(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 596 247**

(51) Int. CI.:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2010 E 14175539 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2873665**

(54) Título: **Compuestos antivirales**

(30) Prioridad:

13.05.2009 US 177972 P
10.07.2009 US 224745 P
01.09.2009 US 238760 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.01.2017

(73) Titular/es:

GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

(72) Inventor/es:

GUO, HONGYAN; KATO, DARRYL; KIRSCHBERG, THORSTENS A.; LIU, HONGTAE; LINK, JOHN O.; MITCHELL, MICHAEL L.; PARRISH, JAY P.; SQUIRES, NEIL; SUN, JIANYU; TAYLOR, JAMES; BACON, ELIZABETH M.; CANALES, EDA; CHO, AESOP; COTTELL, JEROMY J.; DESASI, MANOJ C.; HALCOMB, RANDALL L.; KRYGOWSKI, EVAN S.; LAZERWITH, SCOTT E.; LIU, QI; MACKMAN, RICHARD; PYUN, HYUNG-JUNG; SAUGIER, JOSEPH H.; TRENKLE, JAMES D.; TSE, WINSTON C.; VIVIAN, RANDALL W.; SCHROEDER, SCOTT D.; WATKINS, WILLIAM J.; XU, LIANHONG; YANG, ZHENG-YU; KELLAR, TERRY; SHENG, XIAONING; CLARKE MICHAEL O'NEIL HANRAHAN; CHOU, CHIEN-HUNG; GRAUPE, MICHAEL; JIN, HAOLUN; MCFADDEN, RYAN; MISH, MICHAEL R.; METOBO, SAMUEL E.; PHILLIPS, BARTON W.; VENKATARAMANI CHANDRASEKAR y KIM, CHUONG U.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos antivirales

Antecedentes de la invención

La hepatitis C está considerada como una enfermedad viral crónica del hígado que se caracteriza por enfermedad del hígado. Aunque los fármacos que se dirigen al hígado se usan ampliamente y han mostrado eficacia, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC) son útiles para limitar el establecimiento y la progresión de la infección por el VHC, además de en ensayos de diagnóstico para el VHC.

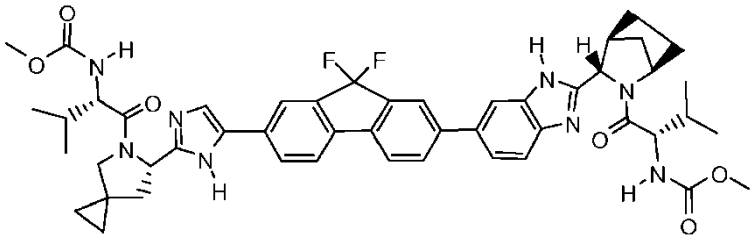
Existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos para el VHC.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona:

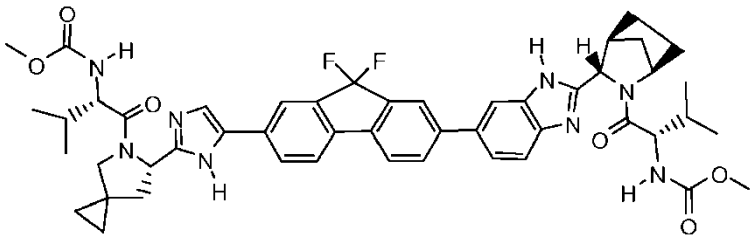
(i) una composición farmacéutica que comprende:

(1) un compuesto de fórmula:



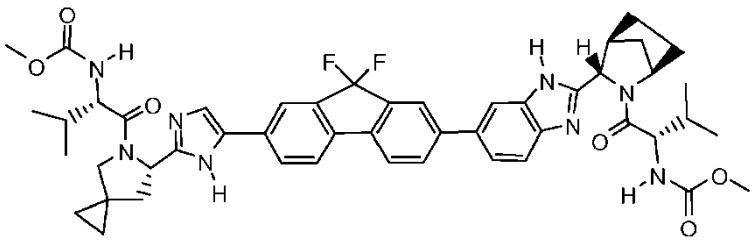
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
(2) un inhibidor de la polimerasa NS5B; y (3) un inhibidor de la proteasa NS3;

(ii) una composición farmacéutica que comprende: (1) un compuesto de fórmula:

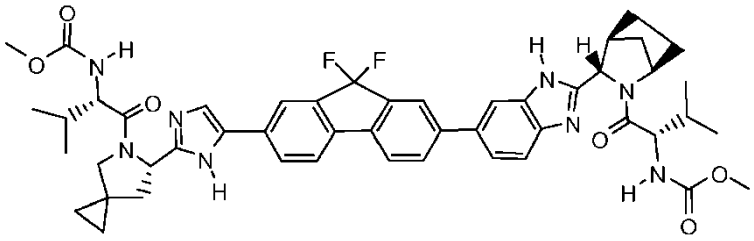


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) un inhibidor de la polimerasa NS5B, y (3) un inhibidor de la proteasa NS3, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o un trastorno asociado a la hepatitis C;

(iii) un compuesto de fórmula:

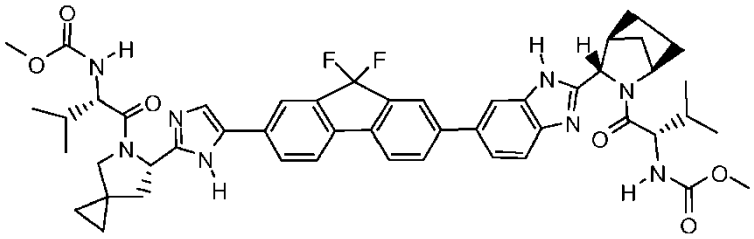


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación con un inhibidor de la polimerasa NS5B y un inhibidor de la proteasa NS3 en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o un trastorno asociado a la hepatitis C;
(iv) una composición farmacéutica que comprende: (1) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) un inhibidor de la polimerasa NS5B, para su uso en combinación con un inhibidor de la proteasa NS3 en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o un trastorno asociado a la hepatitis C; y

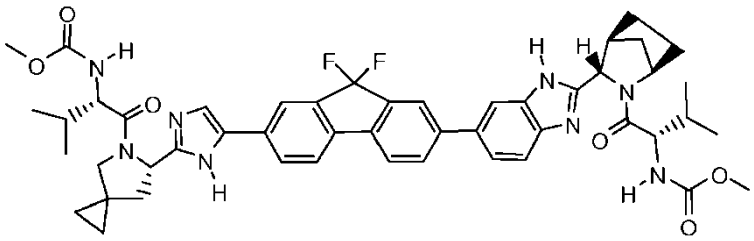
(v) una combinación de (1) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) un inhibidor de la polimerasa NS5B y (3) un inhibidor de la proteasa NS3, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o un trastorno asociado a la hepatitis C.

En una realización, el inhibidor de la proteasa NS3 es boceprevir. En otra realización, el inhibidor de la proteasa NS3 es telaprevir. En otra realización, el inhibidor de la proteasa NS3 es TMC435350. En otra realización, el inhibidor de la proteasa NS3 es BI-1335. En otra realización, el inhibidor de la proteasa NS3 es BI-1230. En otra realización, el inhibidor de la proteasa NS3 es MK-7009. En otra realización, el inhibidor de la proteasa NS3 es VBY-376. En otra realización, el inhibidor de la proteasa NS3 es ITMN-191.

En una realización, (1) es un compuesto de fórmula:



En una realización el uso es el tratamiento terapéutico de la hepatitis C.

Descripción detallada de la invención

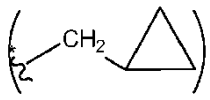
Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

Siempre que un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R^1" o "A^3", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo está seleccionado independientemente.

"Ausente" - Algunos grupos se definen de forma que puedan estar ausentes. Cuando un grupo está ausente, se convierte en un conector de enlace. Los dos grupos que de otro modo se conectarían a ese grupo ausente están conectados entre sí mediante un enlace. Por ejemplo, si W está ausente, M está unido a M.

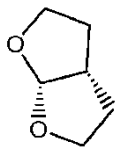
"Alquilo" es hidrocarburo C_1-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Ejemplos son metilo (Me, -CH_3), etilo (Et, -CH_2CH_3), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo,-$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-

pentilo (-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-CH(CH_2CH_3)$_2$), 2-metil-2-butilo (-C(CH_3)$_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo (-CH(CH_3)CH(CH_3)$_2$), 3-etil-1-butilo (-CH_2CH_2CH(CH_3)$_2$), 2-metil-1-butilo (-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3), 1-hexilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-CH(CH2CH3)(CH2CH2CH3)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH_3)$_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)$_2$), 3-metil-3-pentilo (-C(CH_3)(CH_2CH_3)$_2$), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)$_2$), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH_3)$_2$CH(CH_3)$_2$), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH_3)C(CH_3)$_3$ y ciclopropilmetilo



"Heterociclo", como se usa en el presente documento, incluye a modo de ejemplo y no limitación estos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monograph" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización específica, "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 sustituido con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S).

Ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, 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, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4H-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, isatinoílo y bis-tetrahidrofuranilo:



A modo de ejemplo y no limitación, los heterociclos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Todavía más normalmente, los heterociclos unidos por 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 no limitación, los heterociclos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β-carbolina. Todavía más normalmente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene hasta aproximadamente 25 átomos de carbono. Normalmente, un carbociclo tiene aproximadamente 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, aproximadamente 7 a 12 átomos de carbono como biciclo y hasta aproximadamente 25 átomos de carbono como policiclo. Los carbociclos monocíclicos normalmente tienen 3 a 6 átomos de anillo, todavía más normalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos normalmente tienen 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] de biciclo, o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema [5,6] o [6,6] de biciclo. El término carbociclo incluye "cicloalquilo" que es un carbociclo saturado o insaturado. 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, espirilo y naftilo.

El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del componente de la imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles sobre su componente de imagen especular.

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

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

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

El término “tratamiento” o “tratar,” hasta el punto que se refiere a una enfermedad o afección, incluye prevenir la enfermedad o afección de la que se produce, inhibiendo la enfermedad o afección, eliminando la enfermedad o afección, y/o aliviano uno o más síntomas de la enfermedad o afección.

Definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento generalmente siguen a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Existen muchos compuestos orgánicos en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad para girar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos (D y L) o (R y S) se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se llama frecuentemente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina una mezcla racémica o un racemato, que puede producirse si no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, que carecen de actividad óptica. La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento.

Los términos “halo” y “halógeno,” como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I.

Grupos protectores

“Grupo protector” se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en conjunto. Grupos protectores químicos y estrategias para la protección/desprotección son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Los grupos protectores se utilizan frecuentemente para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de reacciones químicas deseadas, por ejemplo, crear y romper enlaces químicos de un modo ordenado y planificado. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas, además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilia (hidrofobia) y otras propiedades que pueden medirse por herramientas analíticas comunes. Productos intermedios químicamente protegidos pueden ellos mismos ser biológicamente activos o inactivos.

Los grupos protectores están disponibles, son comúnmente conocidos y usados, y se usan opcionalmente para prevenir reacciones laterales con el grupo protegido durante los procedimientos de síntesis, es decir, vías o métodos para preparar los compuestos de la invención. En general, la decisión en cuanto a qué grupos proteger, cuando hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico “PG” dependerá de la química de la reacción contra la que va a protegerse (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidantes, reductoras u otras) y la dirección prevista de la síntesis. Los PG no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, el PG se usará para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y para así prevenir reacciones secundarias o para facilitar de otro modo la eficiencia de la síntesis. El orden de desprotección para dar grupos desprotegidos libres depende de la dirección prevista de la síntesis y las condiciones de reacción que van a encontrarse, y puede producirse en cualquier orden como se ha determinado por el experto.

Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos. Por ejemplo, grupos protectores para grupos -OH (tanto hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico como otras funciones) incluyen “grupos formadores de éter o éster”. Los grupos formadores de éter o éster pueden funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores ni de éter ni de éster, como se entenderá por aquellos expertos en la materia, y se incluyen con

las amidas, tratado más adelante.

Un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y reacciones de escisión química correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994). En particular Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos véase Greene como se expone más adelante.

Siempre que un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R^1" o "R^3", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo está seleccionado independientemente. Las líneas onduladas indican el sitio de uniones de enlace covalente a los grupos, restos o átomos contiguos.

En una realización de la invención, el compuesto está en una forma aislada y purificada. Generalmente, el término "aislada y purificada" significa que el compuesto está sustancialmente libre de materiales biológicos (por ejemplo, sangre, tejido, células, etc.). En una realización específica de la invención, el término significa que el compuesto de la invención está al menos aproximadamente el 50 % en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto de la invención está al menos aproximadamente el 75 % en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto de la invención está al menos aproximadamente el 90 % en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto de la invención está al menos aproximadamente el 98 % en peso libre de materiales biológicos; y en otra realización, el término significa que el compuesto de la invención está al menos aproximadamente el 99 % en peso libre de materiales biológicos. En otra realización específica, la invención proporciona un compuesto de la invención que se ha preparado sintéticamente (por ejemplo, *ex vivo*).

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono quirales. Así, los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, que incluyen enantiómeros, diaestereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diaestereoméricas, además de los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus enantioméricos o componentes diaestereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros sustancialmente ópticamente puros individuales mediante técnicas muy conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diaestereoméricas formadas con auxiliares ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguido de conversión de nuevo en las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereospecíficas, empezando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautómeros en ciertos casos. Aunque solo puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas aquellas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros eno-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautómeras están dentro del alcance de la invención.

Sales e hidratos

Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en la que X es alquilo C_1-C_4). Sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en la que X está seleccionado independientemente de H o un grupo alquilo C_1-C_4).

Para uso terapéutico, las sales de los principios activos de los compuestos de la invención normalmente serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán las sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, tanto si se derivan como si no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente

invención.

Las sales metálicas normalmente se preparan haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de la presente invención. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta forma son sales que contienen Li^+, Na^+ y K^+. Puede precipitarse una sal metálica menos soluble en la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

Además, pueden formarse sales a partir de la adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, normalmente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, debe entenderse que las composiciones en el presente documento comprenden compuestos de la invención en su forma sin ionizar, además de cómo forma de ión bipolar, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención las sales de los compuestos parentales con uno o más aminoácidos. Son adecuados cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales, especialmente los aminoácidos que se producen naturalmente encontrados como componentes de proteína, aunque el aminoácido normalmente es uno que lleva una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

Métodos de inhibición del VHC

En el presente documento se describen métodos para inhibir la actividad del VHC que comprende la etapa para tratar una muestra que se sospecha que contiene VHC con un compuesto o composición de la invención.

Los compuestos de la invención pueden actuar de inhibidores del VHC, como productos intermedios para tales inhibidores o tener otras utilidades que se describen más adelante. Los inhibidores se unirán generalmente a localizaciones sobre la superficie o en una cavidad del hígado. Los compuestos que se unen en el hígado pueden unirse con grados variables de reversibilidad. Aquellos compuestos que se unen sustancialmente irreversiblemente son candidatos ideales para su uso en este método. Una vez marcados, los compuestos que se unen sustancialmente irreversiblemente son útiles como sondas para la detección del VHC. Por consiguiente, en el presente documento se describen métodos de detección de NS3 en una muestra que se sospecha que contiene VHC que comprenden las etapas de: tratar una muestra que se sospecha que contiene VHC con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a una marca; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad de la marca. Marcas adecuadas son muy conocidas en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos en el presente documento se marcan de manera convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo o amino. Dentro del contexto de la invención, muestras que se sospecha que contienen el VHC incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de tejido o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; alimento, agua, o muestras de aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Normalmente, se sospecha que la muestra contiene el VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio que incluye agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

La etapa de tratamiento comprende añadir el compuesto de la invención a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración como se ha descrito anteriormente.

Si se desea, la actividad del VHC después de la administración del compuesto puede observarse por cualquier método que incluye métodos directos e indirectos de detección de la actividad del VHC. Se contemplan métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de la actividad del VHC. Normalmente se aplica uno de los métodos de cribado descritos anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Muchos organismos contienen VHC. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas a la activación del VHC en animales o en el hombre.

Sin embargo, en el cribado de compuestos que pueden inhibir la actividad del VHC debe tenerse en cuenta que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no siempre correlacionarse con ensayos de cultivo celular. Así, un ensayo basado en células debe normalmente ser la herramienta de cribado primario.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán según la práctica normal. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y

similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando están previstas para administración por administración distinta de administración por vía oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como aquellos expuestos en Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, hidratos de carbono tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones oscila de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero es generalmente aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible que los principios activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un principio activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y opcionalmente otros componentes terapéuticos. El (Los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros componentes de formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las anteriores vías de administración. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si fuera necesario, moldeando el producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contiene cada una una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o 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.

Se prepara un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y opcionalmente se formulan de manera que se proporcione liberación lenta o controlada del principio activo del mismo.

Para administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el (los) principio(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 al 20 % en peso/peso (incluyendo principio(s) activo(s) en un intervalo entre el 0,1 % y el 20 % en incrementos del 0,1 % en peso/peso tales como el 0,6 % en peso/peso, 0,7 % en peso/peso, etc.), preferentemente 0,2 al 15 % en peso/peso y lo más preferentemente 0,5 al 10 % en peso/peso. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con tanto una base de pomada parafínica como una miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema base puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % en peso/peso de un alcohol polihidroxilado, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida de componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa de estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituyen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones en crema.

Emulgentes y estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no grasoso, que no tiña y lavable con consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono- o dibásicos tales como di-isoadipato, 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 conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se usan para uso oral pueden prepararse, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o en aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sódico, lactosa, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retardar la disgregación y adsorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

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

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida que se produce naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno 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 derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano con polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones de aceite pueden formularse suspendiendo 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 espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes, tales como aquellos expuestos anteriormente, y aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos dispersables y gránulos de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersantes o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los desvelados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de éstos. Agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas que se producen naturalmente, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfatidas que se producen naturalmente, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como

monooleato de sorbitano con polioxietileno. La emulsión también puede contener edulcorantes y aromatizantes. Pueden formularse jarabes y elixires con edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante o un colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo prevista para administración por vía oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución con el fin de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Formulaciones adecuadas para administración al ojo incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está preferentemente presente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, ventajosamente del 0,5 al 10 %, particularmente aproximadamente del 1,5 % en peso/peso.

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

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

Formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran por inhalación rápida a través de la fosa nasal o por inhalación a través de la boca de manera que alcancen los sacos alveolares. Formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o de polvo seco pueden prepararse según métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos para los mismos usados en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas a la actividad del VHC.

Formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del principio activo, tales vehículos que son conocidos en la técnica por ser apropiados.

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

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden conservarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria previstas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis diarias unitarias, como se ha citado en el presente documento anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que, además de los componentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia teniendo en cuenta el tipo de

formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración por vía oral pueden incluir aromatizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles con el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la ciencia veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteralmente o por cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la invención también pueden formularse para proporcionar liberación controlada del principio activo para permitir 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.

La dosis eficaz del principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que está tratándose, la toxicidad, si el compuesto está siendo usado profilácticamente (dosis menores), el método de administración y la formulación farmacéutica, y se determinará por el profesional clínico usando estudios de aumento de dosis convencionales.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento los principios activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección que va a tratarse. Vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación del VHC

En otra realización, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC.

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

1) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 y ITMN-191,
2) inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,
3) inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 1) inhibidores de la polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125, 2) inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065.

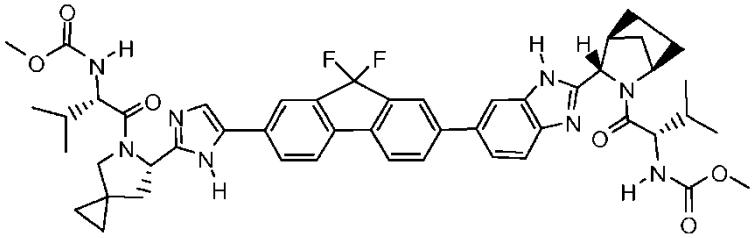
Metabolitos de los compuestos de la invención

También se describen en el presente documento los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, en el presente documento se describen compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo. Tales productos normalmente se identifican preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C^{14} o H^3) de la invención, administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono, o al hombre, dejándolo tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente aproximadamente 30 segundos a

30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan por el uso de anticuerpos que son capaces de unirse a epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolito se determinan de modo convencional, por ejemplo, por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de metabolitos se hace de la misma forma que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Los productos de conversión, aunque no se encuentran de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, aunque no poseen actividad inhibidora del VHC por sí mismos.

Se conocen métodos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas.

Compuestos de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Métodos a modo de ejemplo de preparación de los compuestos de la invención.

En el presente documento se describen métodos de preparación de las composiciones de la invención. Las composiciones se preparan por cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica. Muchas de tales técnicas son muy conocidas en la técnica. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas se explican mejor en Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; y Vol. 6, Michael B. Smith; además de March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, New York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, impresión de 1993). Otros métodos adecuados para preparar compuestos de la invención se describen en la publicación de solicitud de patente internacional número WO 2006/020276.

Varios métodos a modo de ejemplo para la preparación de las composiciones de la invención se proporcionan en los esquemas y ejemplos más adelante. Estos métodos pretenden ilustrar la naturaleza de tales preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los métodos aplicables.

Generalmente, las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo de reacción, disolventes, procedimientos de procesamiento y similares serán aquellas comunes en la materia para la reacción particular que va a realizarse. El material de referencia citado, junto con el material citado en su interior, contiene descripciones detalladas de tales condiciones. Normalmente, las temperaturas serán -100 ºC a 200 ºC, los disolventes serán apróticos o próticos, y los tiempos de reacción serán 10 segundos a 10 días. El procesamiento normalmente consiste en extinguir cualquier reactivo sin reaccionar, seguido de reparto entre un sistema de agua/fase orgánica (extracción) y separación de la capa que contiene el producto.

Las reacciones de oxidación y reducción normalmente se llevan a cabo a temperaturas próximas a la temperatura ambiente (aproximadamente 20 ºC), aunque para las reducciones de hidruros metálicos frecuentemente la temperatura se reduce a 0 ºC a -100 ºC, los disolventes son normalmente apróticos para las reducciones y pueden ser tanto próticos como apróticos para las oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para lograr conversiones deseadas.

Las reacciones de condensación normalmente se llevan a cabo a temperaturas próximas a la temperatura ambiente, aunque para condensaciones cinéticamente controladas no de equilibrio también son comunes temperaturas reducidas (0 ºC a -100 ºC). Los disolventes pueden ser tanto próticos (comunes en reacciones en equilibrio) o apróticos (comunes en reacciones cinéticamente controladas).

Técnicas sintéticas estándar, tales como eliminación azeotrópica de subproductos de reacción y uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, entornos de gas inerte), son comunes en la materia y se aplicarán cuando sean aplicables.

Los términos “tratado”, “tratar”, “tratamiento” y similares, cuando se usan a propósito de una operación de síntesis química, significan poner en contacto, mezclar, hacer reaccionar, dejar que reaccione, poner en contacto, y otros términos comunes en la materia para indicar que una o más entidades químicas se tratan de tal manera que se conviertan en una o varias de otras entidades químicas. Esto significa que “tratar el compuesto uno con el compuesto dos” es sinónimo de “dejar el que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos”, “poner en contacto el compuesto uno con el compuesto dos”, “hacer reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos” y otras expresiones comunes en la materia de la síntesis orgánica para indicar razonablemente que el compuesto uno se “trató”, “se hizo reaccionar”, “se dejó reaccionar”, etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, tratar indica el modo razonable y usual en el que los productos químicos orgánicos se dejan reaccionar. Están previstas concentraciones normales (0,01 M a 10 M, normalmente 0,1 M a 1 M), temperaturas (-100 ºC a 250 ºC, normalmente -78 ºC a 150 ºC, más normalmente -78 ºC a 100 ºC, todavía más normalmente 0 ºC a 100 ºC), recipientes de reacción (normalmente vidrio, plástico, metal), disolventes, presiones, atmósferas (normalmente aire para reacciones insensibles al oxígeno y agua o nitrógeno o argón para sensibles al oxígeno o agua), etc., a menos que se indique lo contrario. El conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de la síntesis orgánica se usa en la selección de las condiciones y aparato para “tratar” en un proceso dado. En particular, un experto habitual en la materia de la síntesis orgánica selecciona condiciones y aparato razonablemente esperado para llevar satisfactoriamente a cabo las reacciones químicas de los procesos descritos basándose en el conocimiento en la materia.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas a modo de ejemplo y en los ejemplos (más adelante “esquemas a modo de ejemplo”) conducen a diversos análogos de los materiales a modo de ejemplo específicos. Las citaciones anteriormente citadas que describen métodos adecuados de síntesis orgánica son aplicables a tales modificaciones.

En cada uno de los esquemas a modo de ejemplo puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o series de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo se separan) al grado deseado de homogeneidad por técnicas comunes en la materia. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifásica, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos de cromatografía de líquidos de presión alta, media y baja y aparato; cromatografía analítica a pequeña escala; en lecho móvil simulado (SMB) y preparativa en capa fina o gruesa, además de técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y ultrarrápida.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado por unirse a o convertir de otro modo en separable un producto deseado, material de partida sin reaccionar, reacción por producto, o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activo, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, que se unen a reactivos tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifásica, y similares. Un experto en la materia aplicará las técnicas lo más probablemente para lograr la separación deseada.

Un único estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diaestereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283-302). Pueden separarse y aislarse mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención por cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales diaestereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diaestereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diaestereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales.

Bajo el método (1), pueden formarse sales diaestereoméricas haciendo reaccionar bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que llevan funcionalidad de ácido, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diaestereoméricas pueden ser inducidas para separarse mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos de amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede producir la formación de las sales diaestereoméricas.

Alternativamente, por el método (2), el sustrato que va a resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diaestereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic

Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Pueden formarse compuestos diaestereoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diaestereómeros e hidrólisis para dar el sustrato enantioméricamente enriquecido libre. Un método de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), a partir de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN para la presencia de los dos diaestereómeros atropisoméricos. Pueden separarse diaestereómeros estables de compuestos atropisoméricos y aislarse por cromatografía normal y de fase inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., documento WO 96/15111). Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). Pueden distinguirse enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Esquemas y ejemplos

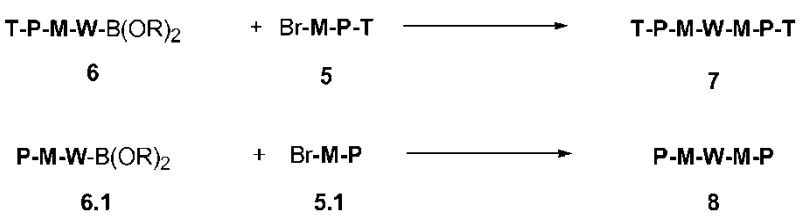
Aspectos generales de estos métodos a modo de ejemplo se describen a continuación y en los ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos se separa, aísla y/o purifica opcionalmente antes de su uso en procesos posteriores.

Varios métodos a modo de ejemplo para la preparación de compuestos de la invención y compuestos de referencia se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, en los ejemplos en el presente documento más adelante. Estos métodos pretenden ilustrar la naturaleza de tales preparaciones, no pretenden limitar el alcance de los métodos aplicables. En los métodos a modo de ejemplo descritos en el presente documento, el fragmento **E-V-** también puede escribirse **R9-.** Posteriormente, el fragmento **E-V-Z-** o **R9-Z-** puede escribirse **T-.** Los fragmentos **E-V-Z-P, R9-Z-P-** o **T-P-** pueden todos escribirse J-.

Esquema 1: Síntesis representativa de T-P-M-A-A-M-P-T

El Esquema 1 muestra una síntesis general de la molécula **T-P-M-A-A-M-P-T**, en la que se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **A-A** y/o el enlace **A-M**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar un producto intermedio Br-**M-P-T** y **(RO)$_2$B-A-A-M-P-T** o un producto intermedio Br-**A-M-P-T** y (RO)$_2$**B-A-M-P-T**. Se acopla éster borónico **1** (o **4**) con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **2** o **5)** usando un catalizador de paladio, tal como Pd(PPh$_3$)$_4$, proporcionando **3.** Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **A-A**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

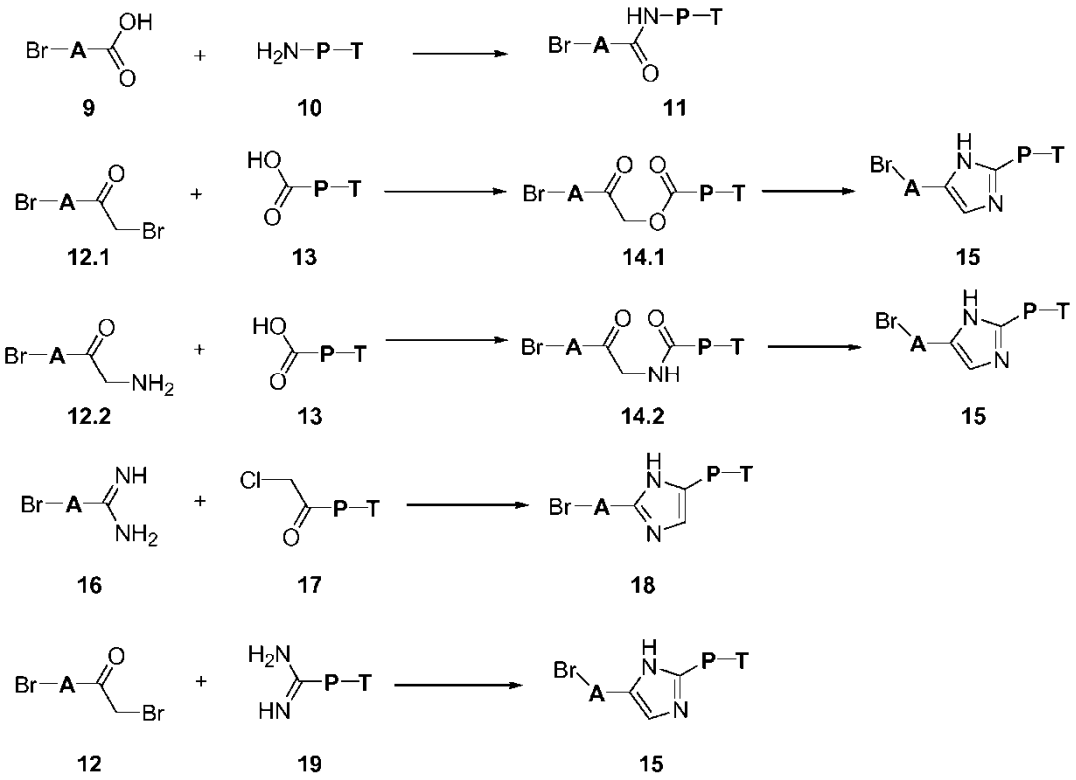
Esquema 1a: Síntesis representativa de T-P-M-W-M-P-T



El Esquema 1a muestra una síntesis general de la molécula **T-P-M-W-M-P-T** y la molécula **P-M-W-M-P**, en las que se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **W-M**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar un producto intermedio Br-**M-P-T** y (RO)$_2$B-**W-M-P-T** o un producto intermedio Br-**M-P**-PG a un (RO)$_2$B-**W-M-P-PG**. Se acopla éster borónico **6** (ó **6.1)** con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **5** o **5.1)** usando un catalizador de paladio, tal como Pd(PPh$_3$)$_4$, proporcionando **7** y **8.** Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **A-A**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por

ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 2: Síntesis representativa de A-M-P-T

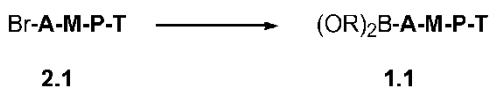


El Esquema 2 muestra una síntesis general de una molécula **A-M-P-T**, en la que, para fines ilustrativos, **M** es una amida o un imidazol. El acoplamiento de la amina **10** con el ácido **9** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **11** que contiene amida.

El ácido **13** se acopla con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **12.1,** en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N) proporcionando **14.1.** Alternativamente, el ácido **13** se acopla con una α-aminocetona **12.2,** bajo condiciones de formación de amida (por ejemplo, EDC, Et_3N) proporcionando **14.2.** La reacción de **14.1** o **14.2** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato de amonio) proporciona la molécula que contiene imidazol Br-**A-M-P-T.**

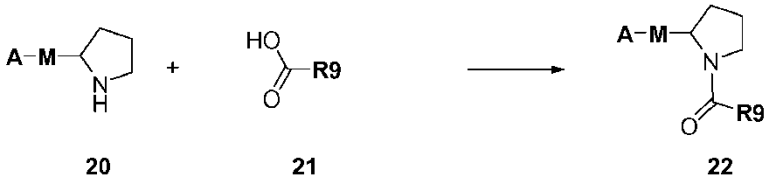
La benzamidina **16** se acopla con una α-halocetona tal como α-clorocetona **17** en condiciones básicas tales como K_2CO_3 dando la molécula que contiene imidazol Br-**A-M-P-T 18. A-M-P-T 15** puede prepararse análogamente.

Esquema 3: Síntesis representativa de A-M-P-T



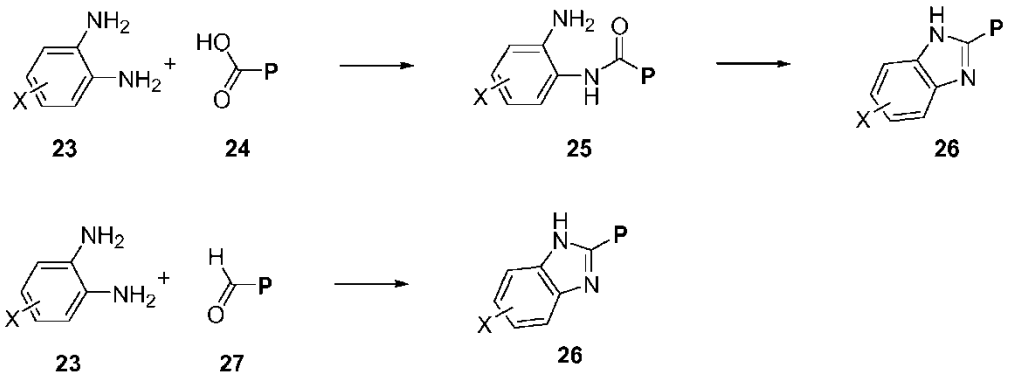
El Esquema 3 muestra una síntesis general de una molécula **A-M-P-T** en la que puede sintetizarse el borato o el ácido borónico **1.1** a partir del bromuro **2.1.**

Esquema 4: Síntesis representativa de A-M-P-Z-R9



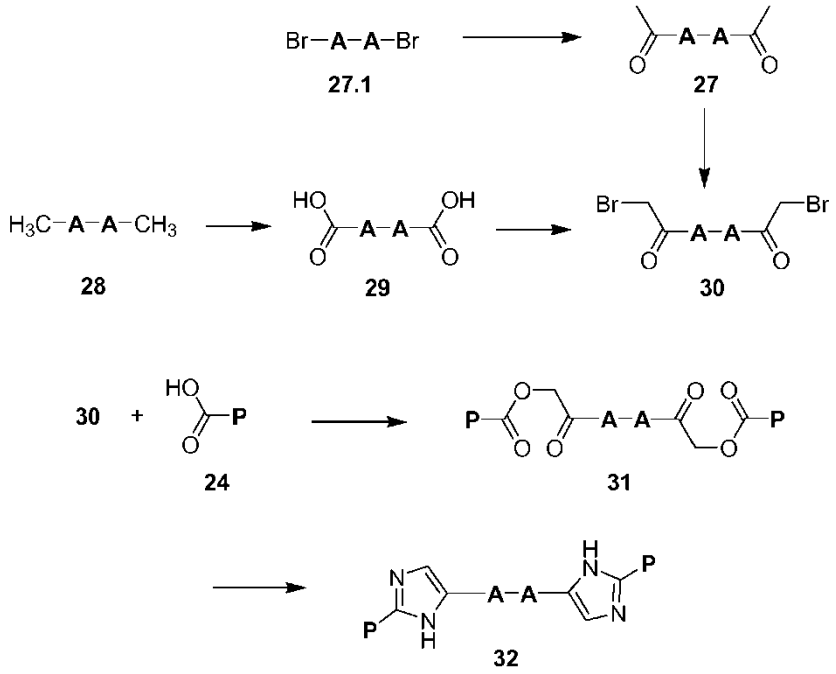
El Esquema 4 muestra una síntesis general de un fragmento **A-M-P-Z-R9** en el que, para fines ilustrativos, **P** = pirrolidina y **Z** = carbonilo. El acoplamiento de la amina **20** con el ácido **21** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **22**.

Esquema 5: Síntesis representativa de L-P



El Esquema 5 muestra una síntesis general de una molécula L-P en la que, para fines ilustrativos, **L** = bencimidazol. El ácido **24** se acopla con **23** usando un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como HATU proporcionando **25.** El calentar en disolvente (tal como etanol a reflujo) proporciona el fragmento **L-P 26.** Alternativamente, el fragmento **L-P 26** se obtiene haciendo reaccionar diamina (tal como **23)** y compuesto de carbonilo (tal como aldehído **27)** en un disolvente bajo condiciones de calentamiento (por ejemplo, etanol bajo irradiación con microondas).

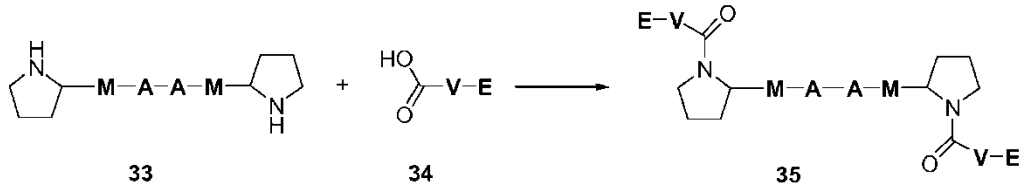
Esquema 6: Síntesis representativa del fragmento P-M-A-A-M-P



El Esquema 6 muestra una síntesis general de la molécula **P-M-A-A-M-P** en la que, para fines ilustrativos, **M** = imidazol. Por ejemplo, la dicetona **27** se convierte en **30** usando bromo. El compuesto **27** puede estar comercialmente disponible o puede prepararse a partir del dibromuro **27.1** mediante el acoplamiento con un reactivo de vinilestaño tal como tributil(etoxivinil)estannano con paladio. El acoplamiento de **30** con el ácido **24** en condiciones básicas tales como diisopropiletilamina proporciona el diéster **31.** La formación de imidazol se lleva a cabo por el tratamiento de **31** con acetato de amonio proporcionando la molécula que contiene imidazol **P-M-A-A-M-P.**

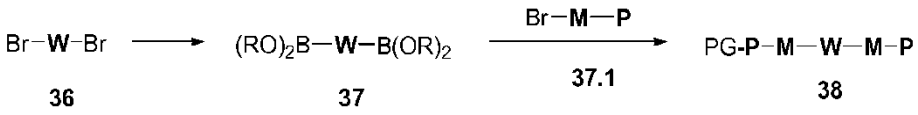
Alternativamente, puede sintetizarse el bromuro **30** a partir de **28.** El compuesto de metilo **28** puede convertirse en el diácido correspondiente **29** usando permanganato de potasio como oxidante. La conversión de **29** en **30** puede llevarse a cabo por una reacción de múltiples etapas, primer tratamiento de **29** con cloruro de oxalilo, luego por trimetilsilildiazometano, entonces con el ácido bromhídrico proporcionando el compuesto **30.**

Esquema 7: Síntesis representativa de E-V-P-M-A-A-M-P-V-E



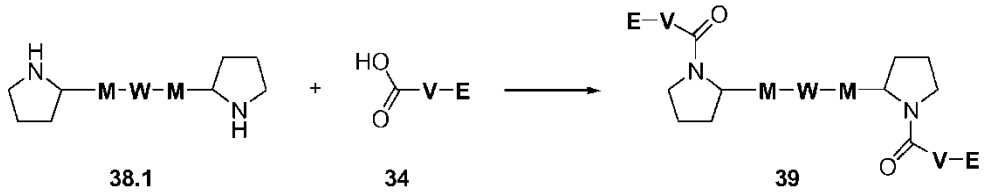
El Esquema 7 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-P-M-A-A-M-P-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **P** = pirrolidina y **Z** = carbonilo. El acoplamiento de la amina **33** con el ácido **34** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como HATU, proporcionando **35**.

Esquema 8: Síntesis representativa de P-M-W-M-P



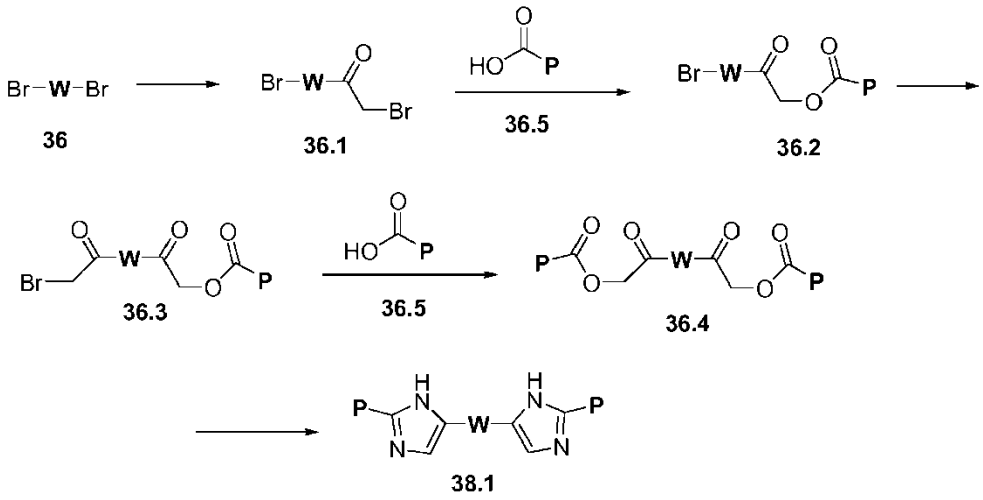
El Esquema 8 muestra una síntesis general de la molécula **P-M-W-M-P** en la que, para fines ilustrativos, **W** = policíclico. La conversión de **36** en **37** se llevó a cabo usando reacciones mediadas por metal de transición. Se acopla el éster o ácido diborónico **37** con un componente de reacción adecuado, tal como el bromuro **37.1** usando condiciones de acoplamiento de Suzuki proporcionando **38.**

Esquema 9: Síntesis representativa de E-V-P-M-W-M-P-V-E



El Esquema 9 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-P-M-W-M-P-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **P** = pirrolidina y **Z** = carbonilo. El acoplamiento de la amina **38.1** con el ácido **34** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como HATU, proporcionando **39.**

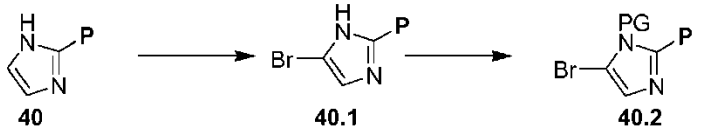
Esquema 9a: Síntesis representativa de P-M-W-M-P



El Esquema **9a** muestra una síntesis general de una molécula **P-M-W-M-P** en la que, para fines ilustrativos, **M** = imidazol, **W** = policíclico. El compuesto 36 se acopló con un reactivo de vinilestaño tal como tributil(etoxivinil)estannano con paladio, seguido de bromación e hidrólisis con NBS y agua, dando la bromocetona **36.1.** La reacción entre el bromuro **36.1** y un ácido carboxílico **(36.5)** bajo condición básica generó el éster **36.2.**

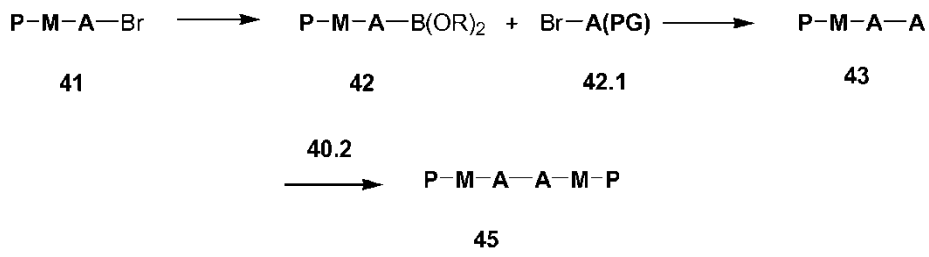
Siguiendo la misma secuencia de reacción, el compuesto **36.2** se convirtió en el diéster **36.4.** La conversión de **36.4** en **38.1** se llevó a cabo con reactivos de amoniaco tales como acetato de amonio a temperatura elevada.

Esquema 10: Síntesis representativa de M-P



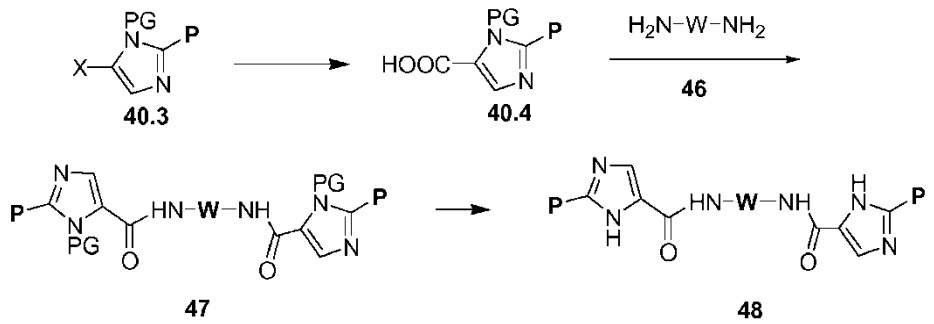
El Esquema 10 muestra una síntesis general de una molécula **M-P** en la que, para fines ilustrativos, PG es un grupo protector. El imidazol **40** puede halogenarse, por ejemplo, bajo la acción de N-bromosuccinimida proporcionando el bromoimidazol **40.1.** El bromoimidazol **40.1** puede protegerse usando condiciones estándar dando **40.2,** tal como SEM-Cl e hidruro de sodio cuando PG = SEM.

Esquema 11: Síntesis representativa de P-M-A-A-M-P



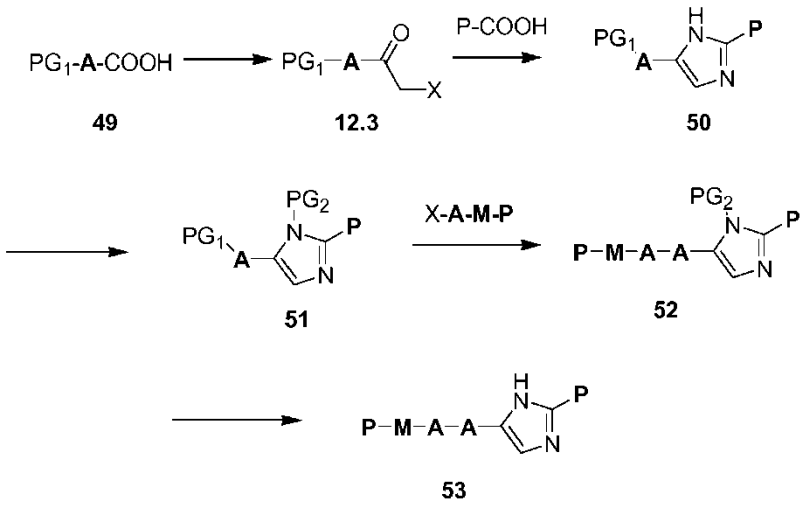
El Esquema 11 muestra una síntesis general de una molécula **P-M-A-A-M-P** en la que, para fines ilustrativos, **M** = imidazol. El éster borónico **42,** que puede prepararse a partir del bromuro **41,** se acopla con un componente de acoplamiento apropiado adecuadamente protegido (por ejemplo, bromuro de arilo **42.1,** opcionalmente se protege con PG) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando **43.** Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **A-A**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada y Stille. Si se protege opcionalmente, la eliminación del grupo protector (PG) (por ejemplo, hidrogenación catalítica de un éter bencílico) proporciona el compuesto desprotegido **43.** El acoplamiento de **43** con el imidazol **40.2** adecuadamente protegido (por ejemplo, PG = éter de SEM) usando un catalizador metálico (por ejemplo, CuI) da **P-M-A-A-M-P (45)** protegido. La desprotección (por ejemplo, desprotección de un éter de SEM usando un ácido tal como TFA) proporciona el fragmento que contiene imidazol **P-M-A-A-M-P** 45.

Esquema 12: Síntesis representativa de P-M-W-M-P



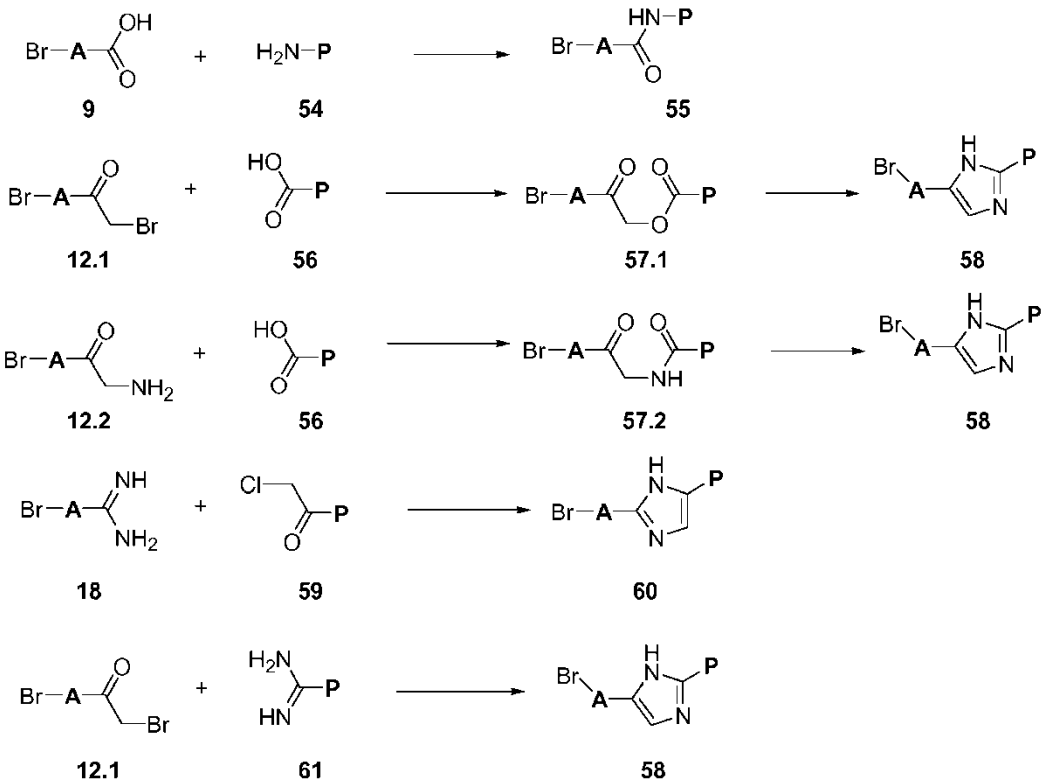
El Esquema 12 muestra una síntesis general de una molécula **P-M-W-M-P** en la que, para fines ilustrativos, **X** = halógeno o triflato, **M** = imidazol y **W** es **46,** PG = grupo protector. Se somete el haloimidazol **40.3,** tal como un bromoimidazol, a una reacción de intercambio metal-halógeno, tal como BuLi en THF, y luego se trata con una fuente de CO_2 fuente, tal como CO_2 sólido, dando **40.4.** El acoplamiento de **40.4** y **46** usando condiciones de acoplamiento de péptidos, tales como HATU, da **47.** La desprotección del PG, tal como la desprotección con TFA de un grupo SEM, da el compuesto **P-M-W-M-P 48.**

Esquema 13: Síntesis representativa de P-M-A-A-M-P



El Esquema 13 muestra una síntesis general de una molécula **P-M-A-A-M-P** en la que, para fines ilustrativos, **X** = halógeno, amina o triflato, **M** = imidazol, PG_1 y PG_2 = grupos protectores. El ácido protegido **49** (PG1 es un grupo protector adecuado, tal como Cbz) se convierte en la α-halometilcetona **12.3,** que entonces se transforma en **PG_1-A-M-P 50** usando las condiciones análogas para convertir **12.1** y **12.2** en **15.** El imidazol se somete a protección, con SEM por ejemplo, proporcionando **51,** que se desprotege, con H_2 y Pd para eliminar un Cbz por ejemplo, seguido de acoplamiento con el fragmento **X-A-M-P,** usando condiciones de acoplamiento con Pd estándar, por ejemplo, proporcionando **52.** La desprotección de PG, tal como la desprotección con TFA de un grupo SEM, da el compuesto **P-M-A-A-M-P 53.**

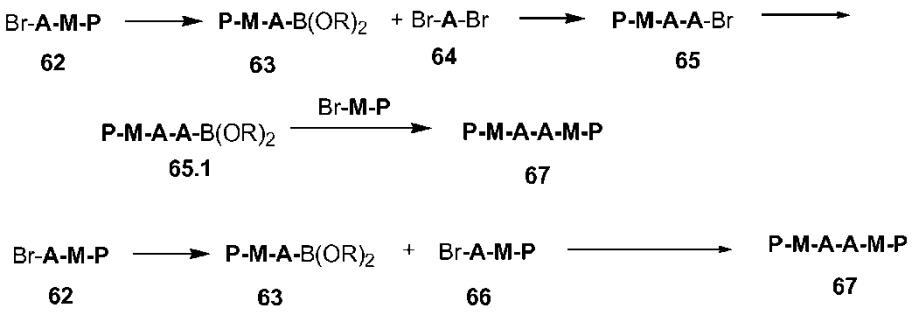
Esquema 14: Síntesis representativa de A-M-P



El Esquema 14 muestra una síntesis general de una molécula **A-M-P** en la que, para fines ilustrativos, **M** es un enlace amida, o un imidazol. El acoplamiento de la amina **54** con el ácido **9** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **55** que contiene amida.

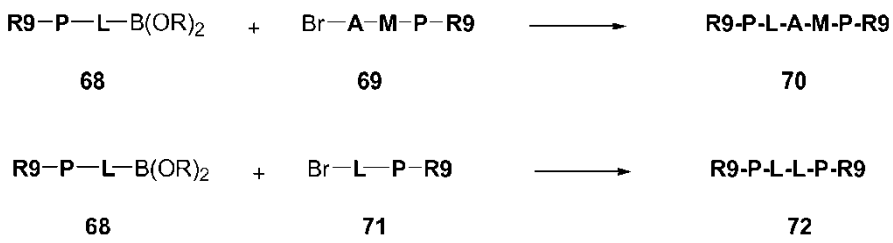
El ácido **56** se acopla con una α-halocetona, tal como α-bromocetona**12.1,** en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N) proporcionando **57.1.** Alternativamente, el ácido **56** se acopla con una α-aminocetona **12.2,** bajo condiciones de formación de amida (por ejemplo, EDC, Et_3N) proporcionando **57.2.** La reacción de **57.1** y **57.2** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato de amonio) proporciona la molécula que contiene imidazol **A-M-P.**
La benzamidina **18** se acopla con una α-halocetona tal como α -clorocetona **59** en condiciones básicas tales como K_2CO_3 dando la molécula que contiene imidazol **A-M-P 60. A-M-P 58** puede prepararse análogamente.

Esquema 15: Síntesis representativa de P-M-A-A-M-P



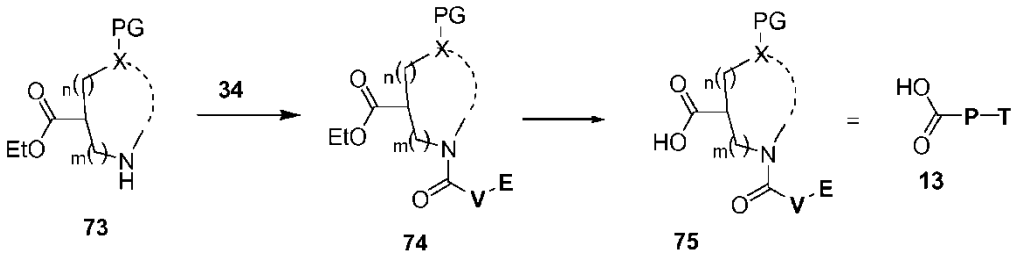
El Esquema 15 muestra una síntesis general de una molécula **P-M-A-A-M-P**. Puede prepararse el ácido borónico o su éster **63,** a partir del bromuro **62** usando un catalizador de paladio (por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$) y un reactivo de boro (bis(pinacolato)diboro, por ejemplo), se acopla con un exceso de componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, un resto di-halo-aromático o di-halo-heteroaromático **64)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando el bromuro **65,** que entonces se convierte en ácido o éster borónico **65.1.** Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **A-A**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada y Stille. El acoplamiento de Suzuki de **65.1** con halo-imidazol tal como bromo-imidazol usando un catalizador de paladio (tal como $Pd(PPh_3)_4$) da el fragmento **P-M-A-A-M-P 67.**
Alternativamente, el acoplamiento de Suzuki de **63** con el fragmento halo-**A-M-P** usando un catalizador de paladio (tal como $Pd(PPh_3)_4$) da el fragmento **P-M-A-A-M-P 67.**

Esquema 16: Síntesis representativa de R9-P-L-A-M-P-R9 y R9-P-L-L-P-R9



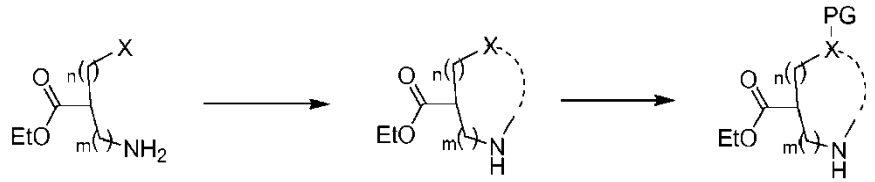
El Esquema 16 muestra una síntesis general de una molécula **R9-P-L-A-M-P-R9** y una molécula **R9-P-L-L-P-R9** en la que a se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **A-A**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar $(RO)_2B$-**L-P-R9** y Br-**A-M-P-R9.** Se acopla el éster borónico **68** con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **69)** usando un catalizador de paladio (tal como $Pd(PPh_3)_4$) proporcionando **70.** Similarmente, **R9-P-L-L-P-R9 72** se prepara acoplando los compuestos **68** y **71.**

Esquema 17: Síntesis representativa de P-T



El Esquema 17 muestra una síntesis general de una molécula **P-T** en la que, para fines ilustrativos, **P =** tanto un aminoéster acíclico como cíclico (tal como éster etílico), opcionalmente protegido con PG, si fuera necesario, **Z** = carbonilo, **X** = carbono o heteroátomo, y m y n = 0 - 5, independientemente. El acoplamiento de la amina **73** con el ácido **34** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como HATU, proporcionando **75**, que después de la eliminación del grupo etilo proporciona el compuesto **P-T**.

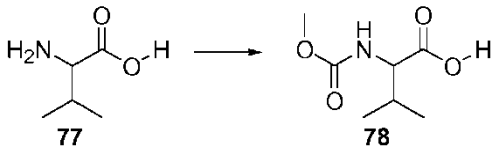
Esquema 18: Síntesis representativa de P



76 **73.1** **73**

El Esquema 18 muestra una síntesis general de una molécula **P** en la que **X** = carbono o heteroátomo y m y n = 0 - 5, independientemente. Para fines ilustrativos, **P** está sustituido con un grupo etoxilcarbonilo. El aminoéster comercialmente disponible tal como un éster etílico se convierte en el aminoéster sustituido o ciclado **73.1,** mediante, por ejemplo, aminación reductora o reacción de Mitsunobu. El compuesto **73.1** puede protegerse proporcionando el compuesto **73**, si fuera necesario.

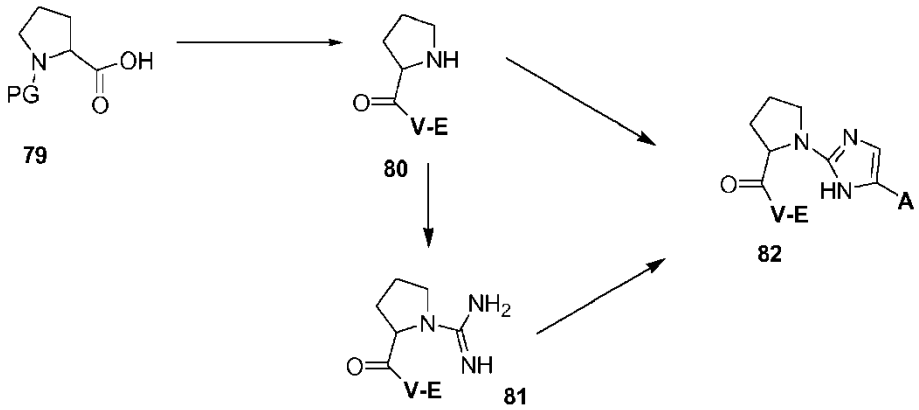
Esquema 19: Síntesis representativa de E-V



77 **78**

El Esquema 19 muestra una síntesis general de una molécula **E-V** en la que, para fines ilustrativos, **V** es isobutilo y **E** es metoxicarbonilamino. El aminoácido 77 puede convertirse en el carbamato **78** correspondiente**,** tal como un carbamato de metilo mediante reacción con cloroformiato de metilo en condiciones básicas (bicarbonato sódico).

Esquema 20: Síntesis de E-V-Z-P-M-A

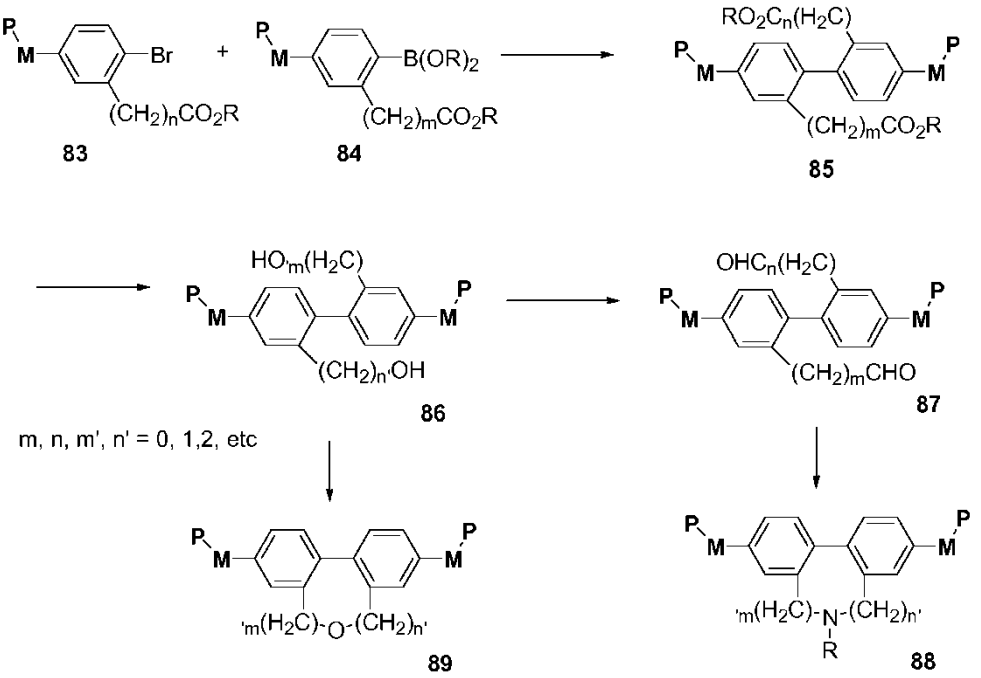


79 **80** **81** **82**

El Esquema 20 muestra la síntesis de una molécula **E-V-Z-P-M-A** en la que, para fines ilustrativos, **M** es imidazol, **P** es pirrolidina y Z es carbonilo. Puede hacerse reaccionar un derivado de aminoácido con un derivado de prolina N-protegido mediante condiciones de reacción empleando un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, desprotección de el producto de acoplamiento resultante, por ejemplo, en el caso de *terc*-butoxicarbonilo, el tratamiento con una fuente de protones tal como HCl dio el compuesto 80. La conversión de **80** en **E-V-Z-P-M-A** (82) puede obtenerse en condiciones de reacción de sustitución aromática nucleófila, por ejemplo, el desplazamiento de sulfonato de metilo en condiciones básicas y temperaturas elevadas.

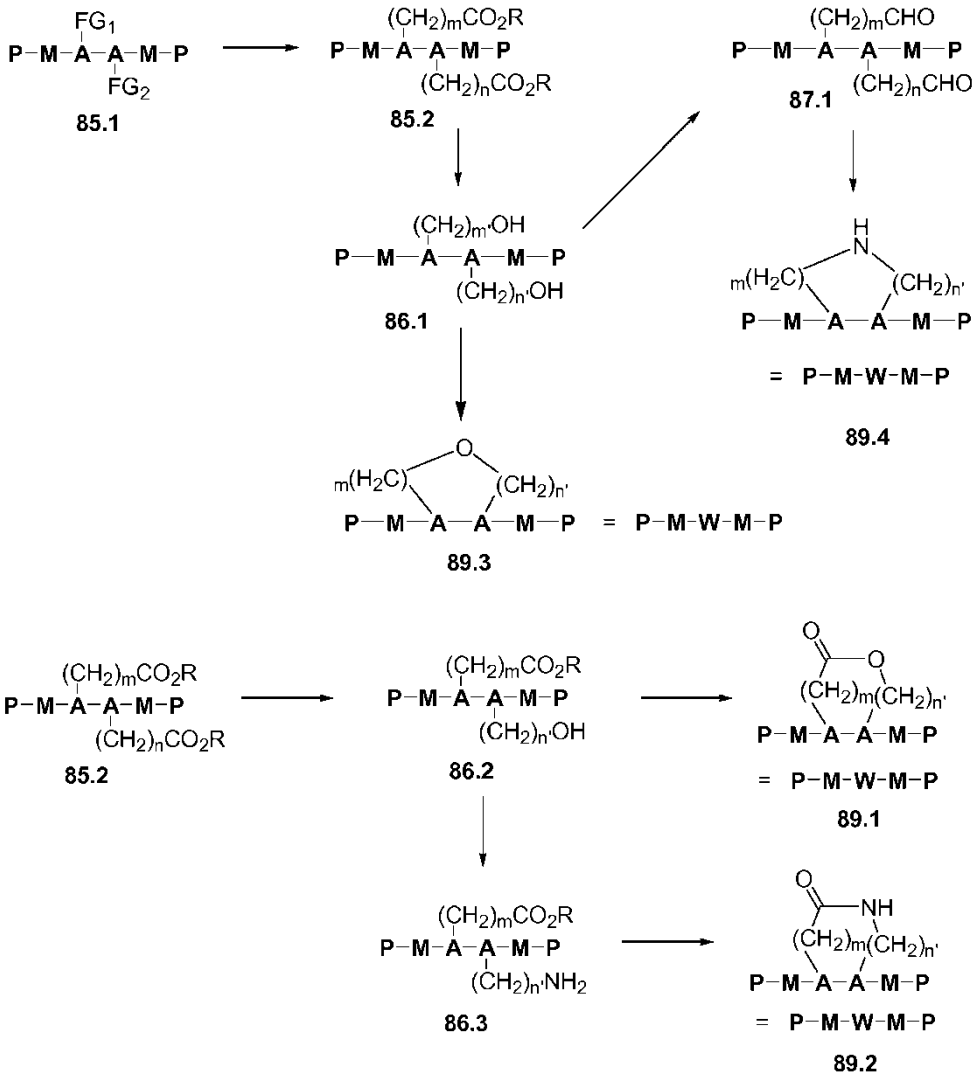
Alternativamente, para fines ilustrativos, el derivado de aminoácido **80** puede convertirse en un compuesto que contiene guanidinio **81,** mediante una reacción con un reactivo de guanidilación. El compuesto **E-V-Z-P-M-A 82** puede obtenerse mediante reacción con un 1,2-di-electrófilo tal como un grupo carboniloα-halogenado en condiciones básicas.

Esquema 21: Síntesis representativa de P-M-W-M-P



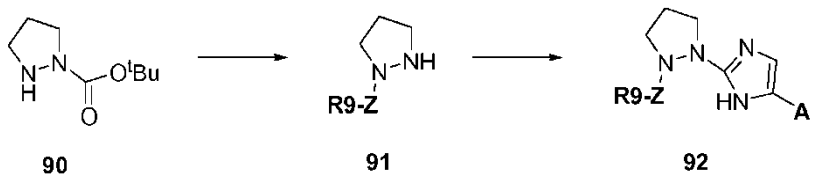
El Esquema **21** muestra una síntesis general de una molécula **P-M-W-M-P**. El éster borónico **84** se acopla con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **83**) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando **85.** El carboxilato **85** se reduce con reactivos tales como DIBAL-H proporcionando el diol **86.** El tratamiento del diol **86** con ácidos tales como H_3PO_4 a temperatura elevada genera el compuesto **P-M-W-M-P 89.** Alternativamente, el diol **86** puede oxidarse con reactivos tales como piridina-trióxido de azufre para formar el dialdehído **87,** que reacciona con aminas en presencia de reactivos reductores tales como $NaBH(OAc)_3$ proporcionando el compuesto **P-M-W-M-P 88**.

Esquema 21a: Síntesis representativa de P-M-W-M-P



El Esquema **21a** muestra una síntesis general de una molécula **P-M-W-M-P**. Para fines ilustrativos, FG_1 y FG_2 pueden convertirse en ésteres unidos a un grupo **A**. El carboxilato **85.2** se reduce con reactivos, tales como DIBAL-H, proporcionando el diol **86.1**. El tratamiento del diol **86.1** con ácidos, tales como H_3PO_4, a temperatura elevada genera el compuesto **P-M-W-M-P 89.3.** Alternativamente, el diol **86.1** puede oxidarse con reactivos tales como piridina-trióxido de azufre para formar el dialdehído **87.1**, que reacciona con aminas en presencia de reactivos reductores tales como $NaBH(OAc)_3$ proporcionando el compuesto **P-M-W-M-P 89.4.** El carboxilato **85.2** se reduce selectivamente proporcionando el éster hidroxílico **86.2,** que puede ciclarse para formar el compuesto **P-M-W-M-P 89.1.** El compuesto **86.1** se convierte en el éster de amina **86.3,** por ejemplo, mediante formación de azida y reducción con hidrogenación. El compuesto **86.3** puede ciclarse para formar el compuesto **P-M-W-M-P 89.2.**

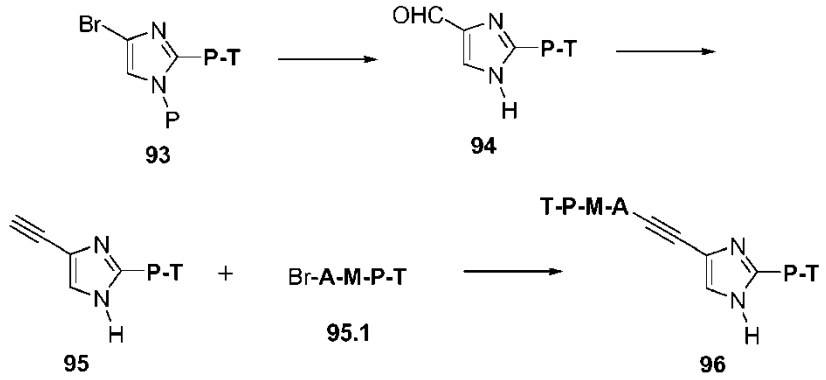
Esquema 22: Construcción de R9-Z-P-M-A



El Esquema 22 muestra la síntesis general de una molécula **R9-Z-P-M-A**, para fines ilustrativos a partir del derivado de *terc*-butoxicarbonilo **90** (J. Am. Chem. Soc. 2003, 1221). El compuesto **90** puede acilarse con el sustituyente **T** en el que **Z** es carbonilo, mediante condiciones de reacción empleando un reactivo de acoplamiento tal como HATU. La eliminación del grupo protector, por ejemplo, en el caso de *terc*-butoxicarbonilo por el tratamiento con una fuente de

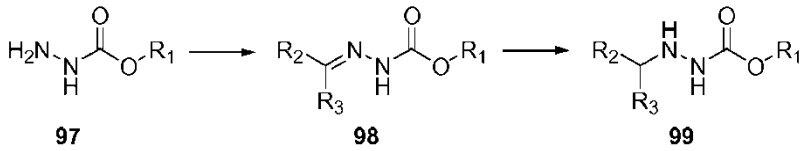
protones tal como HCl, da el compuesto **91.** Puede obtenerse un compuesto como **91** en condiciones de reacción de sustitución aromática nucleófila, por ejemplo, el desplazamiento de sulfonato de metilo en condiciones básicas y temperaturas elevadas proporcionando el compuesto **R9-Z-P-M-A 92.** Alternativamente, **91** puede convertirse en un derivado de guanidinio. Cuando está adecuadamente sustituido, la ciclación proporciona el compuesto **R9-Z-P-M-A 92.**

Esquema 23: Síntesis representativa de T-P-M-A-A-M-P-T



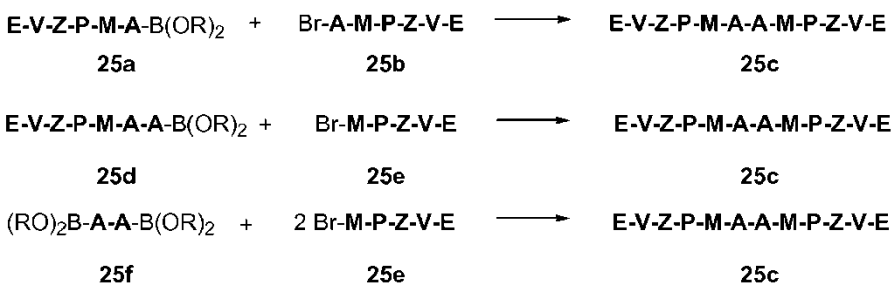
El Esquema 23 muestra una síntesis general de una molécula **T-P-M-A-A-M-P-T** en la que, para fines ilustrativos, **M** = imidazol y **A** = alquino. Se alquinila el bromoimidazol **93** por litiación y atrapamiento con un equivalente de formiato (por ejemplo, DMF). El aldehído **94** se convierte en el alquino **95** usando un reactivo basado en fósforo (por ejemplo, reactivo de Ohira-Bestmann). El compuesto **95** se acopla con un **Br-A-M-P-T** bajo condiciones de Sonagashira proporcionando el compuesto que contiene alquino **96.**

Esquema 24: Síntesis representativa del fragmento R9



El Esquema 24 muestra una síntesis general de una molécula **R9**. La reacción de carboxilato de hidracina **97** con una cetona o aldehído, tal como acetona, en condiciones ácidas (por ejemplo, AcOH) proporciona la imina **98**. La reacción de **98** bajo condiciones reductoras, tales como PtO_2 y gas hidrógeno, proporciona el carboxilato de hidracina sustituido **99.**

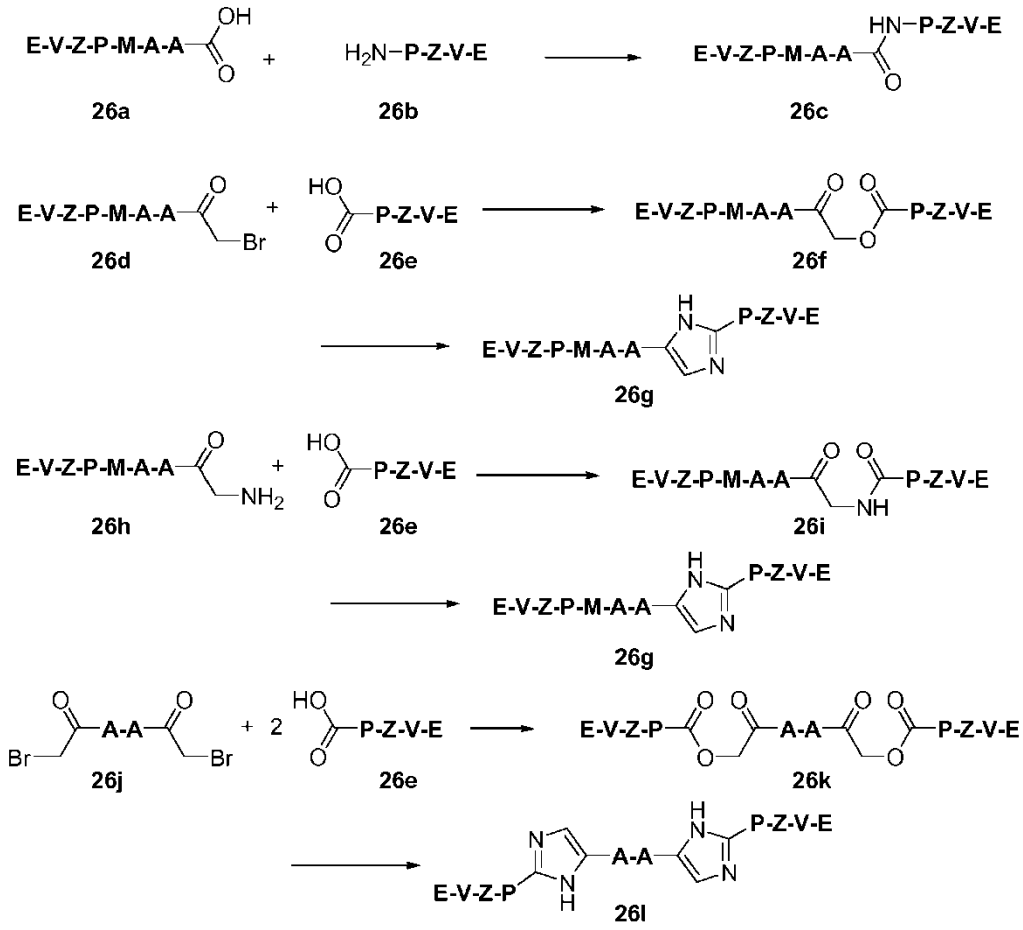
Esquema 25: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E



El Esquema 25 muestra una síntesis general de la molécula **E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E** , en la que se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **A-A** y/o enlace **A-M**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar Br-**M-P-Z-V-E** y **$(RO)_2$B-A-A-M-P-Z-V-E** o **$(RO)_2$B-A-M-P-Z-V-E** y **Br-A-M-P-Z-V-E.** Se acopla el éster borónico **25a** (o **25d)** con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **25b** o **25e)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando **25c.** La formación de múltiples enlaces **A-M** puede realizarse de una manera similar. Por ejemplo, la reacción de Suzuki también puede emplearse para acoplar $(RO)_2$B-**A-A**-B$(OR)_2$ (**25f**) y dos equivalentes de Br-**M-P-Z-V-E.** Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, las funciones del nucleófilo y electrófilo pueden invertirse proporcionando el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de

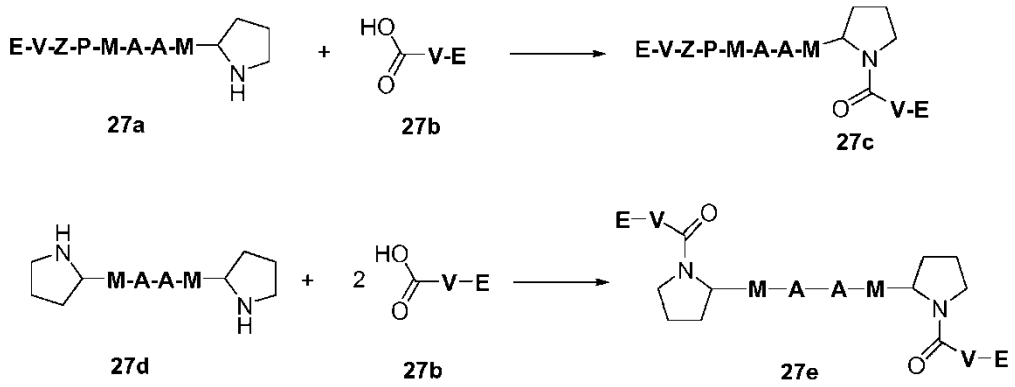
acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación de enlaces **A-A** y/o **A-M**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 26: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E



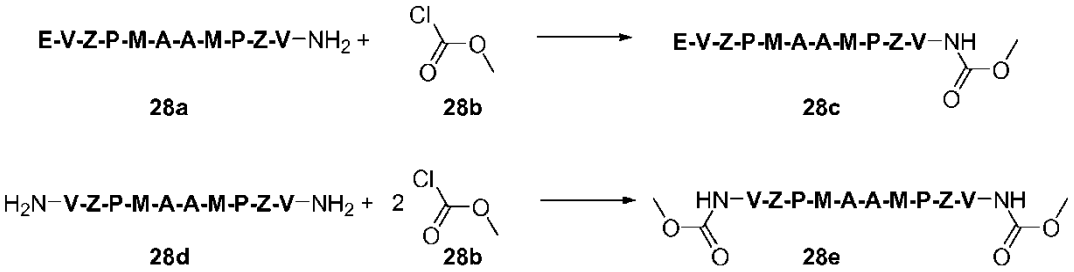
El Esquema 26 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **M** es una amida, o un imidazol. El acoplamiento del ácido **26a** con la amina **26b** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando el producto de amida **26c.** La formación de un imidazol se lleva a cabo acoplando el ácido **26d** con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **26e,** en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N) proporcionando **26f.** Alternativamente, el ácido **26d** se acopla con una α-aminocetona **26h,** bajo condiciones de formación de amida (por ejemplo, EDC, Et_3N) proporcionando **26i.** La reacción de **26f** o **26i** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato de amonio) proporciona la molécula que contiene imidazol **26g**. La formación de múltiples imidazoles se realiza del mismo modo, a partir de una bis-α-halocetona tal como α-bromocetona **26j,** proporcionando la molécula **261.**

Esquema 27: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E



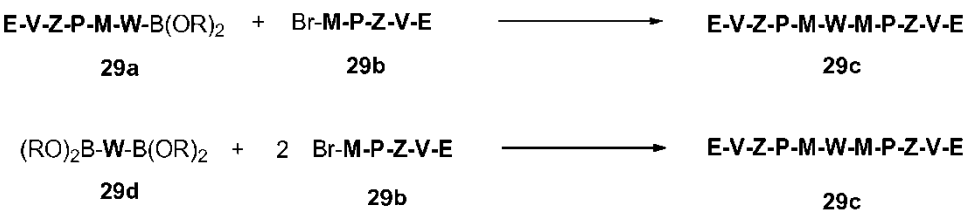
El Esquema 27 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina y **Z** es un carbonilo. El acoplamiento de la amina **27a** con el ácido **27b** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **27c.** Alternativamente, la amina **27d** se acopla con dos equivalentes de **27b** bajo condiciones similares proporcionando **27e.**

Esquema 28: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E



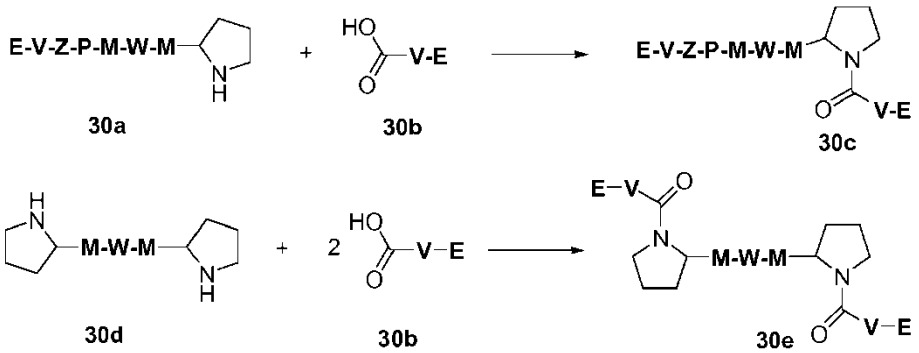
El Esquema 28 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino. El tratamiento de tanto **28a** como **28d** con uno o dos equivalentes respectivamente de **28b** en condiciones básicas (por ejemplo, bicarbonato sódico) proporciona la molécula **28c** o **28e.**

Esquema 29: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E



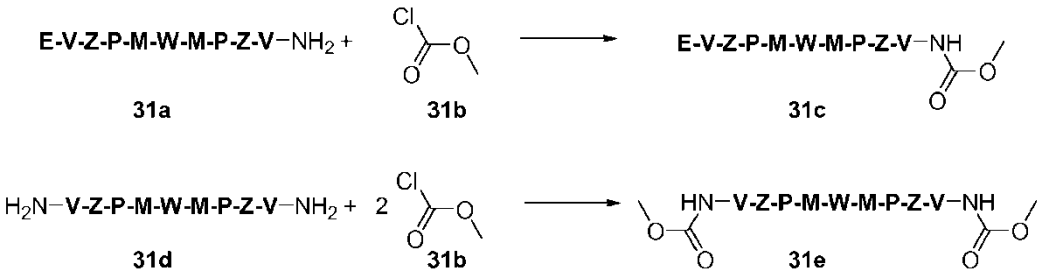
El Esquema 29 muestra una síntesis general de la molécula **E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E**, en la que se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **W-M**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar Br-**M-P-Z-V-E** a una molécula $(RO)_2$B-**W-M-P-Z-V-E** o $(RO)_2$B-**W**-B$(OR)_2$. Se acopla el éster borónico **29a** (o **29d**) con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **29b**) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando **29c.** Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, las funciones del nucleófilo y electrófilo pueden invertirse proporcionando el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **M-W**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 30: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E



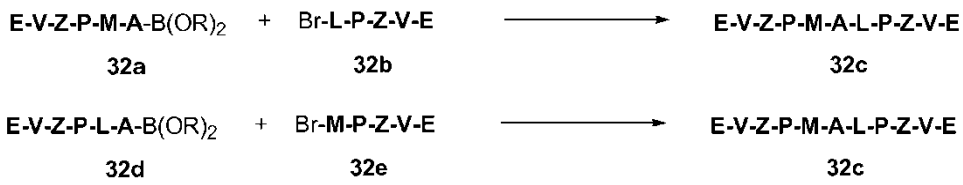
El Esquema 30 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina y **Z** es un carbonilo. El acoplamiento de la amina **30a** con el ácido **30b** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **30c.** Alternativamente, la amina **30d** se acopla con dos equivalentes de **30b** bajo condiciones similares proporcionando **30e.**

Esquema 31: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E



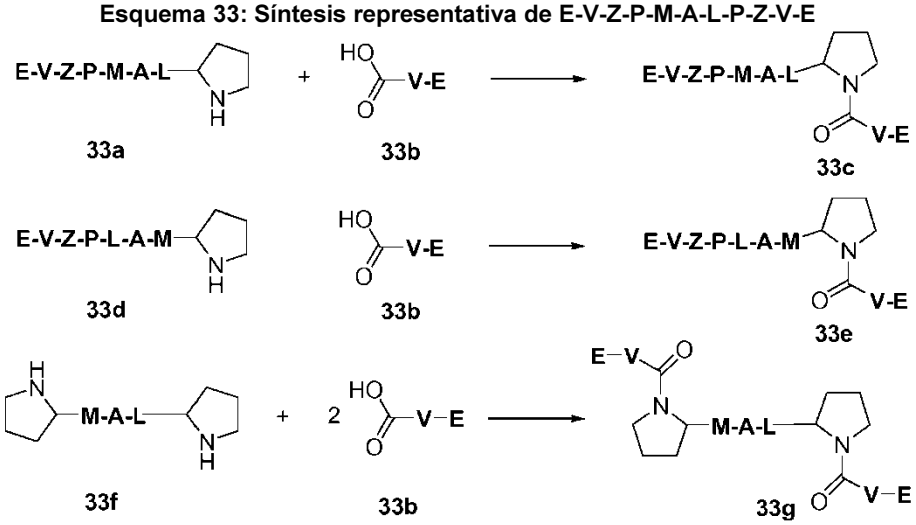
El Esquema 31 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino. El tratamiento de tanto **31a** como **31d** con uno o dos equivalentes respectivamente de **31b** en condiciones básicas (por ejemplo, bicarbonato sódico) proporciona la molécula **31c** o **31e.**

Esquema 32: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E



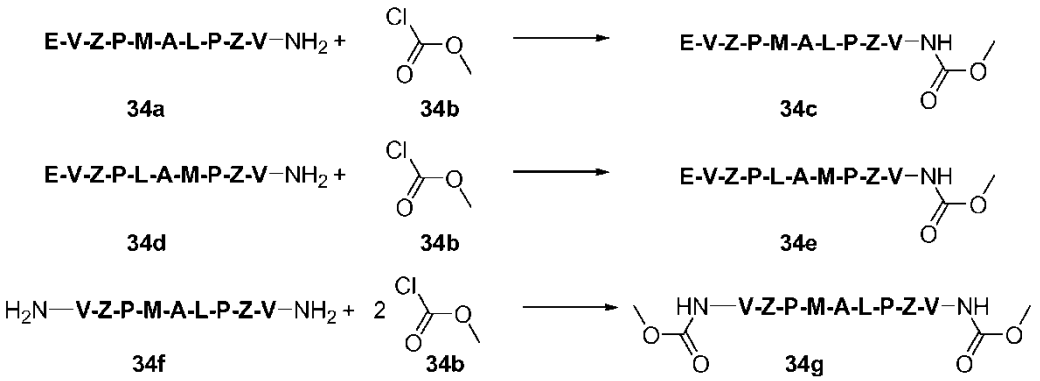
El Esquema 32 muestra una síntesis general de la molécula **E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E**, en la que se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **M-A** o **A-L**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar un éster borónico a un bromuro de arilo. El éster borónico **32a** (o **32d)** se acopla con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **32b** o **32e)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando **32c.** Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, las funciones del nucleófilo y electrófilo pueden invertirse proporcionando el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten tanto la formación del enlace **M-A** como **A-L**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 33: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E



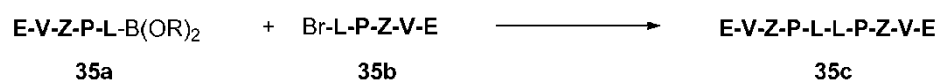
El Esquema 33 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina y **Z** es un carbonilo. El acoplamiento de la amina **33a** o **33d** con el ácido **33b** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **33c** o **33e,** respectivamente. Alternativamente, la amina **33f** se acopla con dos equivalentes de **33b** bajo condiciones similares proporcionando **33g.**

Esquema 34: Síntesis representativa de E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E



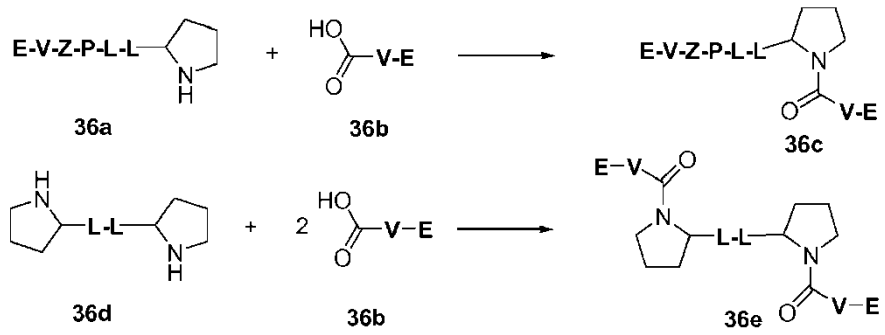
El Esquema 34 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino. El tratamiento de tanto **34a** como **34d** con **34b** en condiciones básicas (por ejemplo, bicarbonato sódico) proporciona la molécula **34c** o **34e.** Correspondientemente, el tratamiento de **34f** con dos equivalentes de **34b** proporciona **34g** bajo condiciones similares.

Esquema 35: Síntesis representativa de E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E



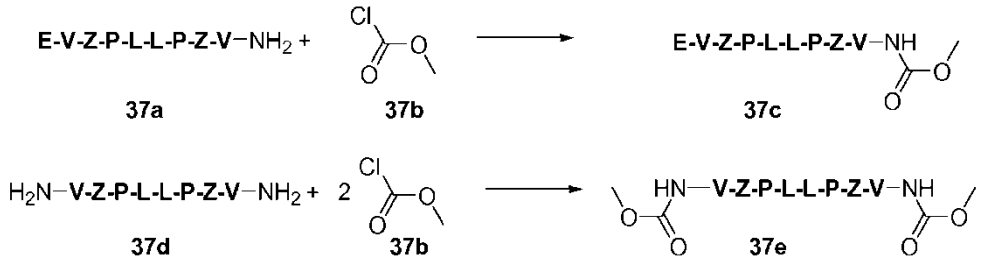
El Esquema 35 muestra una síntesis general de la molécula **E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E**, en la que se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **L-L**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar un éster borónico a un bromuro de arilo. El éster borónico **35a** se acopla con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **35b)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para proporcionar **35c.** Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, las funciones del nucleófilo y electrófilo pueden invertirse proporcionando el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten tanto el formación del enlace **L-L**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 36: Síntesis representativa de E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E



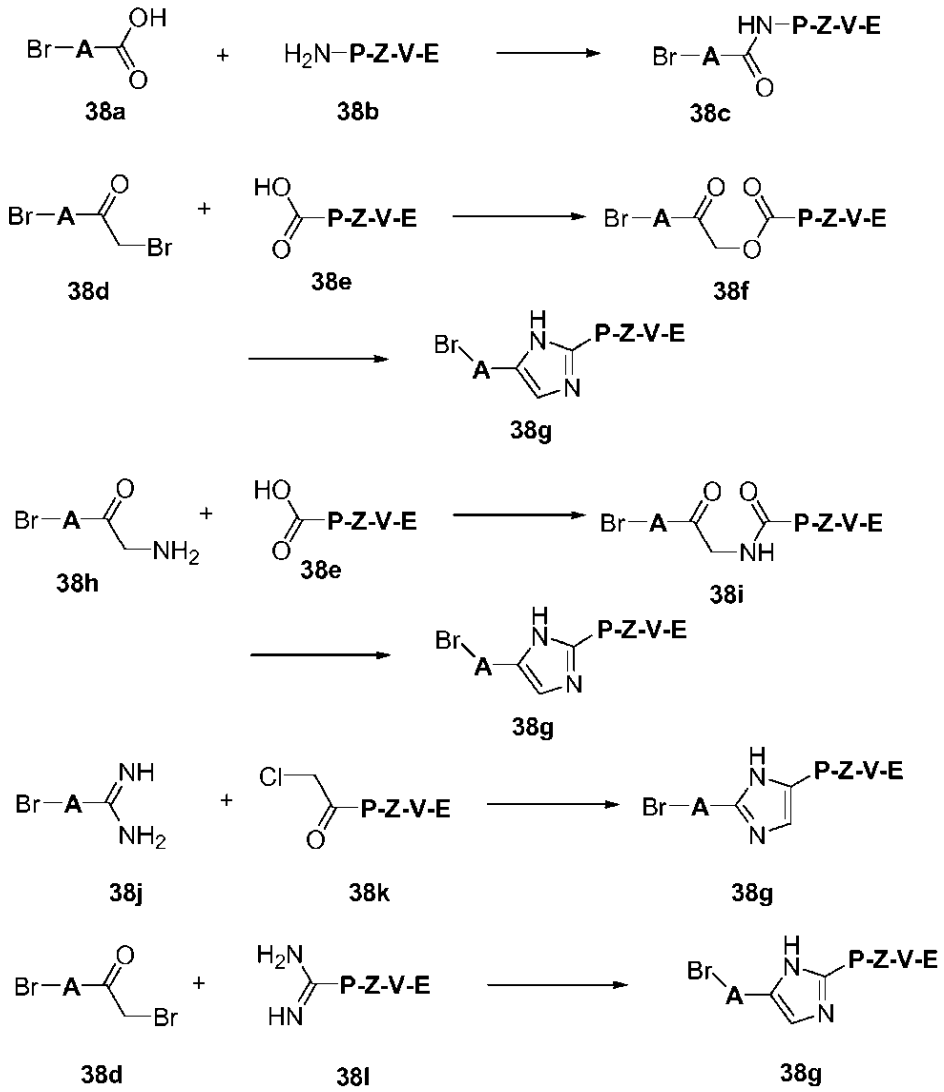
El Esquema 36 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina y **Z** es un carbonilo. El acoplamiento de la amina **36a** con el ácido **36b** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **36c.** Alternativamente, la amina **36d** se acopla con dos equivalentes de **36b** bajo condiciones similares proporcionando **36e.**

Esquema 37: Síntesis representativa de E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E



El Esquema 37 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E** en la que, para fines ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino. El tratamiento de tanto **37a** como **37d** con **37b** en condiciones básicas (por ejemplo, bicarbonato sódico) proporciona la molécula **37c** o **37e.**

Esquema 38: Síntesis representativa de R-A-M-P-R1

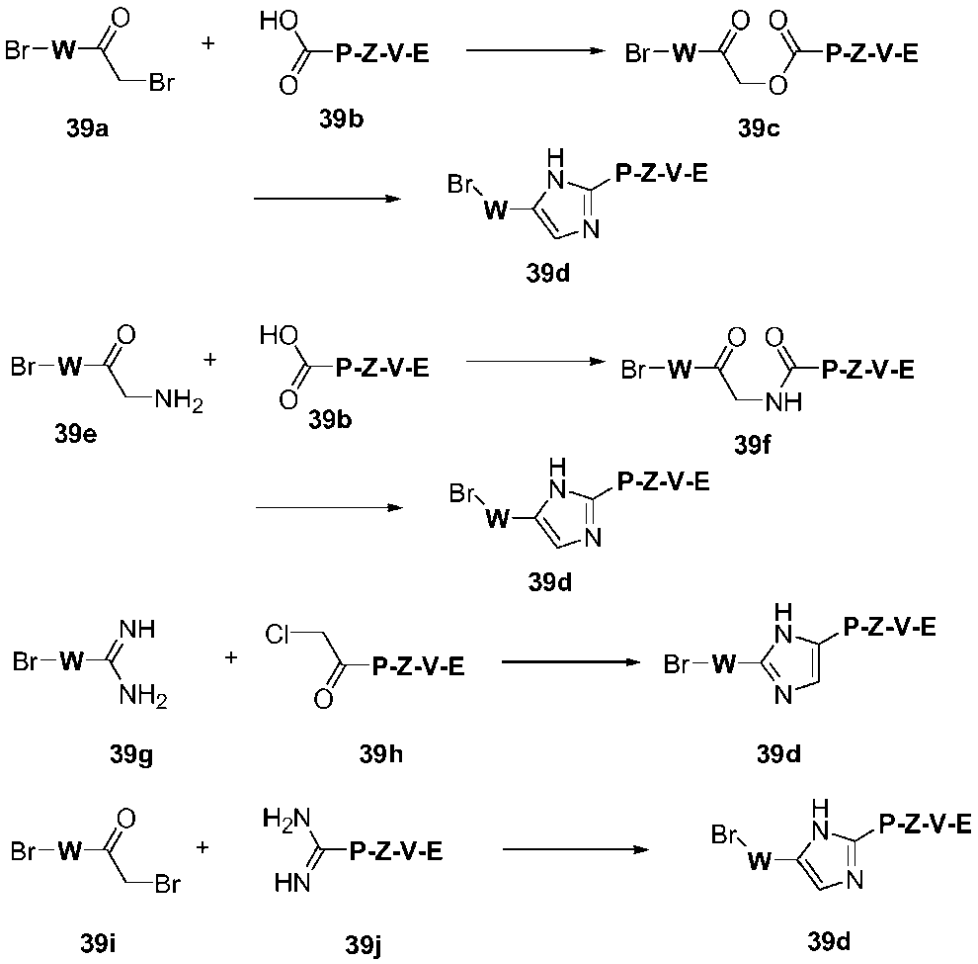


El Esquema 38 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-**A**-**M**-**P**-R^1 en el que, para fines ilustrativos, **M** es una amida o un imidazol, R es un grupo genérico que se representa como Br, y R^1 es un grupo genérico que se representa como **-Z-V-E.** El acoplamiento de la amina **38b** con el ácido **38a** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **38c** que contiene amida.

El ácido **38e** se acopla con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **38d,** en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N) proporcionando **38f.** Alternativamente, el ácido **38e** se acopla con una α-aminocetona **38h,** bajo condiciones de formación de amida (por ejemplo, EDC, Et_3N) proporcionando **38i.** La reacción de **38f** o **38i** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato de amonio) proporciona el producto intermedio que contiene imidazol Br-**A**-**M**-**P**-**Z**-**V**-**E** (**38g**).

La benzamidina **38j** se acopla con una α-halocetona tal como α-clorocetona **38k** en condiciones básicas tales como K_2CO_3 proporcionando **38g.** El producto intermedio Br-**A**-**M**-**P**-**Z**-**V**-**E** puede prepararse análogamente a partir del acoplamiento de **38d** y **381.**

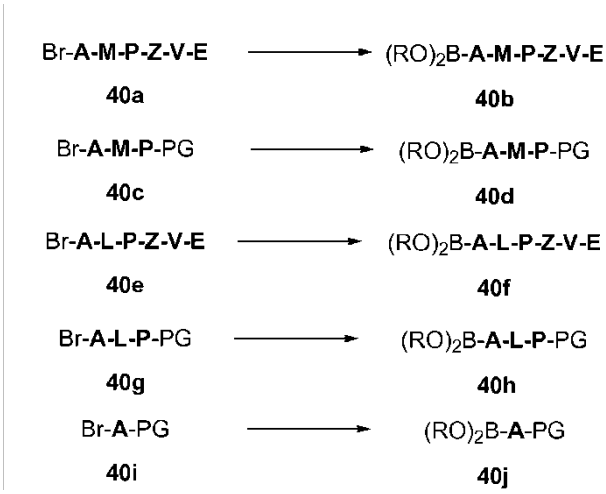
Esquema 39: Síntesis representativa de R-W-M-P-R^1



El Esquema 39 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-**W-M-P-R^1** en el que, para fines ilustrativos, **M** es una amida o un imidazol, R es un grupo genérico que se representa como Br, y R^1 es un grupo genérico que se representa como **-Z-V-E.** El ácido **39b** se acopla con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **39a,** en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N) proporcionando **39c.** Alternativamente, el ácido **39b** se acopla con una α-aminocetona **39e,** bajo condiciones de formación de amida (por ejemplo, EDC, Et_3N) proporcionando **39f.** La reacción de **39c** o **39f** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato de amonio) proporciona el producto intermedio que contiene imidazol Br-**A-M-P-Z-V-E (39d).**

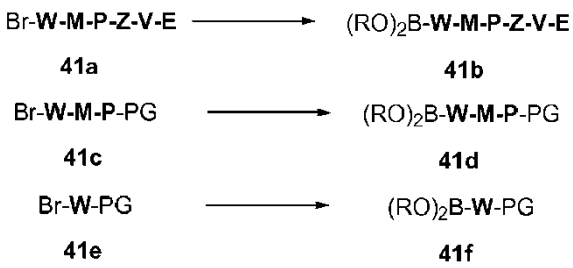
La benzamidina **39g** se acopla con una α-halocetona tal como α-clorocetona **39h** en condiciones básicas tales como K_2CO_3 proporcionando **39d.** El producto intermedio Br-**A-M-P-Z-V-E** puede prepararse análogamente a partir del acoplamiento de **39i** y **39j.**

Esquema 40: Síntesis representativa de R-A-R^1



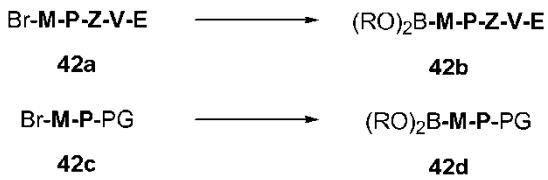
El Esquema 40 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-**A-R^1** en el que, para fines ilustrativos, R es un grupo genérico que se representa como un éster borónico y R^1 es un grupo genérico que se representa como **-M-P-Z-V-E, -M-P-**PG**, -L-P-Z-V-E, -L-P-**PG, o un grupo protector. Se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para instalar el éster borónico sobre un grupo **A**. El tratamiento del bromuro de arilo correspondiente con un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf), y una fuente de boro tal como bis(pinacolato)diborano proporciona el éster borónico **40b, 40d, 40f, 40h** o **40j.**

Esquema 41: Síntesis representativa de R-W-R^1



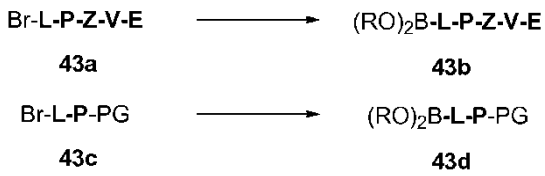
El Esquema 41 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-**W-R^1** en el que, para fines ilustrativos, R es un grupo genérico que se representa como un éster borónico y **R^1** es un grupo genérico que se representa como **-M-P-Z-V-E, -M-P-PG,** o un grupo protector. Se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para instalar el éster borónico sobre un grupo **W**. El tratamiento del bromuro de arilo correspondiente con un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf), y una fuente de boro tal como bis(pinacolato)diborano proporciona el éster borónico **41b, 41d** o **41f.**

Esquema 42: Síntesis representativa de R-M-R^1



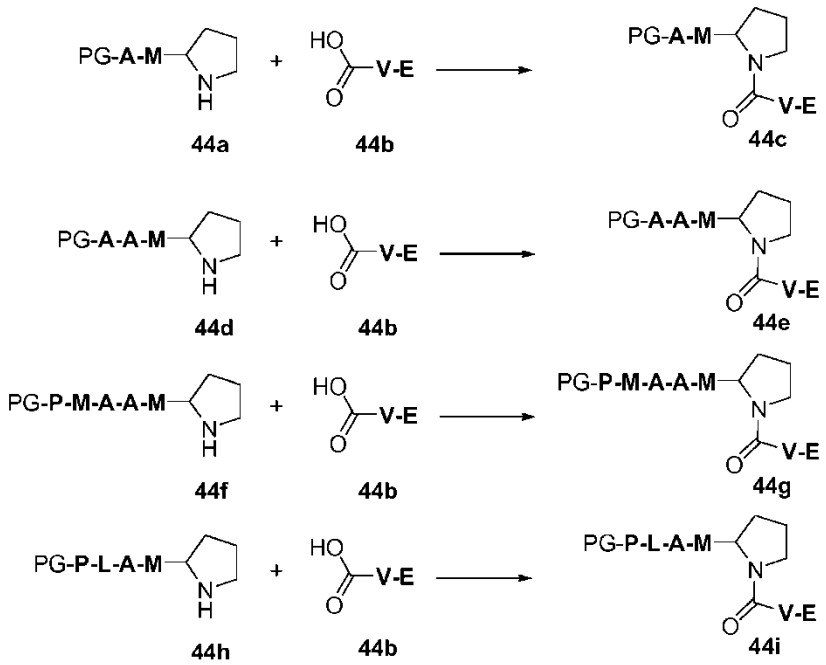
El Esquema 42 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-**M-R^1** en el que, para fines ilustrativos, R es un grupo genérico que se representa como un éster borónico y R^1 es un grupo genérico que se representa como **-P-Z-V-E** o -**P**-PG. Se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para instalar el éster borónico sobre un grupo **M**. El tratamiento del bromuro de arilo correspondiente con un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf), y una fuente de boro tal como bis(pinacolato)diborano proporciona el éster borónico **42b** o **42d.**

Esquema 43: Síntesis representativa de R-L-R^1



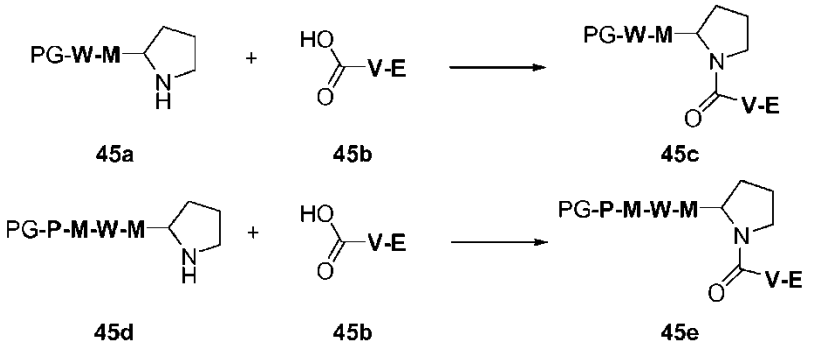
El Esquema 43 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-L-R^1 en el que, para fines ilustrativos, R es un grupo genérico que se representa como un éster borónico y R^1 es un grupo genérico que se representa como -P-Z-V-E o -P-PG. Se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para instalar el éster borónico sobre un grupo L. El tratamiento del bromuro de arilo correspondiente con un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf), y una fuente de boro tal como bis(pinacolato)diborano proporciona el éster borónico 43b o 43d.

Esquema 44: Síntesis representativa de R-A-M-P-Z-V-E



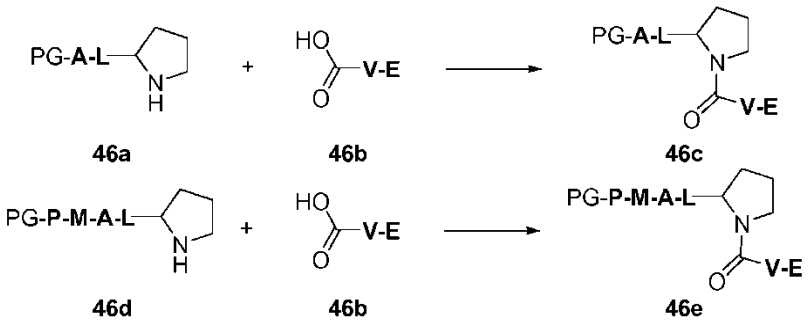
El Esquema 44 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-A-M-P-Z-V-E** en el que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina, Z es carbonilo y R es un grupo genérico que se representa como tanto **-A-PG, -A-M-P-PG, -L-P-PG,** como un grupo protector. El acoplamiento de la amina 44a, 44d, 44f o 44h con el ácido 44b se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando 44c, **44e, 44g** o **44i,** respectivamente.

Esquema 45: Síntesis representativa de R-W-M-P-Z-V-E



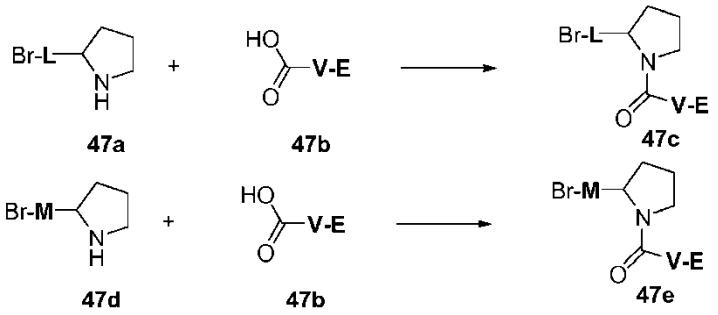
El Esquema 45 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-W-M-P-Z-V-E** en el que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina, **Z** es carbonilo y R es un grupo genérico que se representa como tanto **-M-P-PG** como un grupo protector. El acoplamiento de la amina **45a** o **45d** con el ácido **45b** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **45c** o **45e,** respectivamente.

Esquema 46: Síntesis representativa de R-A-L-P-Z-V-E



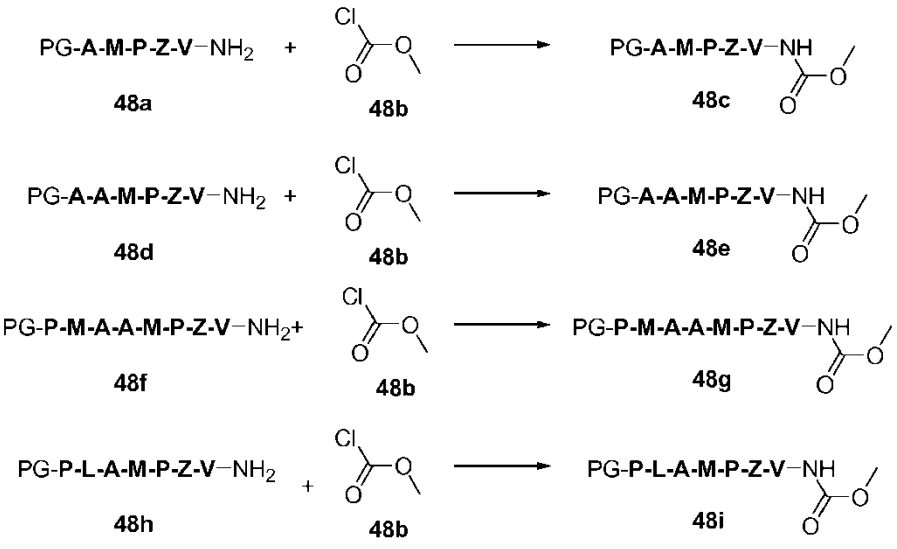
El Esquema 46 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-A-L-P-Z-V-E** en el que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina, **Z** es carbonilo y R es un grupo genérico que se representa como tanto **-M-P-PG** como un grupo protector. El acoplamiento de la amina **46a** o **46d** con el ácido **46b** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **46c** o **46e,** respectivamente.

Esquema 47: Síntesis representativa de R-L-P-Z-V-E y R-M-P-Z-V-E



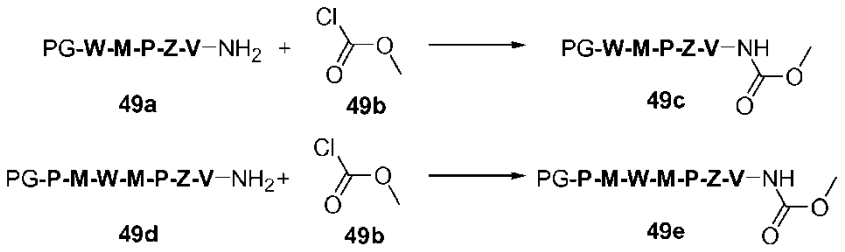
El Esquema 47 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-L-P-Z-V-E** o **R-M-P-Z-V-E** en el que, para fines ilustrativos, **P** es pirrolidina, Z es carbonilo y R es un grupo genérico que se representa como Br. El acoplamiento de la amina **47a** o **47d** con el ácido **47b** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **47c** o **47e,** respectivamente.

Esquema 48: Síntesis representativa de R-A-M-P-Z-V-E



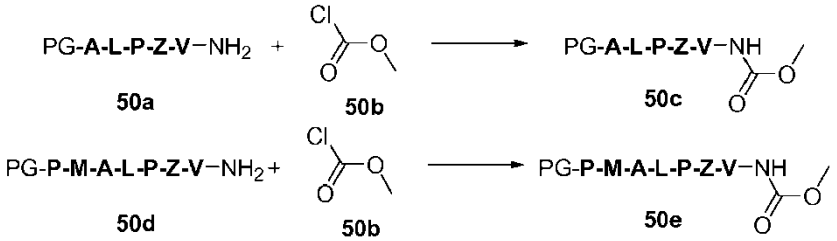
El Esquema 48 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-A-M-P-Z-V-E** en el que, para fines ilustrativos, E es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se representa bien como **-A-PG, -A-M-P-PG, -L-P-PG,** bien como un grupo protector. El tratamiento de **48a, 48d, 48f,** o **48h** con **48b** en condiciones básicas (por ejemplo, bicarbonato sódico) proporciona el producto intermedio **48c, 48e, 48g** o **48i,** respectivamente.

Esquema 49: Síntesis representativa de R-W-M-P-Z-V-E



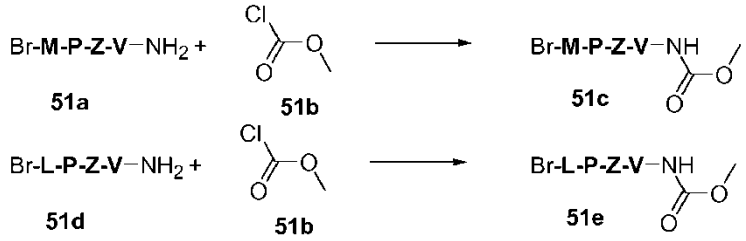
El Esquema 49 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-**W-M-P-Z-V-E** en el que, para fines ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se representa tanto como -**M-P-**PG como un grupo protector. El tratamiento de **49a** o **49d** con **49b** en condiciones básicas (por ejemplo, bicarbonato sódico) proporciona el producto intermedio **49c** o **49e**, respectivamente.

Esquema 50: Síntesis representativa de R-A-L-P-Z-V-E



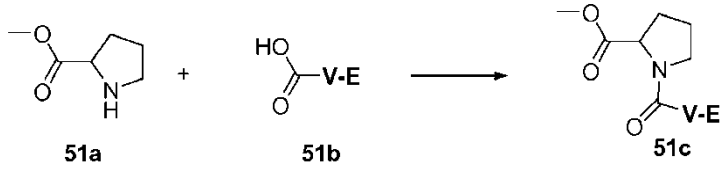
El Esquema 50 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-A-L-P-Z-V-E** en el que, para fines ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se representa tanto como **-M-P-**PG como un grupo protector. El tratamiento de **50a** o **50d** con **50b** en condiciones básicas (por ejemplo, bicarbonato sódico) proporciona el producto intermedio **50c** o **50e,** respectivamente.

Esquema 51: Síntesis representativa de R-A-L-P-Z-V-E



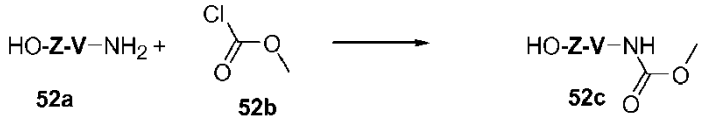
El Esquema 51 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-L-P-Z-V-E** o **R-M-P-Z-V-E** en el que, para fines ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se representa como un Br. El tratamiento de **51a** o **51d** con **51b** en condiciones básicas (por ejemplo, bicarbonato sódico) proporciona el producto intermedio **51c** o **51e,** respectivamente.

Esquema 51a: Síntesis representativa de R-P-Z-V-E



El Esquema 51a muestra una síntesis general de un producto intermedio R-P-Z-V-E en el que, para fines ilustrativos, P es pirrolidina, Z es carbonilo y R es un grupo genérico que se representa como una metoxicarbonilo. El acoplamiento de la amina 51a con el ácido 51b se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando 51c.

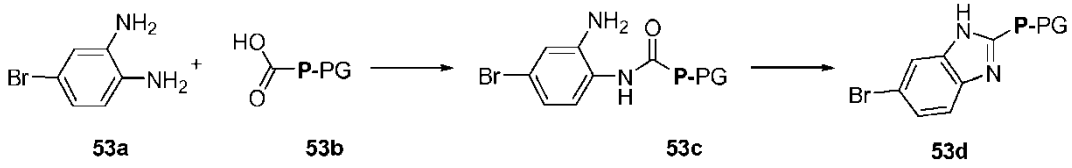
Esquema 52: Síntesis representativa de R-Z-V-E



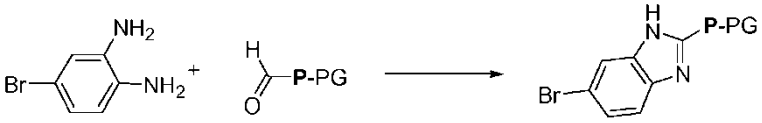
52a **52b** **52c**

El Esquema 52 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-Z-V-E** en el que, para fines ilustrativos, E es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se representa como un hidroxilo. El tratamiento de **52a** en condiciones básicas (por ejemplo, bicarbonato sódico) con **52b** proporciona el producto intermedio **52c.**

Esquema 53: Síntesis representativa de R-L-P-R^1



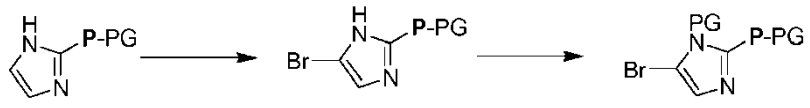
53a **53b** **53c** **53d**



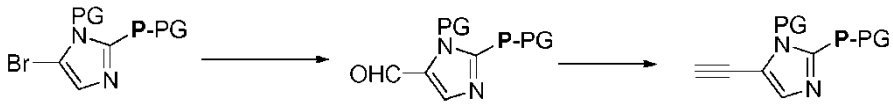
53a **53e** **53d**

El Esquema 53 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-**L**-**P**-R^1 en el que, para fines ilustrativos, **L** es bencimidazol, **R** es un grupo genérico que se representa como a bromuro y R^1 es un grupo protector. El ácido **53b** se acopla con **53a** usando un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como HATU proporcionando **53c.** El calentar en disolvente (tal como etanol a reflujo) proporciona el producto intermedio R-**L**-**P**-R^1 **53d.**
Alternativamente, el producto intermedio R-**L**-**P**-R^1 **53d** se obtiene haciendo reaccionar una diamina (tal como **53a**) y compuesto de carbonilo (tal como aldehído **53e**) en un disolvente bajo condiciones de calentamiento (por ejemplo, etanol bajo irradiación con microondas).

Esquema 54: Síntesis representativa de R-M-P-R^1



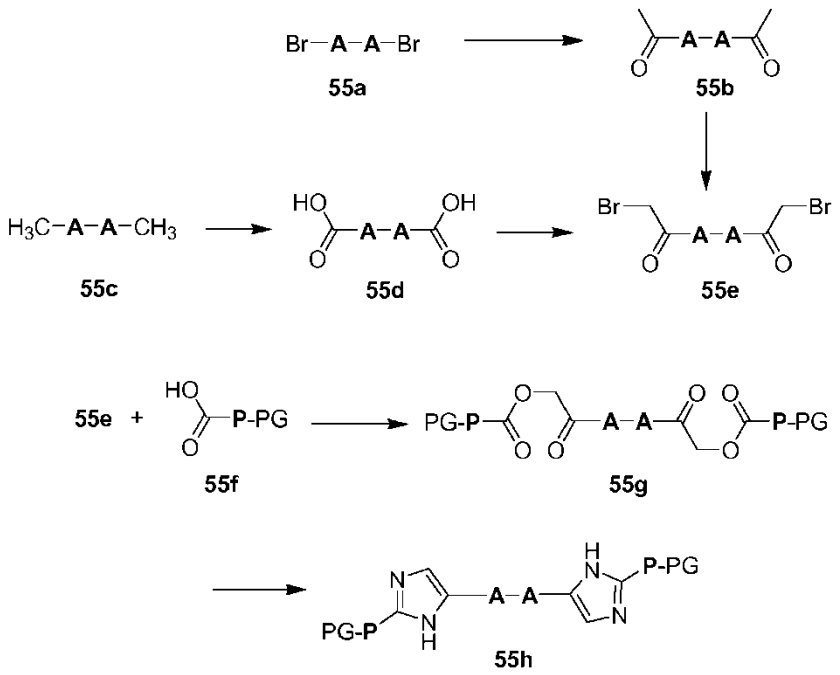
54a **54b** **54c**



54c **54d** **54e**

El Esquema 54 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-**M**-**P**-R^1 en el que, para fines ilustrativos, M es imidazol, R es un grupo genérico que se representa como un bromuro, aldehído o alquino y R^1 es un grupo protector. El imidazol **54a** puede halogenarse, por ejemplo, bajo la acción de N-bromosuccinimida proporcionando el bromoimidazol **54b.** El bromoimidazol **54b** puede protegerse usando condiciones estándar dando **54c,** tal como SEM-Cl e hidruro de sodio cuando PG = SEM. El bromoimidazol **54b** puede elaborarse adicionalmente, por ejemplo, al aldehído o alquino correspondiente. La litiación de 54c y condensación con un equivalente de formiato (por ejemplo, DMF) proporciona el aldehído **54d.** El aldehído **54d** se convierte en alquino **54e** usando un reactivo basado en fósforo (por ejemplo, reactivo de Ohira-Bestmann).

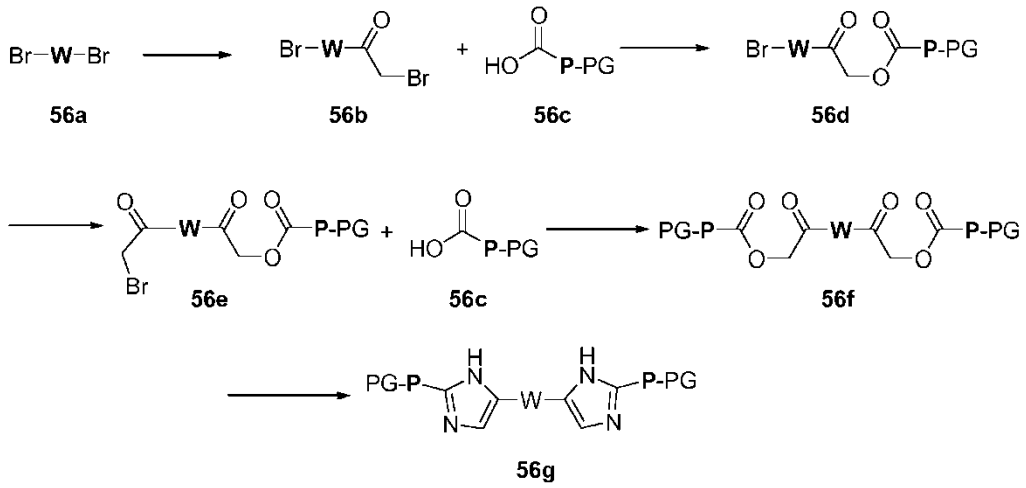
Esquema 55: Síntesis representativa de R-P-M-A-A-M-P-R



El Esquema 55 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-P-M-A-A-M-P-R** en el que, para fines ilustrativos, **M** es imidazol y R es un grupo genérico que se representa como un grupo protector. Por ejemplo, la dicetona **55b** se convierte en 55e usando bromo. El compuesto 55b puede estar comercialmente disponible o puede prepararse a partir del dibromuro 55a correspondiente mediante el acoplamiento con un reactivo de vinilestaño tal como tributil(etoxivinil)estannano en presencia de un catalizador de paladio. El acoplamiento de **55e** con el ácido **55f** en condiciones básicas tales como diisopropiletilamina proporciona el diéster **55g.** La formación de imidazol se lleva a cabo por el tratamiento de **55g** con acetato de amonio proporcionando el producto intermedio que contiene imidazol R-**P**-**M**-**A**-**A**-**M**-**P**-**R (55h).**

Alternativamente, el bromuro **55e** puede sintetizarse a partir de **55c.** El compuesto de dimetilo **55c** puede convertirse en el diácido correspondiente **55d** usando permanganato de potasio como oxidante. La conversión de **55d** en **55e** puede llevarse a cabo por una homologación de múltiples etapas. Por ejemplo, el tratamiento de **55d** con cloruro de oxalilo, seguido de trimetilsilildiazometano y luego ácido bromhídrico, puede proporcionar el compuesto **55e.**

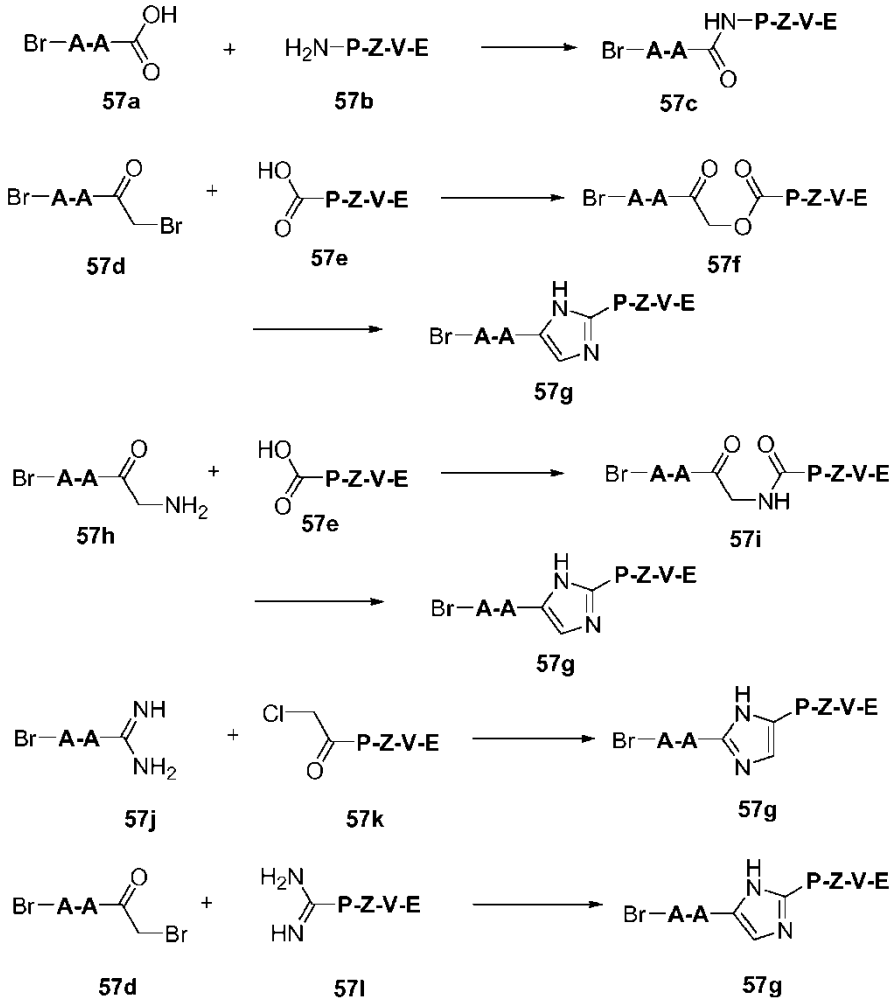
Esquema 56: Síntesis representativa de R-P-M-W-M-P-R



El Esquema **56** muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-P-M-W-M-P-R** en el que, para fines ilustrativos, **M** es imidazol y R es un grupo genérico que se representa como un grupo protector. El compuesto **56a** se acopla con reactivo de vinilestaño tal como tributil(etoxivinil)estannano en presencia de un catalizador de paladio, seguido de bromación e hidrólisis con NBS y agua, dando la bromocetona **56b.** La reacción entre el bromuro **56b** y un ácido carboxílico bajo condición básica genera el éster **56d.** Siguiendo la misma secuencia de reacción, el

compuesto **56d** puede elaborarse al diéster **56f.** La conversión de **56f** en **56g** se lleva a cabo con reactivos de amoniaco tales como acetato de amonio a temperatura elevada.

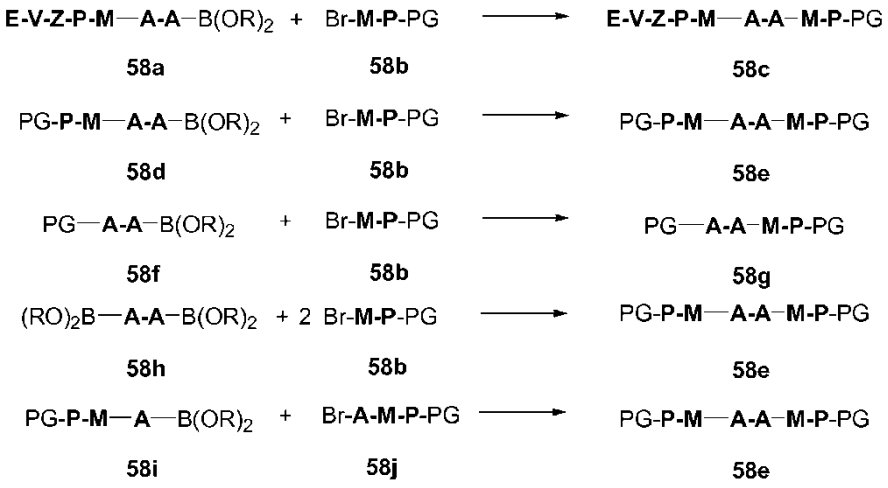
Esquema 57: Síntesis representativa de R-A-A-M-P-R^1



El Esquema 57 muestra una síntesis general de un producto intermedio R-**A**-**A**-**M**-P-R^1 en el que, para fines ilustrativos, **M** es una amida o un imidazol, R es un grupo genérico que se representa como Br, y R^1 es un grupo genérico que se representa como **-Z-V-E.** El acoplamiento de la amina **57b** con el ácido **57a** se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU) proporcionando **57c** que contiene amida.

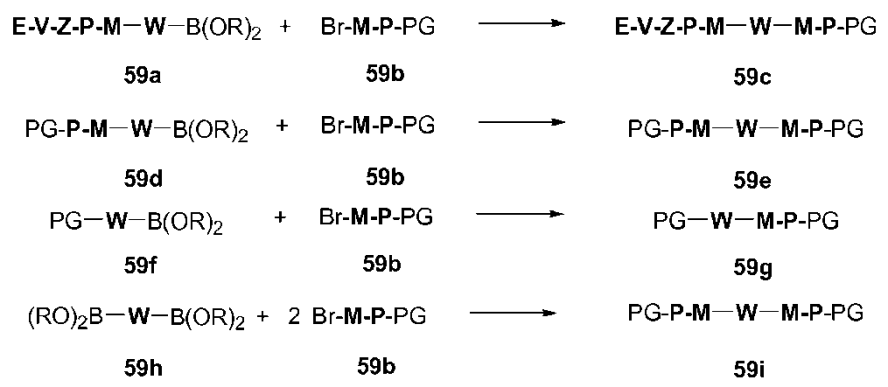
El ácido **57e** se acopla con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **57d,** en condiciones básicas (por ejemplo, Et_3N) proporcionando **57f.** Alternativamente, el ácido **57e** se acopla con una α-aminocetona **57h,** bajo condiciones de formación de amida (por ejemplo, EDC, Et_3N) proporcionando **57i.** La reacción de **57f** o **57i** con una amina o sal de amina (por ejemplo, acetato de amonio) proporciona el producto intermedio que contiene imidazol Br-**A**-**M**-P-**Z**-**V**-**E (57g).** El acoplamiento de 57j y 57k y, alternativamente, el acoplamiento de 57d y 571 bajo condiciones apropiadas también puede usarse en la preparación del producto intermedio Br-**A**-**M**-P-**Z**-**V**-**E (57g).**

Esquema 58: Síntesis representativa de R-A-A-M-P-R[1]



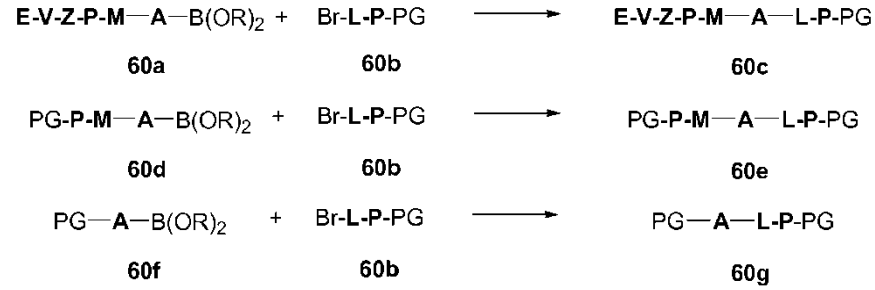
El Esquema 58 muestra una síntesis general de la molécula R-**A**-**A**-**M**-**P**-R^1, en la que se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **A-A** o enlace **A-M**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar dos productos intermedios correspondientes, R es un grupo genérico que se representa como **-M-P-Z-V-E, -M-P-PG,** o un grupo protector, y R^1 es un grupo genérico que se representa como un grupo protector. Se acopla el éster borónico **58a, 58d, 58f** o **58i** con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **58b** o **58j**) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando **58c, 58e** o **58g.** La formación de múltiples enlaces **A-M** pueden realizarse de una manera similar. Por ejemplo, la reacción de Suzuki también puede emplearse para acoplar $(RO)_2B$-**A-A**-$B(OR)_2$ **(58h)** y dos equivalentes de **Br-M-P-PG.** Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, las funciones del nucleófilo y electrófilo pueden invertirse proporcionando el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación de enlaces **A-A** y/o **A-M**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 59: Síntesis representativa de R-W-M-P-R[1]



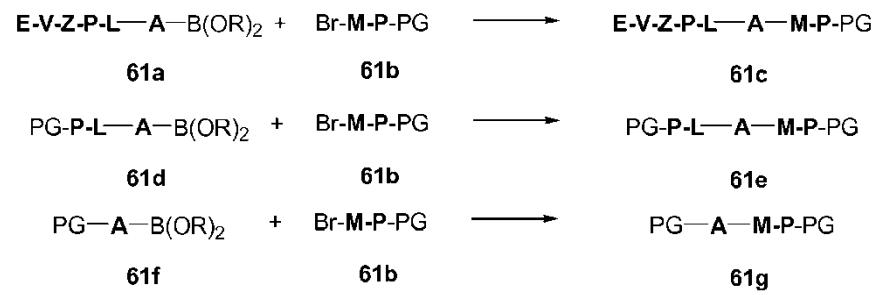
El Esquema 59 muestra una síntesis general de la molécula R-**W**-**M**-**P**-R^1, en la que se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **W-M**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar dos productos intermedios correspondientes, R es un grupo genérico que se representa como **-M-P-Z-V-E, -M-P-PG,** o un grupo protector, y R^1 es un grupo genérico que se representa como un grupo protector. Se acopla el éster borónico **59a, 59d** o **59f** con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **59b**) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando **59c, 59e** o **59g.** La formación de múltiples enlaces **W-M** puede realizarse de una manera similar. Por ejemplo, también puede emplearse la reacción de Suzuki para acoplar $(RO)_2B$-**W**-$B(OR)_2$ **(59h)** y dos equivalentes de **Br-M-P-PG.** Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, las funciones del nucleófilo y electrófilo pueden invertirse proporcionando el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **W-M**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 60: Síntesis representativa de R-A-L-P-R[1]



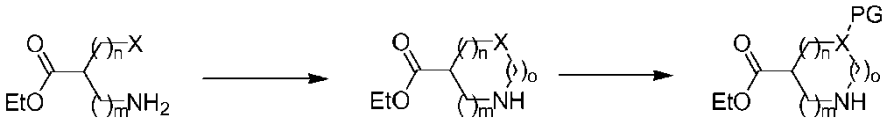
El Esquema 60 muestra una síntesis general de la molécula R-**A**-**L**-**P**-R[1], en la que se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **A-L**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar dos productos intermedios correspondientes, R es un grupo genérico que se representa como **-M-P-Z-V-E, -M-P-PG,** o un grupo protector, y R[1] es un grupo genérico que se representa como un grupo protector. Se acopla el éster borónico **60a, 60d** o **60f** con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo **60b)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando **60c, 60e** o **60g.** Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, las funciones del nucleófilo y electrófilo pueden invertirse proporcionando el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **A-L**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 61: Síntesis representativa de R-A-M-P-R[1]



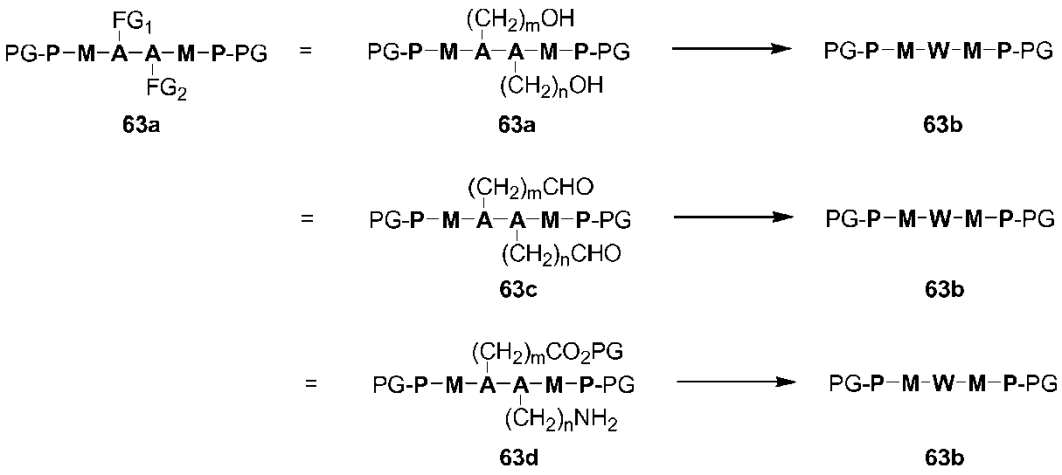
El Esquema 61 muestra una síntesis general de la molécula R-**A**-**M**-**P**-R[1], en la que se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **A-M**. Para fines ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar dos productos intermedios correspondientes, R es un grupo genérico que se representa como **-L-P-Z-V-E, -L-P-**PG**,** o un grupo protector, y R[1] es un grupo genérico que se representa como un grupo protector. Se acopla el éster borónico **61a, 61d** o **61f** con un componente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, bromuro de arilo 61b) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando **61c, 61e** o **61g.** Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, las funciones del nucleófilo y electrófilo pueden invertirse proporcionando el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **A-M**, pero emplean componentes y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 62: Síntesis representativa de R-P-H



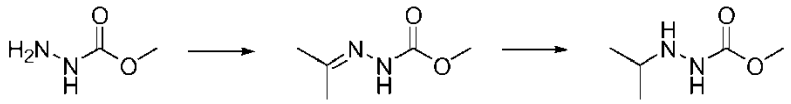
El Esquema 62 muestra una síntesis general de una molécula R-P-H en la que, para fines ilustrativos, R es un grupo genérico que se representa como etoxicarbonilo y P es un anillo carbocíclico o heterocíclico (por ejemplo, X es carbono o heteroátomo) y m, n y o son 0 - 3, independientemente. El aminoéster 62a se convierte en el aminoéster sustituido o ciclado **62b** mediante, por ejemplo, una aminación reductora o reacción de Mitsunobu. El compuesto **62b** puede protegerse proporcionando el compuesto **62c**, si fuera necesario.

Esquema 63: Síntesis representativa de R-P-M-W-M-P-R



El Esquema 63 muestra una síntesis general de un producto intermedio **R-P-M-W-M-P-R** en el que, para fines ilustrativos, R es un grupo genérico que se representa como un grupo protector y A está funcionalizado con un grupo representado tanto como hidroxialquilo, aminoalquilo, carbonilalquilo como alcoxicarbonilalquilo. La ciclación de **63a, 63c** y **63d** puede realizarse mediante varias transformaciones de grupos funcionales que incluyen, pero no se limitan a, reacción de Mitsunobu, aminación reductora y lactamización.

Esquema 64: Síntesis representativa de H-V-E

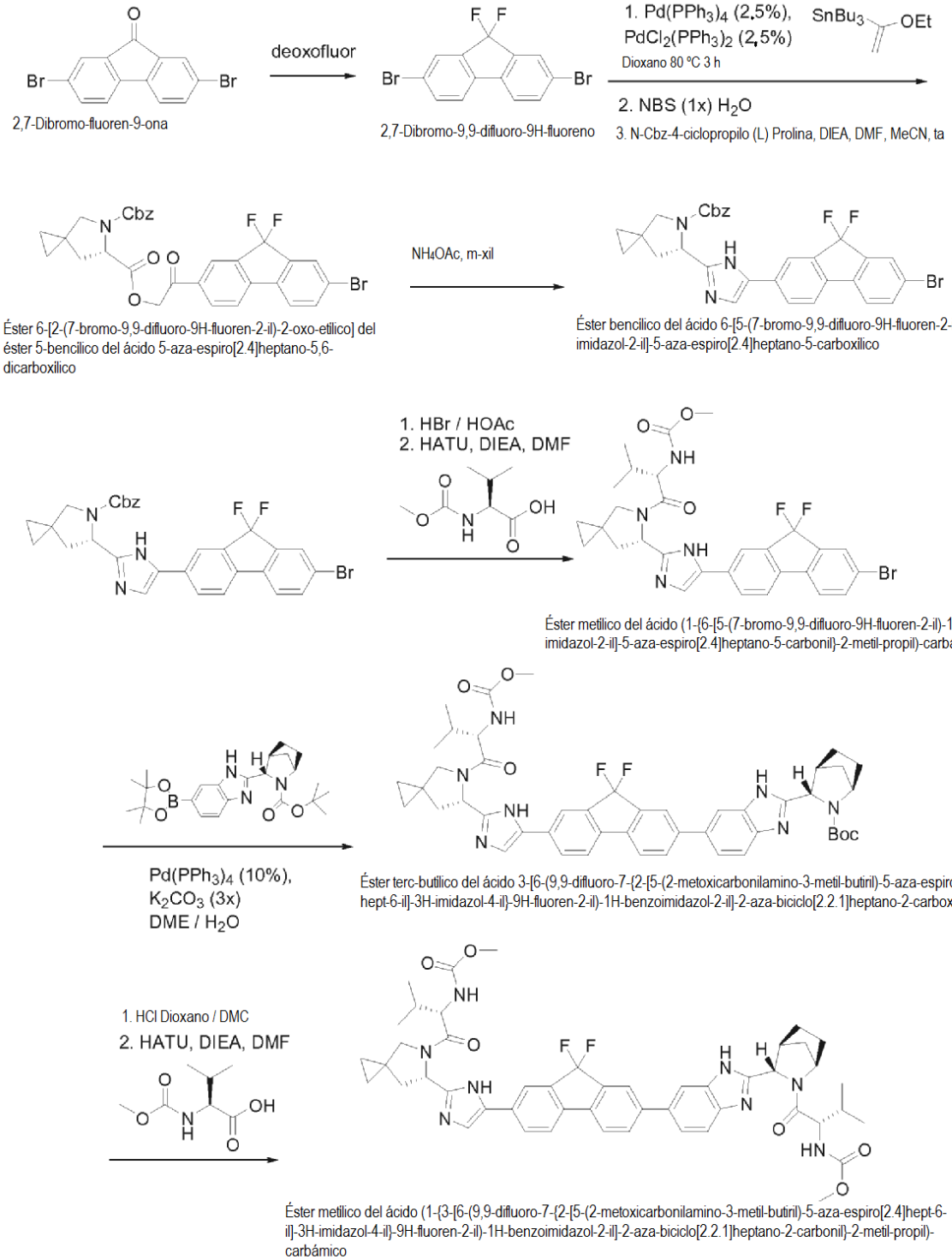


El Esquema 64 muestra una síntesis general de un producto intermedio **H-V-E** en el que, para fines ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino y **V** es isopropilamino. La reacción de carboxilato de hidracina **64a** con una cetona o aldehído, tal como acetona, en condiciones ácidas (por ejemplo, AcOH) proporciona la imina **64b.** La reacción de **64b** bajo condiciones reductoras, tales como PtO_2 y gas hidrógeno, proporciona el carboxilato de hidracina sustituido **64c.**

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo ED'



2,7-Dibromo-fluoren-9-ona

2,7-Dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno

Éster 6-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etilico] del éster 5-bencilico del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxilico

Éster bencilico del ácido 6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxilico

Éster metilico del ácido (1-{6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Éster terc-butilico del ácido 3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilico

Éster metilico del ácido (1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

2,7-Dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno:

Se suspendió 2,7-dibromo-fluoren-9-ona (4,0 g, 11,8 mmoles) en Deoxofluor (12 ml) a temperatura ambiente y se añadió EtOH (4 gotas). La suspensión con agitación se calentó a T = 90 ºC durante 24 horas (PRECAUCIÓN: **Se disuade fuertemente del uso de Deoxofluor a temperaturas elevadas, como se ha descrito anteriormente, ya que pueden producirse exotermas rápidas y violentas).** La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió

sobre hielo que contenía bicarbonato sódico. Se formó un sólido y se recogió mediante filtración. El material en bruto se recogió en EtOAc y se lavó con HCl acuoso (1 M) y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de disolventes dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) dando el producto 2,7-dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno (3,2 g). RMN ^{19}F: 282 MHz, (DMSO-d_6) δ: -111,6 ppm.

Antes de usar el material en la siguiente etapa, se expuso como solución en EtOAc a carbón vegetal.

Éster 6-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etílico] del éster 5-bencílico del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico:

Se disolvieron 2,7-dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno (372 mg, 1,04 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (30,0 mg, 0,026 mmoles), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (18,2 mg, 0,026 mmoles), $As(PPh_3)_3$ (5,0 mg) en dioxano (10 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió etoxivinil-tributil-estaño (376,4 mg, 1,04 mmoles). La mezcla se calentó durante 140 minutos a 85 ºC (baño de aceite). La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió *N*-bromosuccinimida (177 mg, 1,0 mmol) seguido de agua (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual la mayoría del dioxano se eliminó a vacío. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Todos los volátiles se eliminaron a vacío. Se añadió tolueno y todos los volátiles se eliminaron a vacío durante una segunda vez. El material en bruto se disolvió en DMF / MeCN (2 ml, 1:1) a temperatura ambiente. Se añadió una solución de *N*-Cbz-4-ciclopropilo (*L*) Prolina (0,84 mmoles) y DIEA (268 mg, 2,08 mmoles) en MeCN (2 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente. Después de 14 horas, la mayoría del MeCN se eliminó a vacío y la mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl acuoso (1 M), solución acuosa de LiCl (5 %), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de disolventes dio el producto de reacción en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) dando el producto éster 6-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etílico] del éster 5-bencílico del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (176 mg). CL-EM-ESI$^+$: calcd para $C_{30}H_{24}BrF_2NO_5$: 596,4 (M^+); Hallado: 595,2 / 597,2 ($M+H^+$).

Éster bencílico del ácido 6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico:

Se disolvió éster 6-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etílico] del éster 5-bencílico del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (172 mg, 0,293 mmoles) en *m*-xilenos (6,0 ml). Se añadió acetato de amonio (226 mg, 2,93 mmoles) y la reacción se agitó a 140 ºC durante 60 minutos bajo condiciones de microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y todos los volátiles se eliminaron a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) dando el producto éster bencílico del ácido 6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (80,3 mg). CL-EM-ESI$^+$: calcd para $C_{30}H_{24}BrF_2N_3O_2$: 576,4 (M^+); Hallado: 575,2 / 577,2 ($M+H^+$).

Éster metílico del ácido (1-{6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

Se disolvió éster bencílico del ácido 6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (800 mg, 1,38 mmoles) en DCM (15 ml) y se añadió HBr en AcOH (37 %, 2 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente. Después de 180 minutos, la suspensión se diluyó con hexanos y el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con hexanos y se sometió a vacío. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. El material en bruto se disolvió en DMF (4,0 ml) y se añadió DIEA (356 mg, 2,76 mmoles). Se añadió una solución de ácido 2-(*L*)-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (242 mg, 1,38 mmoles), HATU (524 mg, 1,38 mmoles) y DIEA (178 mg, 1,38 mmoles) en DMF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 50 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato, solución acuosa de LiCl (5%), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y eliminación de disolventes a vacío dio el material en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) dando el producto ligeramente impuro éster metílico del ácido (1-{6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (878 mg). CL-EM-ESI$^+$: calcd para $C_{29}H_{29}BrF_2N_4O_3$: 599,5 (M^+); Hallado: 598,5 / 600,5 ($M+H^+$).

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico:

Se disolvieron éster metílico del ácido (1-{6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (840 mg, 1,4 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido 3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (615 mg, 1,4 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (161 mg, 0,14 mmoles), K_2CO_3 (579 mg, 4,2 mmoles), en DME (15 ml) / agua (3 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó durante 120 minutos a 85 - 90 ºC (baño de aceite). Después de 120 minutos se añadió éster de boronato adicional (61 mg, 0,14 mmoles) y el calentamiento continuó. Después de 3 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mayoría del DME se eliminó a vacío y la mezcla de reacción

en bruto se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de disolventes dio el producto de reacción en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) dando el producto éster *terc*-butílico del ácido 3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (878 mg). CL-EM-ESI$^+$: calcd para $C_{47}H_{51}F_2N_7O_5$: 831,9 (M^+); Hallado: 832,7 ($M+H^+$).

Éster metílico del ácido (1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (115 mg, 0,138 mmoles) en DCM (2 ml) y se añadió HCl en dioxano (4 M, 2 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, todos los volátiles se eliminaron a vacío. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. El material en bruto se disolvió en DMF (1,5 ml) y se añadió DIEA (53,4 mg, 0,414 mmoles). Se añadió una solución de ácido 2-(*L*)-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (24,2 mg, 0,138 mmoles), HATU (52,4 mg, 0,138 mmoles) y DIEA (17,8 mg, 0,138 mmoles) en DMF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato, solución acuosa de LiCl (5%), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y eliminación de disolventes a vacío dio el material en bruto, que se purificó por RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN peso/ 0,1 % de TFA) dando el producto éster metílico del ácido (1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (76 mg). CL-EM-ESI$^+$: calcd para $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$: 888,9 (M^+); Hallado: 890,0 ($M+H^+$).
RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8,20-7,99 (m, 8H), 7,73 (s, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 5,25 (dd, J = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H) 4,54 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,09 - 2,04 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 0,94 - 0,77 (m, 15H) 0,63 (m, 4H) ppm. RMN ^{19}F: 282 MHz, (DMSO-d_6) δ: -109,1 ppm [-74,8 ppm de TFA]

Ensayos biológicos

Efecto de las proteínas del suero sobre la potencia del replicón

Se realizan ensayos de replicón en medio de cultivo celular normal (DMEM + 10 % de FBS) complementado con concentraciones fisiológicas de albúmina de suero humano (40 mg/ml) o α-glicoproteína ácida (1 mg/ml). Las CE_{50} en presencia de proteínas del suero humano se comparan con la CE_{50} en medio normal para determinar el desplazamiento en veces en la potencia.

Selectividad enzimática: La inhibición de proteasas de mamífero que incluyen elastasa pancreática porcina, elastasa leucocitaria humana, proteasa 3 y catepsina D se mide en K_m para los sustratos respectivos para cada enzima. La CI_{50} para cada enzima se compara con la CI_{50} obtenida con la proteasa NS3 1b para calcular la selectividad. Compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

Citotoxicidad de células MT-4: Se tratan células MT4 con diluciones sucesivas de compuestos durante un periodo de cinco días. La viabilidad celular se mide al final del periodo de tratamiento usando el ensayo CellTiter-Glo de Promega y se realiza regresión no lineal para calcular la CC_{50}.

Concentración de compuesto asociada a células a CE_{50}: Se incuban cultivos Huh-luc con compuesto a concentraciones iguales a CE_{50}. En múltiples momentos de tiempo (0 - 72 horas), las células se lavan 2X con medio frío y se extraen con 85 % de acetonitrilo; también se extraerá una muestra del medio en cada punto de tiempo. Los extractos de células y de medio se analizan por EM/CL/EM para determinar la concentración molar de compuestos en cada fracción. Compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

Solubilidad y estabilidad: La solubilidad se determina tomando una alícuota de solución madre de DMSO 10 mM y preparando el compuesto a una concentración final de 100 µM en las soluciones de medio de prueba (PBS, pH 7,4 y HCl 0,1 N, pH 1,5) con una concentración de DMSO total del 1 %. Las soluciones de medio de prueba se incuban a temperatura ambiente agitando durante 1 h. A continuación se centrifugarán las soluciones y los sobrenadantes recuperados se ensayarán en HPLC/UV. La solubilidad se calculará comparando la cantidad de compuesto detectado en la solución de prueba definida en comparación con la cantidad detectada en DMSO a la misma concentración. También se determinará la estabilidad de los compuestos después de 1 hora de incubación con PBS a 37 ºC.

Estabilidad en hepatocitos criopreservados humanos, de perro y de rata: Cada compuesto se incuba hasta 1 hora en suspensiones de hepatocitos (100 µl, 80.000 células por pocillo) a 37 ºC. Los hepatocitos criopreservados se reconstituyen en el medio de incubación libre de suero. La suspensión se transfiere a placas de 96 pocillos (50 µl/pocillo). Los compuestos se diluyen a 2 µM en medio de incubación y a continuación se añaden a suspensiones de hepatocitos para empezar la incubación. Las muestras se toman 0, 10, 30 y 60 minutos después del inicio de la incubación y la reacción se inactivará con una mezcla que consiste en 0,3 % de ácido fórmico en 90 % de acetonitrilo/10 % de agua. La concentración del compuesto en cada

muestra se analiza usando EM/CL/EM. La semivida de desaparición del compuesto en suspensión de hepatocitos se determina ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica. Los datos también se ampliarán de escala para representar la eliminación hepática intrínseca y/o la eliminación hepática total.

Estabilidad en la fracción S9 hepática de ser humano, perro y rata: Cada compuesto se incuba hasta 1 hora en suspensión de S9 (500 µl, 3 mg de proteína/ml) a 37 ºC (n = 3). Los compuestos se añaden a la suspensión de S9 para empezar la incubación. Las muestras se toman 0, 10, 30 y 60 minutos después del inicio de la incubación. La concentración del compuesto en cada muestra se analiza usando EM/CL/EM. La semivida de desaparición del compuesto en la suspensión de S9 se determina ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica.

Permeabilidad de Caco-2: Se ensayan compuestos mediante un servicio por contrato (Absorption Systems, Exton, PA). Los compuestos se proporcionan al contratista de una manera ciega. Se medirá tanto la permeabilidad directa (A a B) como inversa (B a A). Se cultivan monocapas de Caco-2 hasta la confluencia sobre membranas de policarbonato microporosas recubiertas con colágeno en placas Costar TRANSWELL® de 12 pocillos. Los compuestos se dosifican sobre el lado apical para la permeabilidad directa (A a B) y se dosifican sobre el lado basolateral para la permeabilidad inversa (B a A). Las células se incuban a 37 ºC con 5 % de CO_2 en una estufa de incubación humidificada. Al principio de la incubación y 1 h y 2 h después de la incubación, se toma una alícuota de 200 µl de la cámara receptora y se sustituye con tampón de ensayo fresco. La concentración del compuesto en cada muestra se determina con EM/CL/EM. Se calcula la permeabilidad aparente, Pap.

Unión a proteína del plasma:

Se mide la unión de proteína del plasma por diálisis en equilibrio. Cada compuesto se enriquece en blanco de plasma a una concentración final de 2 µM. El plasma enriquecido y el tampón fosfato se colocan en lados opuestos de las celdas de diálisis ensambladas, que luego se girarán lentamente en un baño de agua a 37 ºC. Al final de la incubación se determina la concentración del compuesto en plasma y tampón fosfato. El porcentaje sin unir se calcula usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ sin unir} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

en la que C_f y C_b son concentraciones libres y unidas determinadas como el tampón post-diálisis y las concentraciones plasmáticas, respectivamente.

Perfilado de CYP450:

Cada compuesto se incuba con cada una de 5 enzimas CYP450 humanas recombinantes, que incluyen CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19 en presencia y ausencia de NADPH. Se tomarán muestras en serie de la mezcla de incubación al principio de la incubación y 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después del inicio de la incubación. La concentración del compuesto en la mezcla de incubación se determina por EM/CL/EM. El porcentaje del compuesto que queda después de la incubación en cada momento de tiempo se calcula comparando con el muestreo al inicio de la incubación.

Estabilidad en plasma de rata, perro, mono y ser humano:

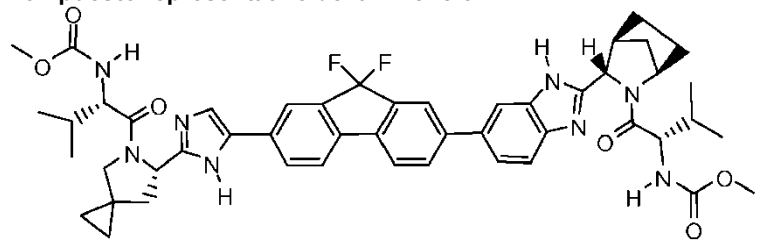
Los compuestos se incubarán hasta 2 horas en plasma (rata, perro, mono o humano) a 37 ºC. Los compuestos se añaden al plasma a concentraciones finales de 1 y 10 µg/ml. Se toman alícuotas 0, 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de añadir el compuesto. La concentración de los compuestos y metabolitos principales en cada momento de tiempo se mide por EM/CL/EM.

Evaluación de la actividad anti-VHC basada en células:

Se determinó la potencia antiviral (CE_{50}) usando un ensayo con indicador de replicón del VHC basado en luciferasa de *Renilla* (RLuc). Para realizar el ensayo, se dispensaron células RLuc del VHC 1b (que alojan un replicón Con1 del genotipo 1b dicistrónico que codifica un indicador de RLuc), o células RLuc del VHC 1a (que alojan un replicón H77 del genotipo 1a dicistrónico que codifica un indicador de RLuc) en placas de 384 pocillos. Los compuestos se resuspendieron en DMSO a una concentración de 10 mM y se diluyeron en serie en DMSO usando un instrumento de pipeteado automático. Los compuestos diluidos en serie se mezclaron con medios de cultivo celular y se añadieron a las células sembradas. Se usó DMSO como control negativo (disolvente), y el inhibidor de la proteasa ITMN-191 se incluyó a una concentración > 100 x CE_{50} como control positivo. 72 horas después, las células se lisaron y la actividad de luciferasa de *Renilla* se cuantificó como se recomienda por el fabricante (Promega-Madison, WI). Se realizó regresión no lineal para calcular los valores de CE_{50}.

Normalmente, los compuestos de la invención pueden inhibir múltiples genotipos del VHC. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son activos contra múltiples genotipos del VHC seleccionados de 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a.

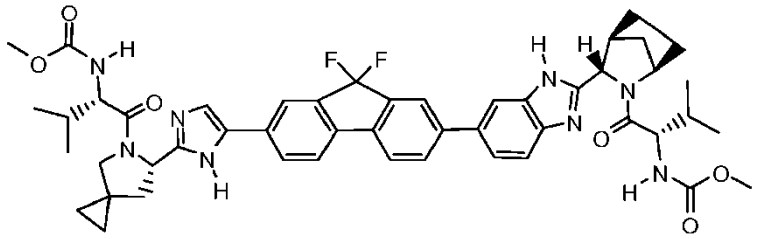
En la siguiente tabla se proporcionan los datos biológicos (se determinó la potencia antiviral [CE_{50}] usando un ensayo con indicador de replicón del VHC basado en luciferasa de *Renilla* (RLuc) - RLuc del VHC 1b) para los compuestos representativos de la invención. Estos compuestos pueden prepararse usando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente.

Compuesto representativo de la invención	**Actividad (nM)**
	0,0045

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

(1) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
(2) un inhibidor de la polimerasa NS5B; y (3) un inhibidor de la proteasa NS3.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es boceprevir.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es telaprevir.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es TMC435350.

5. La composición de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es BI-1335.

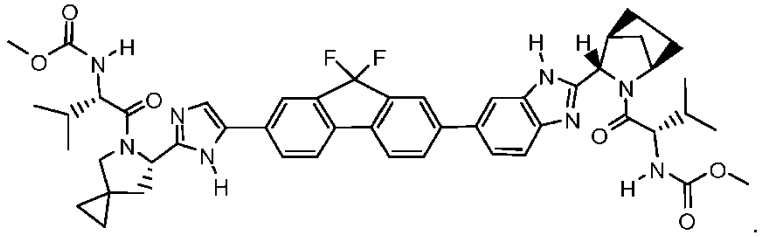
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es BI-1230.

7. La composición de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es MK-7009.

8. La composición de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es VBY-376.

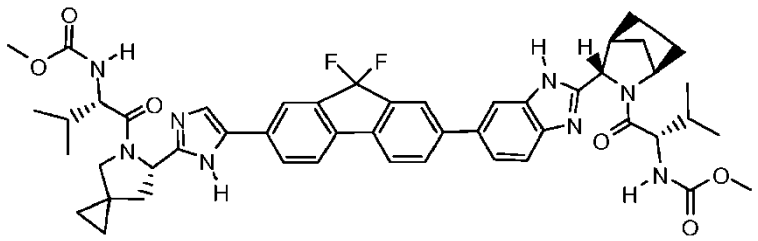
9. La composición de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es ITMN-191.

10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que (1) es un compuesto de fórmula:



.

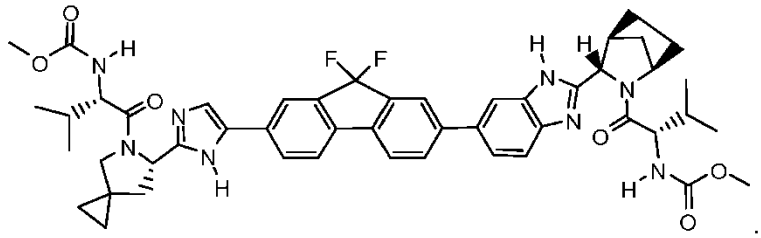
11. Una composición farmacéutica que comprende: (1) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) un inhibidor de la polimerasa NS5B y (3) un inhibidor de la proteasa NS3, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o de un trastorno asociado a la hepatitis C.

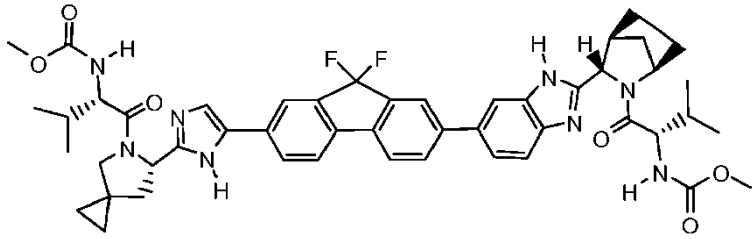
12. La composición para el uso según la reivindicación 11, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9.

13. La composición para el uso según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en la que (1) es un compuesto de fórmula:



14. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el uso es el tratamiento terapéutico de la hepatitis C.

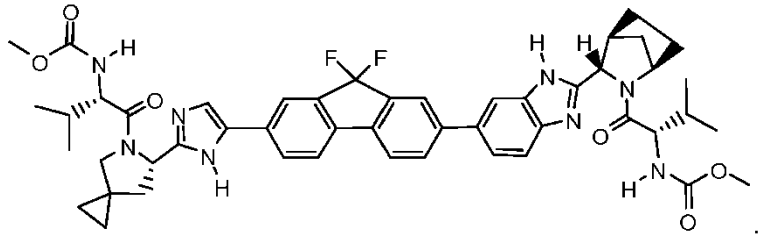
15. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación con un inhibidor de la polimerasa NS5B y un inhibidor de la proteasa NS3 en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o de un trastorno asociado a la hepatitis C.

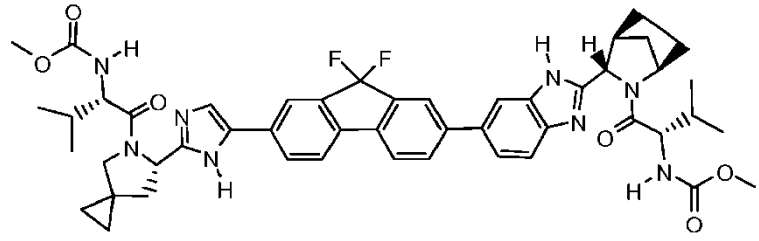
16. El compuesto para el uso según la reivindicación 15, en el que el inhibidor de la proteasa NS3 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9.

17. El compuesto para el uso según la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula:



18. El compuesto para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde el uso es el tratamiento terapéutico de la hepatitis C.

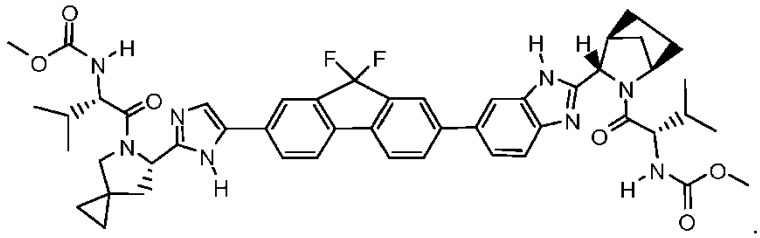
19. Una composición farmacéutica que comprende: (1) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) un inhibidor de la polimerasa NS5B, para su uso en combinación con un inhibidor de la proteasa NS3 en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o de un trastorno asociado a la hepatitis C.

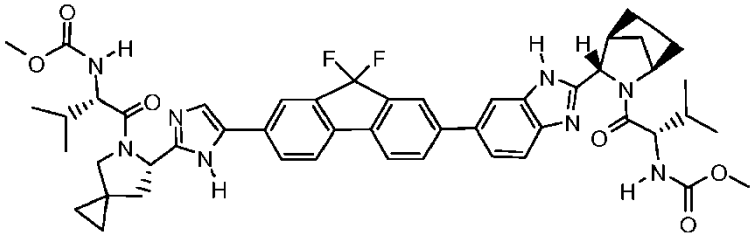
20. La composición para el uso según la reivindicación 19, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9.

21. La composición para el uso según la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en donde (1) es un compuesto de fórmula:



22. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde el uso es el tratamiento terapéutico de la hepatitis C.

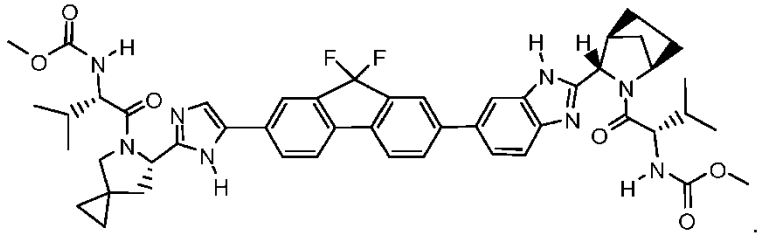
23. Una combinación de (1) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) un inhibidor de la polimerasa NS5B y (3) un inhibidor de la proteasa NS3, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o de un trastorno asociado a la hepatitis C.

24. La combinación para el uso según la reivindicación 23, en la que el inhibidor de la proteasa NS3 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9.

25. La combinación para el uso según la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en la que (1) es un compuesto de fórmula:



26. La combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde el uso es el tratamiento terapéutico de la hepatitis C.