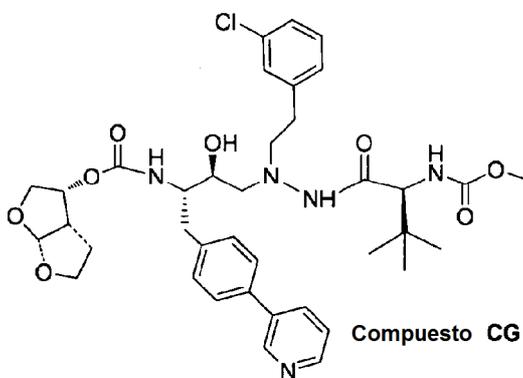
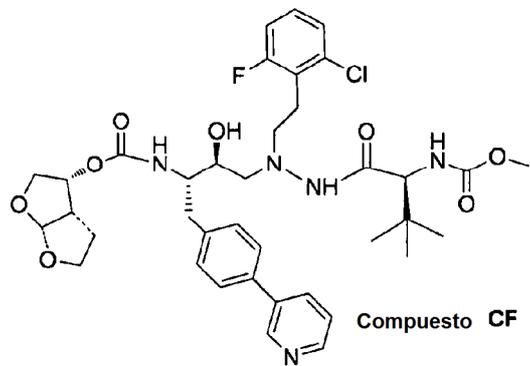
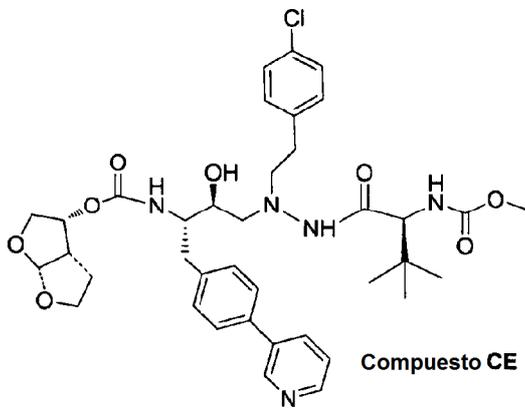
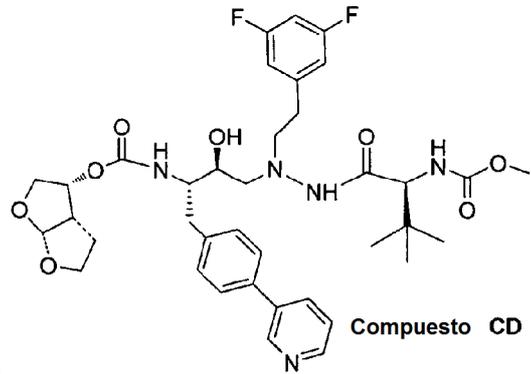
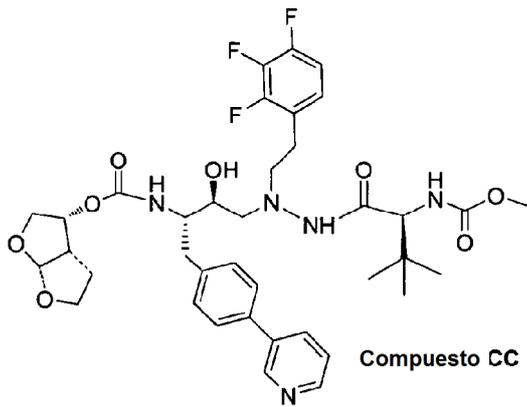
Ejemplo BZ

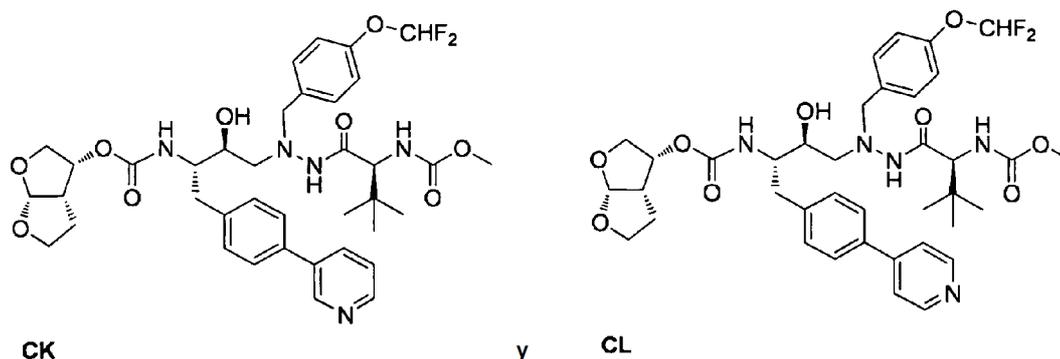


Ejemplo CA



Compuesto CB





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

5 3. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

10 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende adicionalmente por lo menos un principio activo adicional que se selecciona del grupo que consiste en: compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y de la NADH oxidasa, inhibidores de CCR5, otros fármacos para el tratamiento del VIH y mezclas de los mismos.

15 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que:

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

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

30 (3) dichos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH se seleccionan del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina (AVX754), GS-7340, amdoxovir, KP-1461 y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003);

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

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

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

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

(8) dicho inhibidor de la entrada es SP01A;

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

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

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

50 (12) dichos otros fármacos para el tratamiento del VIH se seleccionan del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, citolina, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040).

6. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del

mismo, para su uso en el tratamiento de la infección por VIH.

7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende adicionalmente el uso de por lo menos un agente adicional como se define en las reivindicaciones 4 y 5.

5 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el por lo menos un agente adicional se administra de forma simultánea o de forma secuencial con un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 9. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.