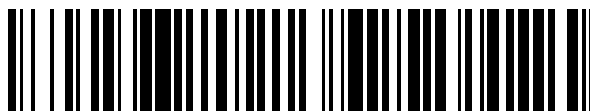


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 784**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008** **E 12167596 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016** **EP 2487166**

54 Título: **Moduladores de las propiedades farmacocinéticas de los agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

23.02.2007 US 903228 P

06.07.2007 US 958716 P

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

22.02.2017

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, California 94404, US

72 Inventor/es:

DESAI, MANOJ C.;

HONG, ALLEN Y.;

HUI, HON C.;

LIU, HONGTAO;

VIVIAN, RADALL W. y

XU, LIANHONG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 602 784 T3

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

Moduladores de las propiedades farmacocinéticas de los agentes terapéuticos**Descripción:**5 ARCHIVO DE DIVULGACIÓN:

[0001] Esta aplicación se relaciona generalmente con compuestos y composiciones farmacéuticas las cuales modifican, p.ej., mejoran, la farmacocinética de un medicamento coadministrado, y su uso en los métodos de modificación, p.ej., mejoría de la farmacocinética de un medicamento por coadministración de los compuestos con el medicamento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450 es uno de los mecanismos primarios de metabolismo del medicamento. Puede ser difícil mantener niveles plasmáticos sanguíneos terapéuticamente efectivos de los medicamentos que son rápidamente metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Por consiguiente, los niveles plasmáticos sanguíneos de los medicamentos que son susceptibles de degradación por las enzimas del citocromo P450 pueden mantenerse o aumentarse con la coadministración de inhibidores del citocromo P450, mejorando así la farmacocinética del medicamento.

[0003] Aunque se sabe que ciertos medicamentos inhiben las enzimas del citocromo P450, más y/o mejores inhibidores para la monooxigenasa del citocromo P450 son deseables. Particularmente, sería deseable tener inhibidores de la monooxigenasa del citocromo P450 que no tuvieran una actividad biológica apreciable distinta a la inhibición del citocromo P450. Tales inhibidores pueden ser útiles para minimizar la actividad biológica indeseable, p.ej., efectos colaterales. Además, sería deseable tener inhibidores de la monooxigenasa del P450 que carezcan de un nivel significativo o tengan un nivel reducido de actividad del inhibidor de la proteasa. Tales inhibidores podrían ser útiles para aumentar la efectividad de los antirretrovirales, mientras se minimiza la posibilidad de inducir la resistencia viral, especialmente contra los inhibidores de la proteasa.

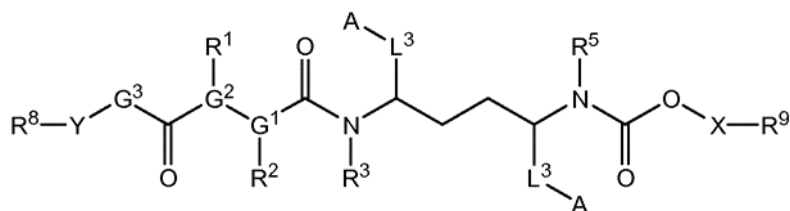
30 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0004] Un aspecto de la presente aplicación se dirige a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, p.ej., mejoran, la farmacocinética de un medicamento coadministrado, p.ej., inhibiendo la monooxigenasa del citocromo P450.

[0005] En particular, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IIB como se define en la declaración 1, o una sal, solvente, estereoisómero y/o éster farmacéuticamente aceptable, un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente en un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa para el VIH.

[0006] La invención es definida por el alcance de las declaraciones incluidas. Los contextos adicionales divulgados a continuación que no estén dentro del alcance de las declaraciones se suministran para referencia.

[0007] La presente divulgación generalmente se proporciona para compuestos que tienen una estructura acorde con la Fórmula IV,

55 **Formula IV**

o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, de donde cada L3 es independientemente un alquileo o alquileo sustituido;

60 cada A es independientemente un aril o aril sustituido;

X es un heterociclicualquil;

Y es heterociclicualquil o alquil;

G1 y G2 son independientemente CH o N, con la condición que G1 y G2 sean diferentes; G3 es -NR7- o -

65 O-;

R1, R3, R5, y R7 son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en aH, alquil, alquil sustituido, arilalquil, arilalquil, y arilalquil sustituido;

R2 se selecciona independientemente del grupo consistente de alquil sustituido, alcoخالquil, hidroxialquil, trialquilsiloxi-alquil, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, aminoalquil, aminoalquil sustituido, -alquilen-N(Ra)-C(O)-alquil,

-alquilen-NRa-C(O)-N(Ra)2, -alquilen-NRa-C(=N-Rb)-N(Ra)2, -alquilen-C(=N-Rb)-N(Ra)2, -alquilen-C(O)-OH, -alquilen-C(O)-Oalquil, y -alquilen-C(O)-N(Rc)2;

R8 y R9 son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de H, alquil, alquil sustituido, halógeno, y -CN;

cada Ra es seleccionado independientemente del grupo consistente de H, alquil, y alquil sustituido;

Rb se selecciona del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, CN, y -S(O2)-alquil; y

cada Rc se selecciona a partir del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, heterocicliil, heterocicliil sustituido, -S(O2)-alquil, -S(O2)-aril, y -S(O2)-aril sustituido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0008] A menos que se establezca otra cosa, los siguientes términos y frases tal como se usan aquí pretenden tener los siguientes significados:

Cuando se usan nombres comerciales aquí, los aplicantes pretenden incluir independientemente el producto del nombre comercial y los ingredientes farmacéuticos activos del producto con nombre comercial.

[0009] Como se usa aquí, "un compuesto de la invención" significa un compuesto de fórmula (IIB) o una sal, solvente, estereoisómero y/o éster farmacéuticamente aceptable, de un derivado fisiológicamente funcional. Similarmente, con respecto a los intermediarios aislables, la frase "un compuesto de fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales, solventes farmacéuticamente aceptables y sus derivados fisiológicamente funcionales.

[0010] "Alquil" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquil puede tener 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquil C1-C20), 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquil C1-C10), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquil C1-C6). Ejemplos de grupos alquil idóneos incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH3), etilo (Et, -CH2CH3), 1-propilo (n-Pr, n-propil, -CH2CH2CH3), 2-propil (i-Pr, i-propil, -CH(CH3)2), 1-butil (n-Bu, n-butyl, -CH2CH2CH2CH3), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-butyl, -CH2CH(CH3)2), 2-butil (s-Bu, s-butyl, -CH(CH3)CH2CH3), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butyl, -C(CH3)3), 1-pentil (n-pentil, -CH2CH2CH2CH2CH3), 2-pentil (-CH(CH3)CH2CH2CH3), 3-pentil (-CH(CH2CH3)2), 2-metil-2-butil (-C(CH3)2CH2CH3), 3-metil-2-butil (-CH(CH3)CH(CH3)2), 3-metil-1-butil (-CH2CH2CH(CH3)2), 2-metil-1-butil (-CH2CH(CH3)CH2CH3), 1-hexil (-CH2CH2CH2CH2CH2CH3), 2-hexil (-CH(CH3)CH2CH2CH2CH3), 3-hexil (-CH(CH2CH3)(CH2CH2CH3)), 2-metil-2-pentil (-C(CH3)2CH2CH2CH3), 3-metil-2-pentil (-CH(CH3)CH(CH3)CH2CH3), 4-metil-2-pentil (-CH(CH3)CH2CH(CH3)2), 3-metil-3-pentil (-C(CH3)(CH2CH3)2), 2-metil-3-pentil (-CH(CH2CH3)CH(CH3)2), 2,3-dimetil-2-butil (-C(CH3)2CH(CH3)2), 3,3-dimetil-2-butil (-CH(CH3)C(CH3)3), y octil (-CH2)7CH3).

[0011] "Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquil, en el cual un grupo alquil, como se define antes, se une a la molécula original a través de un átomo de oxígeno. La porción alquil de un grupo alcoxi puede tener 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C1-C20), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C1-C12), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C1-C6). Ejemplos de grupos alcoxi idóneos incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH3 o -OMe), etoxi (-OCH2CH3 o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH3)3 o -OtBu), etc.

[0012] "Haloalquil" es un grupo alquil, como se define antes, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquil son reemplazados por un átomo de halógeno. La porción alquil de un grupo haloalquil puede tener 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquil C1-C20), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquil C1-C12), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, haloalquil C1-C6). Ejemplos de grupos haloalquil idóneos incluyen, pero no se limitan a, -CF3, -CHF2, -CFH2, -CH2CF3, etc.

[0013] "Alqueniil" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp². Por ejemplo, un grupo alqueniil puede tener 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alqueniil C2-C20), 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alqueniil C2-C12), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueniil C2-C6). Ejemplos de grupos alqueniil idóneos incluyen, pero no se limitan a, etilen o vinil (-CH=CH2), alil (-CH2CH=CH2), ciclopentenil (-C5H7), y 5-hexeniil (-CH2CH2CH2CH2CH=CH2).

[0014] "Alquiniil" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp. Por ejemplo, un grupo alquiniil puede tener 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquiniil C2-C20), 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquiniil C2-

C12), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilil C2-C6). Ejemplos de grupos alquilil idóneos incluyen, pero no se limitan a, acetilénico ($-C\equiv CH$), propargil ($-CH_2C\equiv CH$), etc.

[0015] "Alquileno" se refiere a una cadena saturada, ramificada o recta o un radical de hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono o 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilenos típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), 1,1-etil ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etil ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propil ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propil ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propil ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butil ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), etc.

[0016] "Alquenileno" se refiere a una cadena insaturada, ramificada o recta o un radical de hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno original. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno ($-CH=CH-$).

[0017] "Alquilileno" se refiere a una cadena insaturada, ramificada o recta o un radical de hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alquino original. Por ejemplo, un grupo alquilileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquilileno incluyen, pero no se limitan a, acetileno ($-C\equiv CH$), propargil ($-CH_2C\equiv CH$), y 4-pentilil ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$).

[0018] "Amino" significa un grupo $-NH_2$ or a $-NR_2$ en el cual los grupos "R" son independientemente grupos H, alquil, haloalquil, hidroxialquil, carbocicilil (sustituido o no sustituido, incluyendo grupos cicloalquil y aril saturados o parcialmente insaturados), heterocicilil (sustituidos o no sustituidos, incluyendo grupos heterocicloalquil y heteroaril saturados o insaturados), arilalquil (sustituidos o no sustituidos) o arilalquil (sustituidos o no sustituidos). Ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen $-NH_2$, $-NH$ (alquil), NH (haloalquil), $-NH$ (carbocicilil), $-NH$ (heterocicilil), $-N$ (alquil) $_2$, $-N$ (carbocicilil) $_2$, $-N$ (heterocicilil) $_2$, $-N$ (alquil)(carbocicilil), $-N$ (alquil)(heterocicilil), $-N$ (carbocicilil)(heterocicilil), etc., donde el alquil, carbocicilil, y heterocicilil pueden estar sustituidos o no tal como se define y describe aquí. Amino "sustituido" o "protegido" significa un aminoalquil como se describe y define aquí en el cual un H del grupo amino es reemplazado por p.ej., grupos acil, por ejemplo grupos protectores amino convencionales tales como 9-fluorenilmetil carbamato ("Fmoc"), t-Butil carbamato ("Boc"), bencil carbamato ("Cbz"), acetilo, trifluoroacetilo, $-C(O)$ -amino, ftalimidil, trifenilmetil, p-Toluenosulfonil ("Tosyl"), metilsulfonil ("mesil"), etc.

[0019] "Aminoalquil" significa un radical alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal or sp^3 es reemplazado por un radical amino como se define y describe aquí. Ejemplos no limitantes de aminoalquil incluyen $-CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)-NH_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH_2$, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-N(CH_3)_2$, $-CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, etc. Aminoalquil "sustituido" o "protegido" significa un aminoalquil tal como se describe y define aquí en el cual el H del grupo amino es reemplazado por p.ej., grupos acil, por ejemplo grupos protectores amino convencionales tales como 9-fluorenilmetil carbamato ("Fmoc"), t-Butil carbamato ("Boc"), bencil carbamato ("Cbz"), acetilo, $-C(O)$ -amino, trifluoroacetilo, ftalimidil, trifenilmetil, p-Toluenosulfonil ("Tosyl"), metilsulfonil ("mesil"), etc.

[0020] "Aril" significa un radical hidrocarburo aromático derivado de la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Por ejemplo, un grupo aril puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono o 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos aril incluyen, pero no se limitan a, radicales

[0021] derivados del benceno (p.ej., fenil), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenil, etc.

[0022] "Arilalquil" se refiere a un radical alquil ácido en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal or sp^3 es reemplazado por un radical aril. Los grupos arilalquil incluyen, pero no se limitan a, bencil, 2-feniletan-1-il, naftilmetil, 2-naftiletan-1-il, naftobencil, 2-naftofeniletan-1-il, etc. El grupo arilalquil puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, p.ej., la fracción alquil es de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción aril es de 6 a 14 átomos de carbono.

[0023] "Arilalquenil" se refiere a un radical alquenil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal or sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado por un radical aril. La porción aril del arilalquenil puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos

aril mostrados aquí, y la porción alquenal del arilalquenal puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenal mostrados aquí. El grupo arilalquenal puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, p.ej., la fracción alquenal es de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción aril es de 6 a 14 átomos de carbono.

5 **[0024]** "Aralalquenal" se refiere a un radical alquenal acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , es reemplazado por un radical aril. La porción aril del arilalquenal puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos aril mostrados aquí, y la porción alquenal del arilalquenal puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenal mostrados aquí. El grupo arilalquenal puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, p.ej., la fracción alquenal es de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción aril es de 6 a 14 átomos de carbono.

15 **[0025]** El término "sustituido" en referencia a alquil, alquilen, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril, carbociclil, etc., por ejemplo, "aril sustituido", "alquilen sustituido", "aril sustituido", "arilalquil sustituido", "heterociclil sustituido" y "carbociclil sustituido" significa alquil, alquilen, aril, arilalquil, heterociclil, carbociclil respectivamente, en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados con un sustituto no hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R, -O-, =O, -OR, -SR, -S-, -NR₂, -N+R₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R, -NHS(=O)₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(O-)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR)(O-), -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O-, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR, donde cada X es un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es H, alquil, aril, arilalquil, un grupo heterocíclico, o un grupo protector o fracción prodroga. Los grupos alquilen, alquenal y alquenal también pueden ser sustituidos de la misma forma. Cuando el número de átomos de carbono está designado para un grupo sustituido, el número de átomos de carbono se refiere al grupo, no al sustituyente (a menos que se indique otra cosa). Por ejemplo, un alquil C1-4 sustituido se refiere a un alquil C1-4, el cual puede ser sustituido por grupos que tienen más los, p.ej., 4 átomos de carbono.

25 **[0026]** El término "prodroga" tal como se usa aquí se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacéutica, es decir, el ingrediente activo, como resultado de reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o reacciones químicas metabólicas. Una prodroga es así un análogo modificado de forma covalente o la forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

30 **[0027]** Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otras fracciones de los compuestos de Fórmula IIB deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil el cual pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos de Fórmula IIB que tienen tal estabilidad caen dentro del alcance de la presente invención.

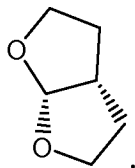
35 **[0028]** "Heteroalquil" se refiere a un grupo alquil donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo, como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquil que está unido a la molécula original es reemplazado por un heteroátomo (p.ej., O, N o S) los grupos heteroalquilos resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (p.ej., -OCH₃, etc.), un amino (e.g., -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.), o tioalquil (e.g., -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquil que no está unido a la molécula original es reemplazado por un heteroátomo (p.ej., O, N o S) los grupos heteroalquilos resultantes son, respectivamente, un éter alquil (p.ej., -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), una amina alquil (p.ej., -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.), o un éter tioalquil (p.ej., -CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquil es reemplazado por un heteroátomo (p.ej., O, N o S), los grupos heteroalquilos resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquil (p.ej., -CH₂CH₂-OH), aminoalquil (p.ej., -CH₂NH₂), o alquil tiol (p.ej., -CH₂CH₂-SH). Por ejemplo, un grupo heteroalquil puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquil C1-C6 significa un grupo heteroalquil que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

40 **[0029]** "Heterociclo" o "heterociclil" tal como se usa aquí incluyendo a modo de ejemplo y no limitante los 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 Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 al presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En un contexto específico de la invención "heterociclo" incluye un "carbocilo" tal como se define aquí, donde uno o más átomos de carbono (p.ej., 1, 2, 3, o 4) han sido reemplazados por un heteroátomo (p.ej., O, N o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclil" incluyen anillos saturados (es decir, heterocicloalquilos), anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterociclil sustituidos por cualquiera de los sustituyentes mostrados aquí incluyendo grupos carbonil. Un ejemplo no limitante de un heterociclil sustituido por carbonilo es:



65

[0030] Ejemplos de heterociclos incluyendo a modo de ejemplo y no limitante piridil, dihidroipiridil, tetrahidropiridil (piperidil), tiazolil, tetrahidrotiofenil, sulfuro oxidado tetrahidrotiofenil, pirimidinil, furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, tetrazolil, benzofuranil, tianaftalenil, indolil, indolenil, quinolinil, isoquinolinil, benzimida- zolil, piperidinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, 2-pirrolidonil, pirrolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidroquinolinil, tetrahidr- oisoquinolinil, decahidroquinolinil, octahidroisoquinolinil, azocinil, triazinil, 6H-1,2,5-tiadiazinil, 2H,6H-1,5,2-diti- azinil, tienil, tiantrenil, piranil, isobenzofuranil, cromenil, xantenil, fenoxatinil, 2H-pirrolil, isotiazolil, isoxazolil, pirazinil, pyiidazinil, indolizininil, isoindolil, 3H-indolil, 1H-indazolil, purinil, 4H-quinolizininil, ftalazinil, naftiridinil, quinoxalinil, quinazolilinil, cinnolinil, pteridinil, 4aH-carbazolil, carbazolil, □-carbolinil, fenantridinil, acridinil, pirimidinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, furazanil, fenoxazinil, isocromanil, cromanil, imidazolidinil, imidazolilinil, pirazolidinil, pirazolilinil, piperazinil, indolinil, isoindolinil, quinuclidinil, morfolinil, oxa- zolidinil, benzotriazolil, benzisoxazolil, oxindolil, benzoxazolilinil, isatinoil, y bis-tetrahidrofuranil:



[0031] A modo de ejemplo y no limitante, los heterociclos unidos a 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 pyrazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofen, 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, o 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 5-piridil, 6-piridil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, 5-piridazinil, 6-piridazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 6-pirimidinil, 2- pirazinil, 3-pirazinil, 5-pirazinil, 6-pirazinil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, o 5-tiazolil.

[0032] A modo de ejemplo noi limitante, los heterociclos unidos a 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 □-carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridil, 1-azetedil, 1-pirrolil, 1-imidazolil, 1-pirazolil, y 1-piperidinil.

[0033] "Heterocicloalquil" se refiere a un radical alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal or sp³ es reemplazado por un radical heterocicliil (es decir, una fracción heterocicliil-alquilen). Los grupos heterocicliil alquil incluyen, pero no se limitan a, heterocicliil-CH₂-, heterocicliil-CH(CH₃)-, heterocicliil-CH₂CH₂-, 2-(heterocicliil)etan-1-il, etc., donde la porción "heterocicliil" incluye cualquiera de los grupos heterocicliil descritos antes, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Los entendidos en la materia también comprenderán que el grupo heterocicliil puede unirse a la porción alquil del heterocicliil alquil por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, en tanto el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicliilalquil comprende 2 a 20 átomos de carbono, p.ej., la porción alquil del grupo heterocicliilalquil es de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción heterocicliil es de 1 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de heterocicliilalquilos incluyen a modo de ejemplo no limitante heterociclos que contienen sulfuro de 5 miembros, oxígeno y/o nitrógeno tales como tiazolilmetil, 2-tiazoliletan-1-il, imidazolilmetil, oxazolilmetil, tiadiazolilmetil, etc., heterociclos que contienen sulfuro de 6 miembros, oxígeno y/o nitrógeno tales como piperidinilmetil, piperazinilmetil, morfolinilmetil, piridinilmetil, piri- izilmetil, pirimidilmetil, pirazinilmetil, etc.

[0034] "Heterocicliilalquil" se refiere a un radical alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³ pero también un átomo de carbono sp² es reemplazado por un radical heterocicliil (es decir, una fracción heterocicliil-alquilen). La porción heterocicliil del grupo heterocicliil alqueniil incluye cualquiera de los grupos heterocicliil descritos aquí, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alqueniil del grupo heterocicliil alqueniil incluye cualquiera de los grupos alqueniil descritos aquí. Los expertos en la materia también comprenderán que el grupo heterocicliil puede unirse a la porción alqueniil del heterocicliil alqueniil por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, en tanto el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicliilalqueniil comprende 3 a 20 átomos de carbono, p.ej., la porción alqueniil del grupo heterocicliil alqueniil es de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción heterocicliil es de 1 a 14 átomos de carbono.

[0035] "Heterocicliilalquiniil" se refiere a un radical alquiniil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal or sp³, pero también un átomo de carbono sp, es reemplazado por un radical heterocicliil (es decir, una fracción heterocicliil-alquiniilen). La porción heterocicliil del grupo heterocicliil alquiniil incluye cualquiera de los grupos heterocicliil descritos aquí, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquiniil del grupo heterocicliil alquiniil incluye cualquiera

de los grupos alquilil descritos aquí. Un experto en la materia también comprenderá que el grupo heterocicliil puede estar unido a la porción alquilil del heterocicliil alquilil por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, en tanto el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicliilalquilil comprende 3 a 20 átomos de carbono, p.ej., la porción alquilil del grupo heterocicliilalquilil es de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción heterocicliil es de 1 a 14 átomos de carbono.

[0036] "Heteroaril" se refiere a un heterocicliil aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Ejemplos no limitantes de heteroátomos idóneos que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos no limitantes de anillos heteroaril incluyen todos los enumerados en la definición de "heterocicliil", incluyendo piridinil, pirrolil, oxazolil, indolil, isoindolil, purinil, furanil, tienil, benzofuranil, benzotiofenil, carbazolil, imidazolil, tiazolil, isoxazolil, pirazolil, isotiazolil, quinolil, isoquinolil, piridazil, pirimidil, pirazil, etc.

[0037] "Carbociclo" o "carbocicliil" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquil), parcialmente insaturado (p.ej., cicloalquenil, cicloaladienil, etc.) o aromático que tiene 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como biciclo y hasta 20 átomos de carbono como policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos de anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos de anillo. Bicyclic carbocycles have 7 to 12 ring atoms, e.g., arranged as a bicyclo [4,5], [5,5], [5,6] or [6,6] system, or 9 or 10 ring atoms arranged as a bicyclo [5,6] or [6,6] system, or spiro-fused rings. Ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 1-ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, ci- clohexil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, 1-ciclohex-3-enil, y fenil. Ejemplos no limitantes de carbociclos biciclo incluye naftil.

[0038] "Ariheteroalquil" se refiere a un heteroalquil tal como se define aquí, en el cual un átomo de hidrógeno (el cual puede estar unido a un átomo de carbono o a un heteroátomo) ha sido reemplazado por un grupo aril tal como se define aquí. Los grupos aril pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquil, o a un heteroátomo del grupo heteroalquil, en tanto el grupo ariheteroalquil resultante proporcione una fracción químicamente estable. Por ejemplo, un grupo ariheteroalquil puede tener las fórmulas generales -alquilen-O-aril, -alquilen-O-alquilen-aril, -alquilen-NH-aril, -alquilen-NH-alquilen-aril, -alquilen- S-aril, -alquilen-S-alquilen-aril, etc. Además, cualquiera de las fracciones alquile en las fórmulas generales anteriores puede ser sustituida a su vez por cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados aquí.

[0039] "Heteroarilalquil" se refiere a un grupo alquil, tal como se define aquí, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo aril tal como se define aquí. Ejemplos no limitantes de heteroarilalquil incluyen -CH₂-piridinil, -CH₂-pirrolil, -CH₂-oxazolil, -CH₂-indolil, -CH₂-isoindol il, -CH₂-purinil, -CH₂-furanil, -CH₂-tienil, -CH₂-benzofuranil, -CH₂-benzotio fenil, -CH₂-carbazolil, -CH₂-imidazolil, -CH₂-tiazolil, -CH₂-isoxazolil, -CH₂-p irazolil, -CH₂-isotiazolil, -CH₂-quinolil, -CH₂-isoquinolil, -CH₂-piridazil, -CH₂-pirimidil, -CH₂-pirazil, -CH(CH₃)-piridinil, -CH(CH₃)-pirrolil, -CH(CH₃)-oxazolil, -CH(CH₃)-indolil, -CH(CH₃)-isoindolil, -CH(CH₃)-purinil, -CH(CH₃)-fura nil-CH(CH₃)-tienil, -CH(CH₃)-benzofuranil, -CH(CH₃)-benzotiofenil, -CH(CH₃)-carbazolil, -CH(CH₃)-imidazolil, -CH(CH₃)-tiazolil, -CH(CH₃)-isoxazolil, -CH(CH₃)-pirazolil, -CH(CH₃)-isotiazolil, -CH(CH₃)-quinolil, -CH(CH₃)-isoqui nolil, -CH(CH₃)-piridazil, -CH(CH₃)-pirimidil, -CH(CH₃)-pirazil, etc.

[0040] El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una fracción particular del compuesto de Fórmula IIB (p.ej., un grupo aril opcionalmente sustituido) se refiere a una fracción que tiene 0, 1, 2, o más sustituyentes.

"Ac" significa acetil (-C(O)CH₃).

"Ac₂O" significa anhídrido acético.

"DCM" significa diclorometano (CH₂Cl₂).

"DIBAL" significa diisobutilaluminio hidruro. "DMAP" significa dimetilaminopiridina.

"EDC" significa 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. "Et" significa etil.

"EtOAc" significa etilacetato.

"HOBt" significa N-hidroxibenzotriazol. "Me" significa metil (-CH₃).

"MeOH" significa metanol.

"MeCN" significa acetonitrilo. "Pr" significa propil.

"i-Pr" significa isopropil (-CH(CH₃)₂). "i-PrOH" significa isopropanol.

"rt" significa temperatura ambiente. "TFA" significa ácido trifluoroacético. "THF" significa tetrahidrofurano.

[0041] El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se superponen sobre su compañero de imagen especular.

[0042] El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto al arreglo de los átomos o grupos en el espacio.

[0043] "Diastereomero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereomeros tienen diferentes propiedades físicas, p.ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereomeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

[0044] "Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares que se superponen entre sí.

5 **[0045]** Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas aquí generalmente provienen de S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar en el plano de la luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S para denotar la configuración absoluta de la molécula acerca de sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se llama una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, lo cual puede ocurrir donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

20 Grupos Protectores

[0046] En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen fracciones prodroga y grupos protectores químicos.

25 **[0047]** Los grupos protectores están disponibles, son usados y conocidos comúnmente y se usan opcionalmente para prevenir reacciones colaterales con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte la decisión en cuanto a cuáles grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción contra la cual protegerá (p.ej., ácida, alcalina, oxidativa, reductora u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto es sustituido con múltiples PG. En general, los PG se usarán para proteger grupos funcionales tales como grupo carboxil, hidroxil, tio o amino y así prevenir reacciones colaterales o de otra forma facilitar la eficiencia sintética. El orden de desprotección para producir grupos libres desprotegidos depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de la reacción a encontrar, y puede ocurrir en cualquier orden determinado por el artesano.

35 **[0048]** Varios grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden protegerse. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (sean hidroxil, ácido carboxílico, ácido fosfórico u otras funciones) incluyen "grupos éter- o éster-formadores". Los grupos éter- o éster-formadores pueden funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos descritos aquí. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxil y tio no son éter- ni éster-formadores, como comprenderán los expertos en la materia, y se incluyen con las amidas, discutidas más adelante.

45 **[0049]** Un número muy grande de grupos protectores hidroxil y grupos formadores de amidas y reacciones de clivaje químico correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Ver también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994). En particular el Capítulo 1 Protecting Groups: An Overview, pages 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184. Para los grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos ver Greene como se describe a continuación. Tales grupos incluyen a modo de ejemplo no limitante ésteres, amidas, hidrazidas, etc.

Grupos protectores formadores de éter y éster

55 **[0050]** Los grupos formadores de éster incluyen: (1) grupos formadores de éster fosfonato, tales como ésteres de fosfonamidato, ésteres de fosforiato, ésteres de fosfonato y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de éster de carboxil y (3) grupos formadores de éster de azufre como sulfonato, sulfato y sulfinato.

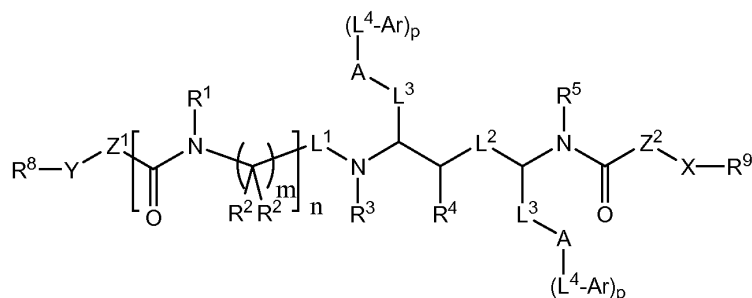
Metabolitos de los compuestos de la invención

60 **[0051]** También dentro del alcance de esta invención están los productos metabólicos in vivo de los compuestos descritos aquí. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, etc., del compuesto administrado, principalmente debido a los procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende el contacto de un compuesto de esta invención con un mamífero por un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico. Tales productos se identifican preparando un compuesto radiomarcado (p.ej., C14 o H3) de la

invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (p.ej., mayor de 0.5 mg/kg) a un animal tal como la rata, ratón, conejillo de Indias, mono o al hombre, permitiendo tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (unos 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente debido a que están marcados (otros son aislados con el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de forma convencional, p.ej., por análisis de MS o NMR. En general, el análisis de los metabolitos se hace de la misma forma que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos de conversión, en tanto no se encuentren in vivo, son útiles en ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad antiinfecciosa por sí mismos.

Compuestos de la Fórmula I

[0052] Se describen los compuestos de acuerdo con la Fórmula I,



Formula I

o una sal, solvente y/o éster, donde,

L1 se selecciona del grupo consistente en $-C(R6)2-$, $-C(O)-$, $-S(O2)-$, $-N(R7)-C(O)-$, y $-O-C(O)-$;

L2 es un enlace covalente, $-C(R6)2-$ or $-C(O)-$;

cada L3 es independientemente un enlace covalente, un alquilen o alqlen sustituido; cada L4 se selecciona independientemente

del grupo consistente en un enlace covalente, alquilen, alquilen sustituido, $-O-$, $-CH2-O-$, y $-NH-$;

cada A se selecciona independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, aril, aril sustituido, heterocicilil y heterocicilil sustituido,

en tanto que cuando A es H, p es 0;

Z1 and Z2 son independientemente $-O-$ o $-N(R7)-$;

Y y X se seleccionan independientemente del grupo consistente en heterocicilil y heterocicililalquil;

cada Ar se selecciona independientemente del grupo consistente en aril, aril sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido;

R1, R3 y R5 son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, arilalquil,

y arilalquil sustituido;

cada R2 es seleccionado independientemente del grupo consistente de H, alquil, alquil sustituido, alcoxialquil, hidroxialquil,

arilheteroalquil, arilheteroalquil sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterocicililalquil, heterocicililalquil sustituido, aminoalquil, aminoalquil sustituido, $-alquilen-C(O)-OH-$, $-alquilen-C(O)-Oalquil-$, $-alquilen-C(O)amino-$, $-alquilen-C(O)-alquil-$;

R4 and R6 se seleccionan independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, y heteroalquil; cada R7 ise selecciona independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, heteroalquil, carbocicilil,

carbocicilil sustituido, heterocicilil y heterocicilil sustituido;

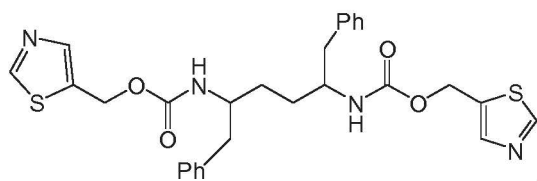
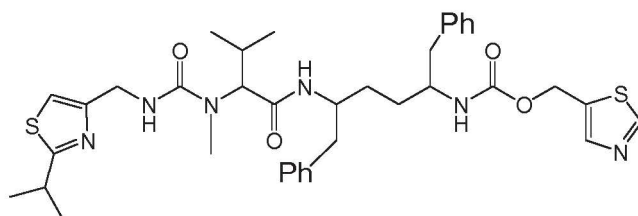
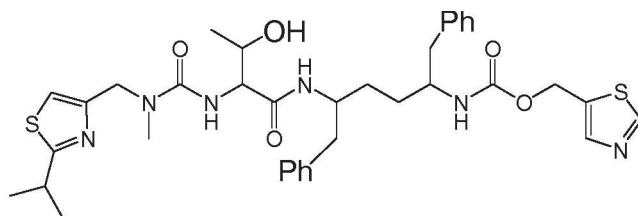
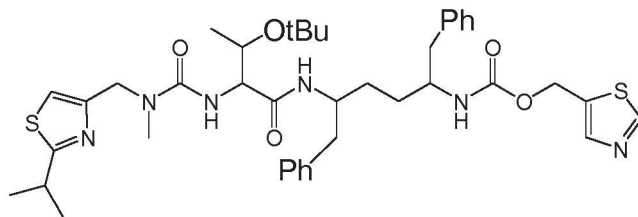
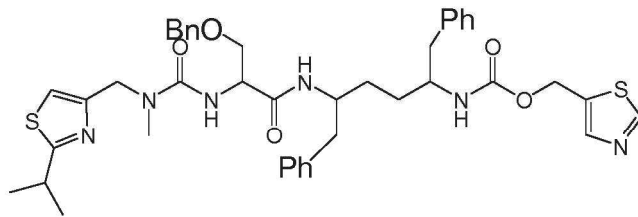
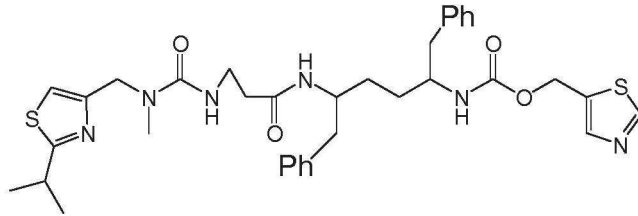
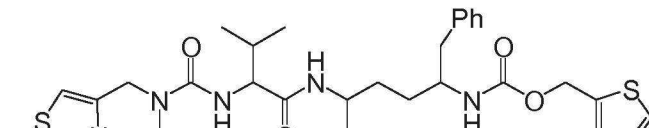
R8 y R9 son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de H, alquil, alquil sustituido, halógeno, aril, aril sustituido, heterocicilil, heterocicilil sustituido y $-CN-$;

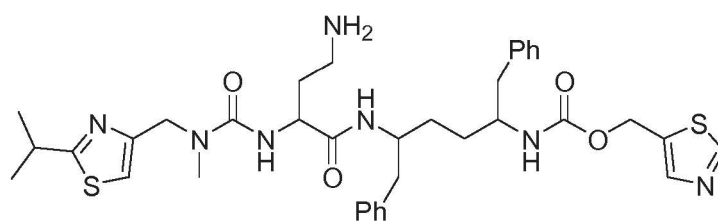
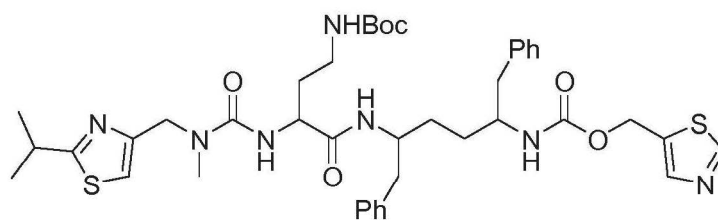
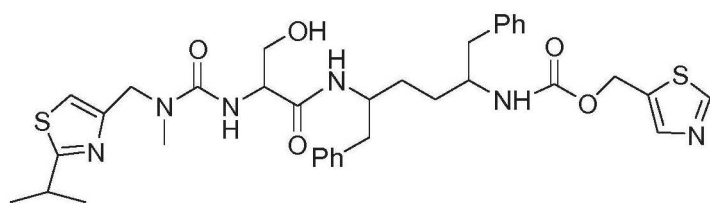
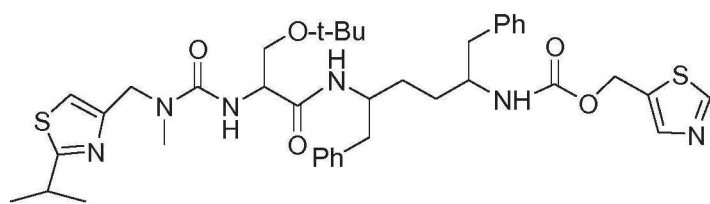
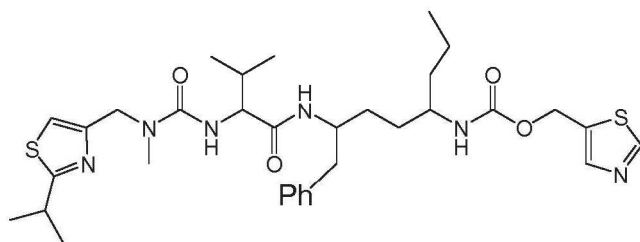
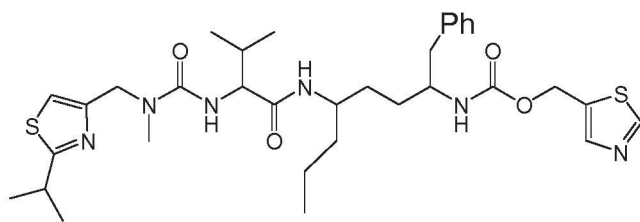
m es 1 o 2;

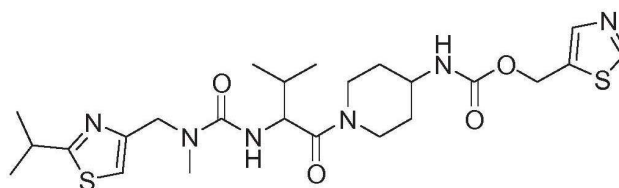
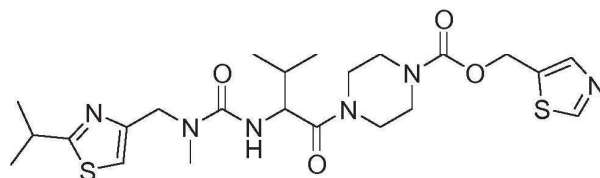
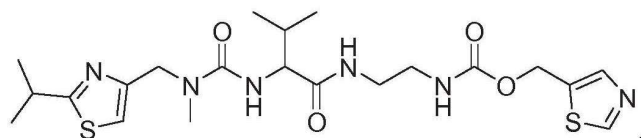
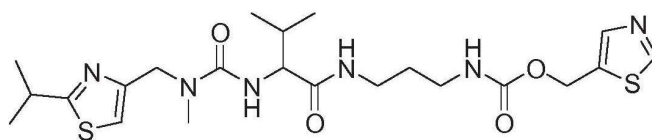
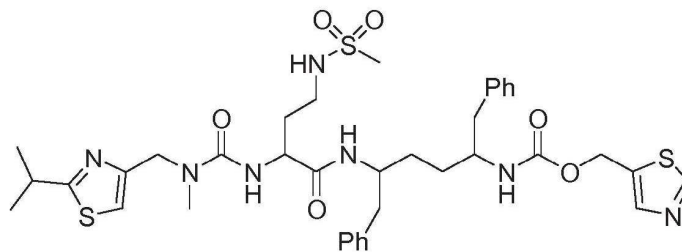
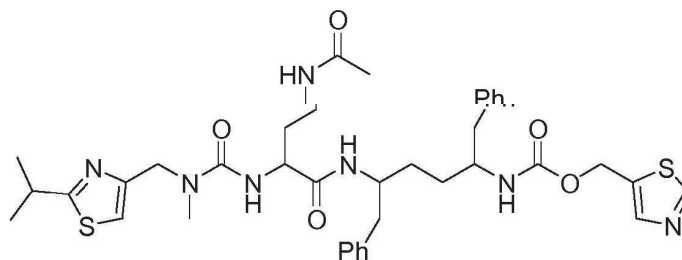
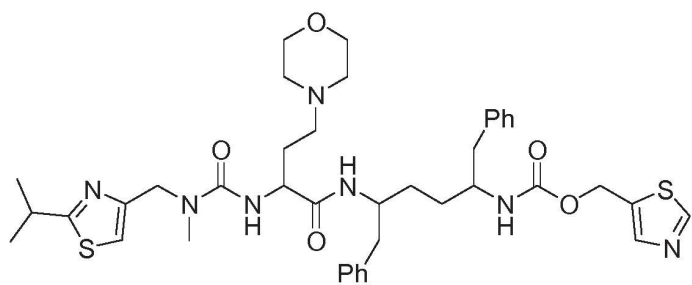
n es 0 o 1; y

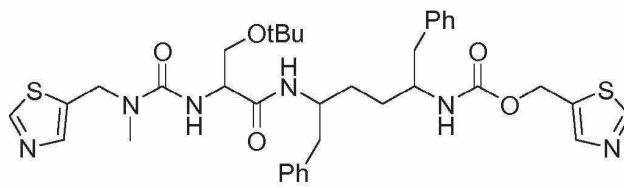
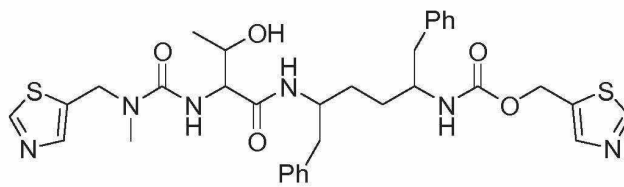
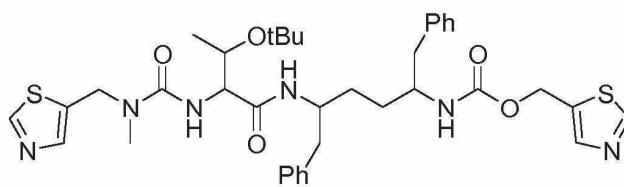
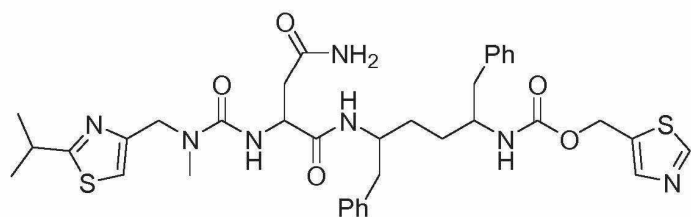
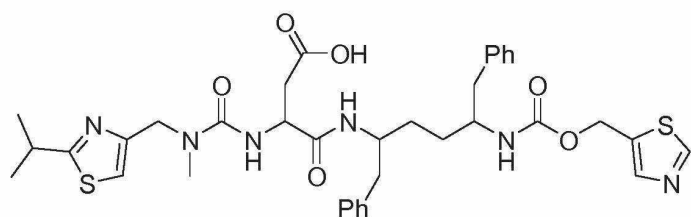
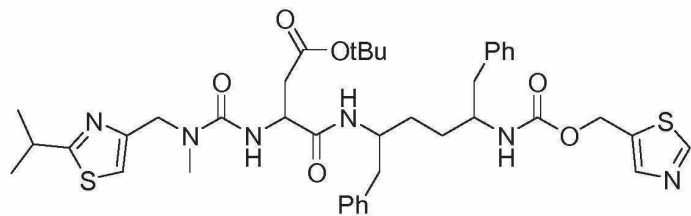
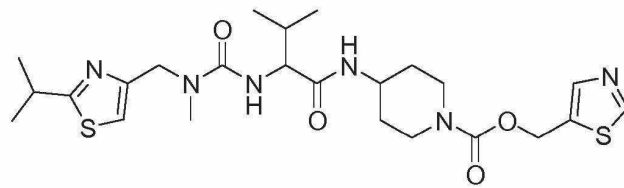
cada p es independientemente 0 o 1.

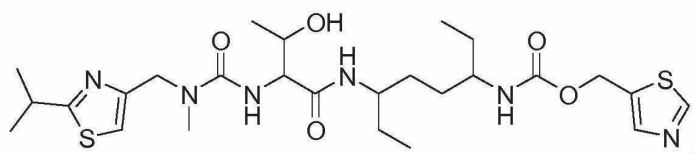
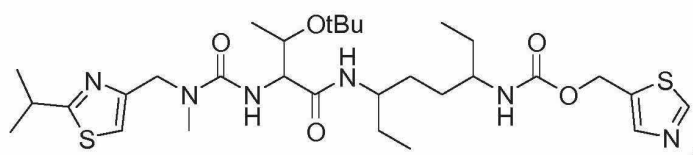
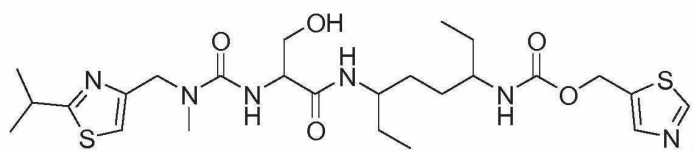
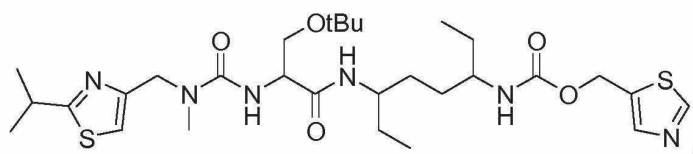
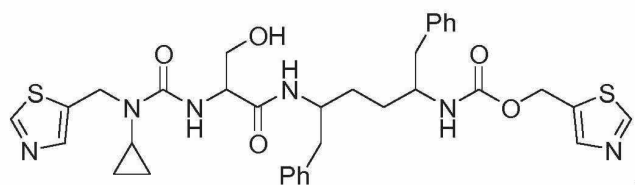
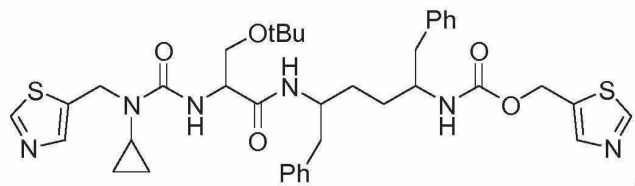
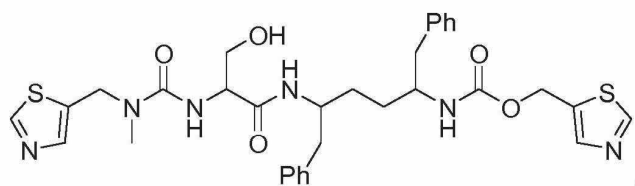
[0053] Los compuestos de la Fórmula I pueden tener una de las siguientes estructuras:

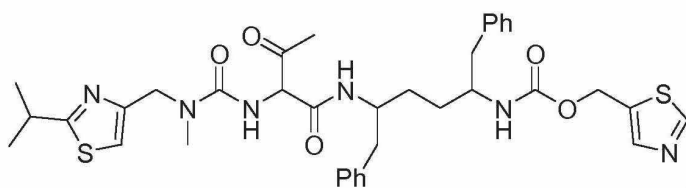
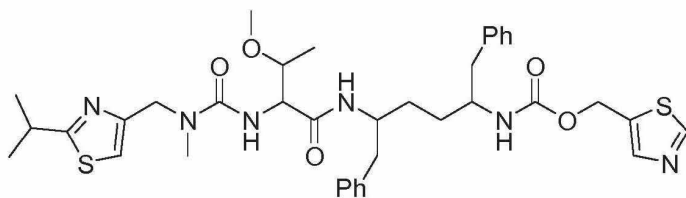
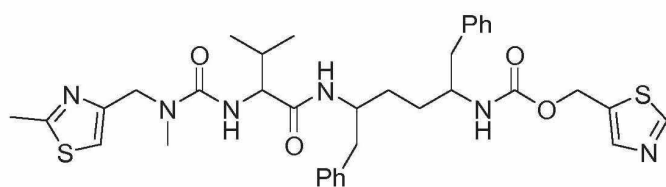
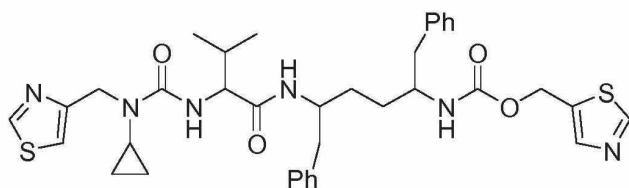
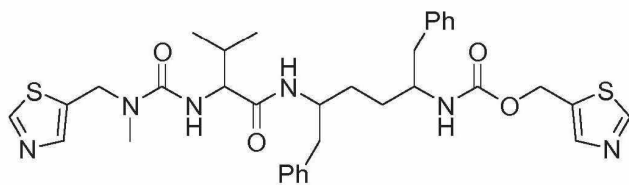
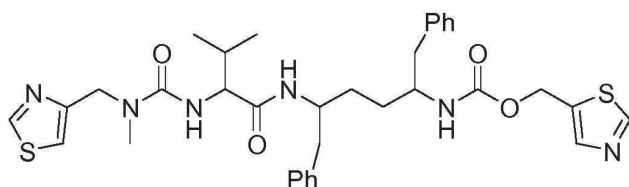
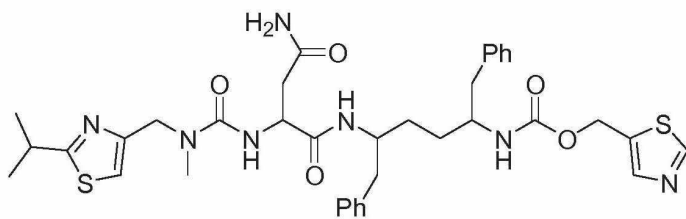


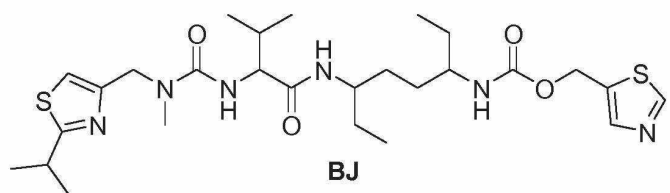
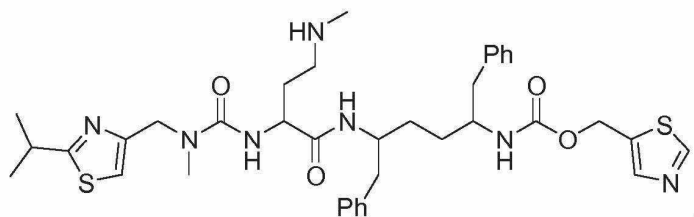
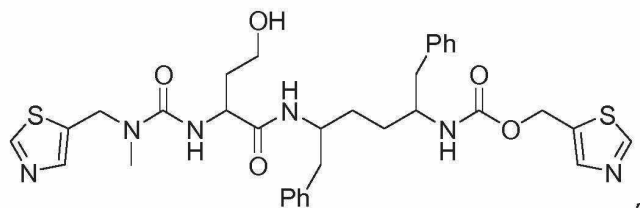




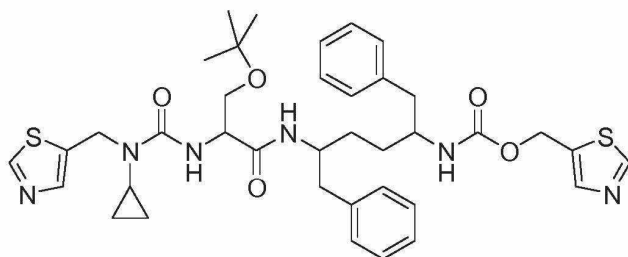
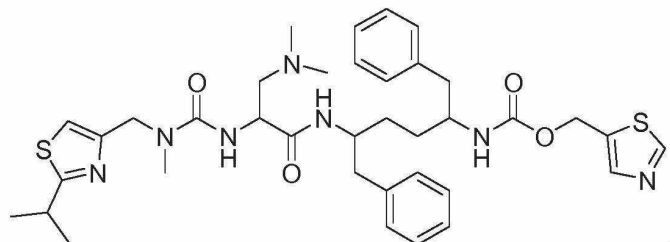
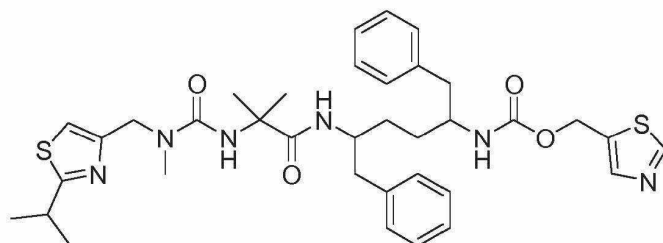


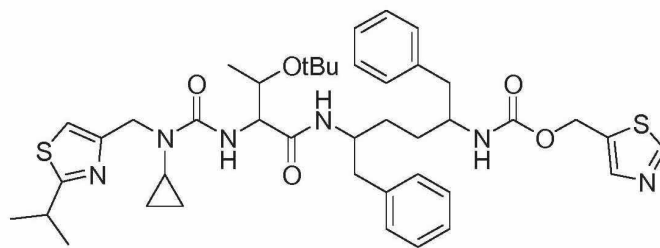
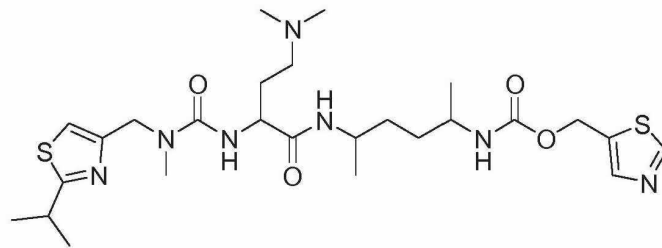
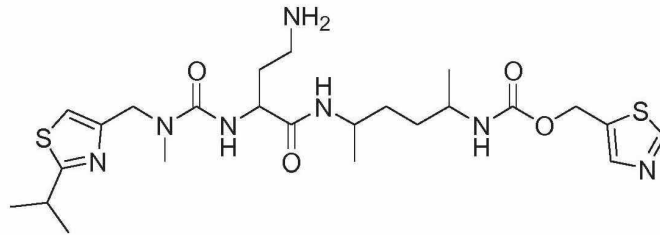
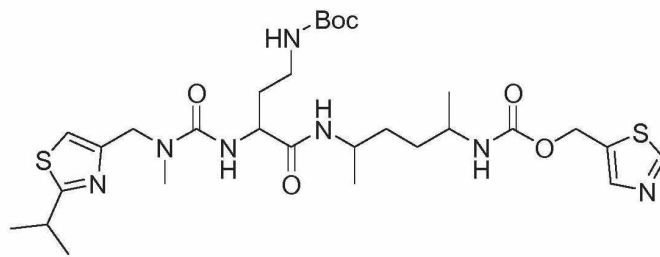
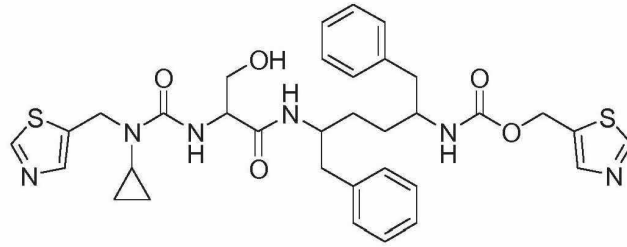


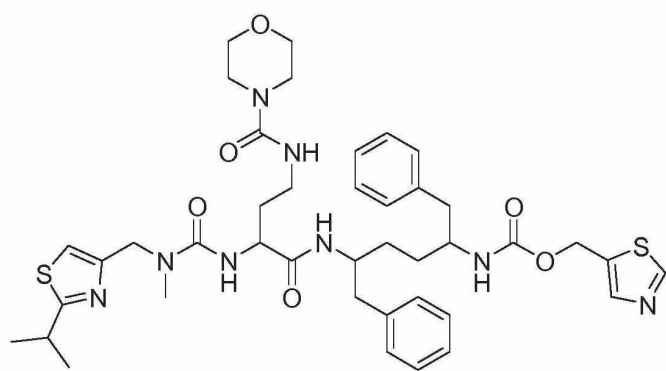
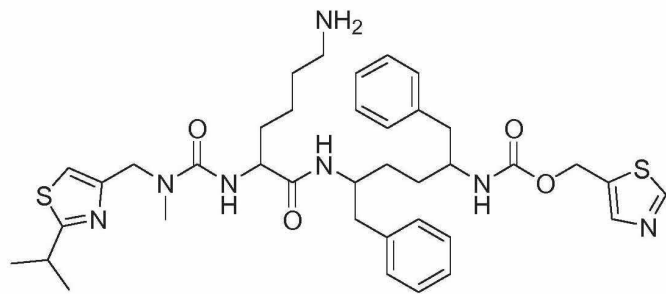
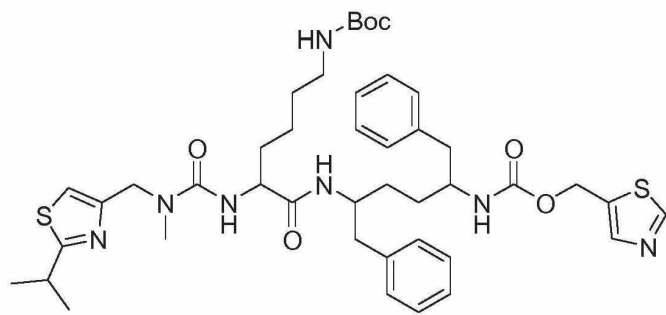
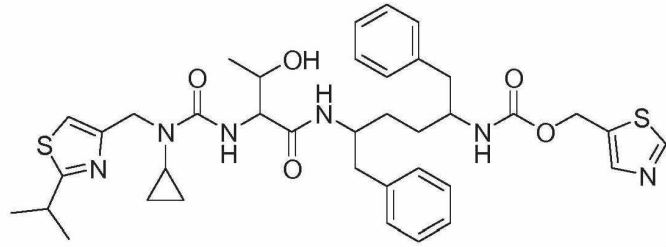


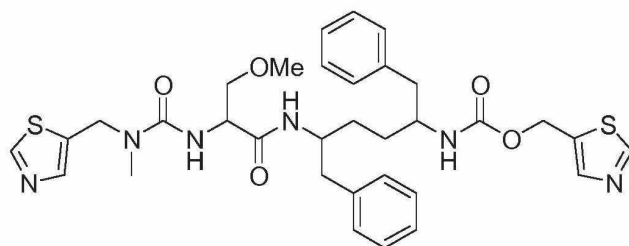
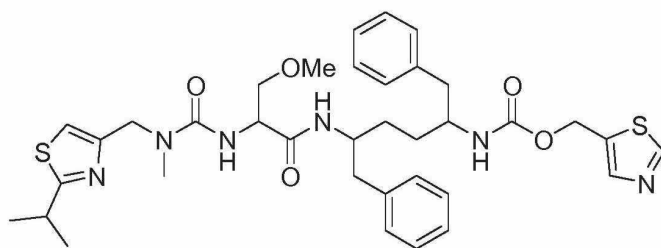
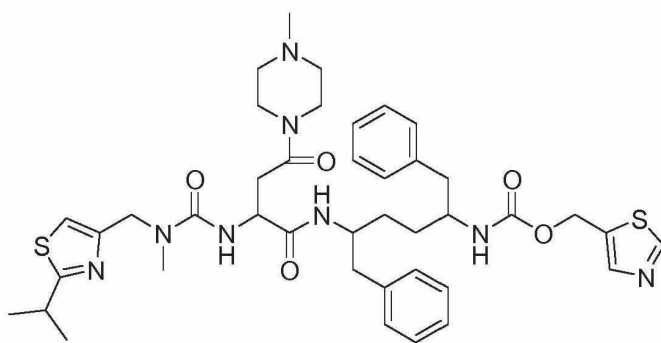
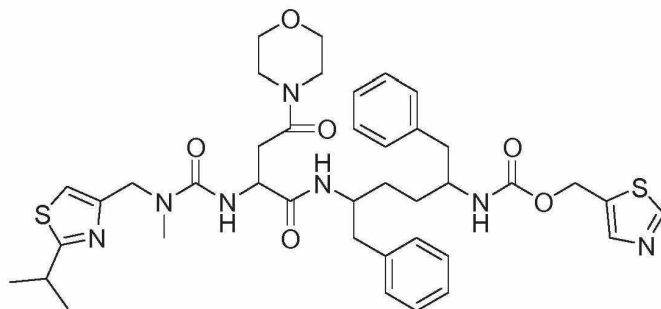


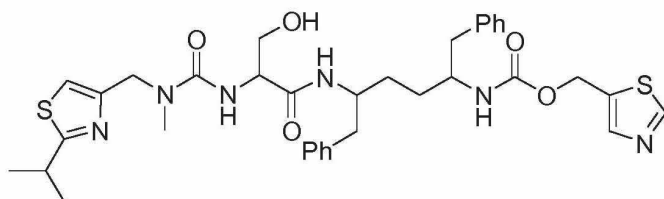
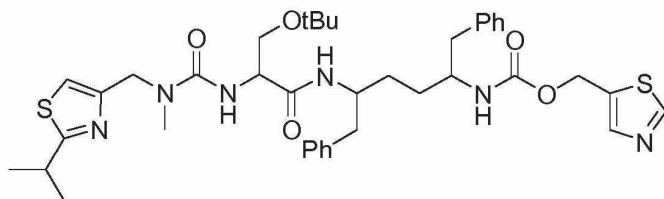
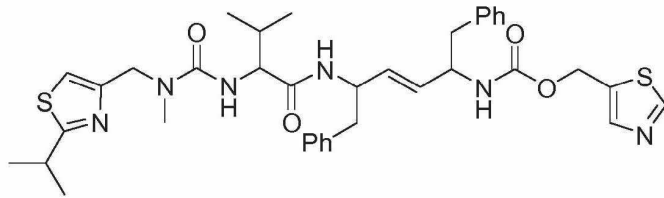
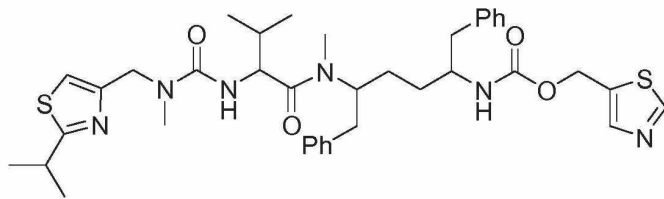
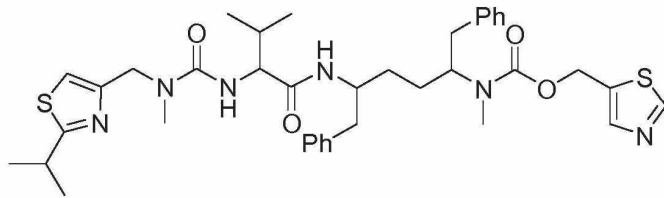
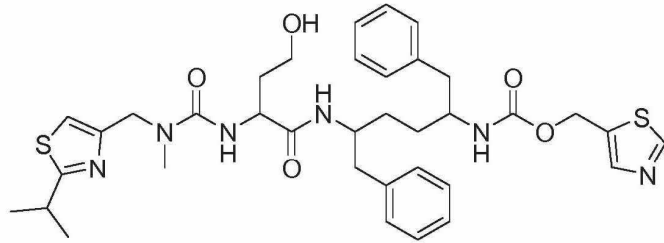
BJ

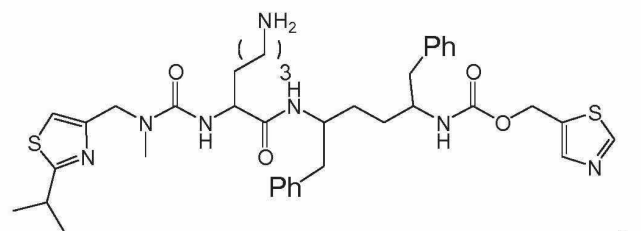
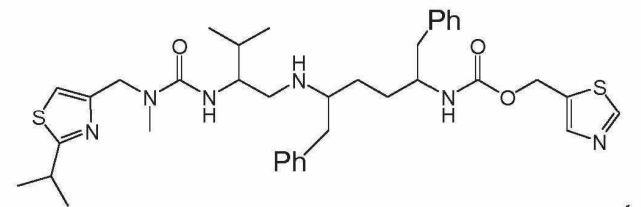
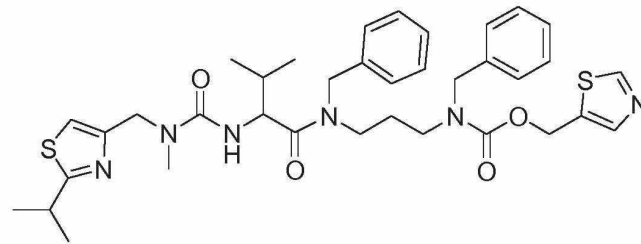
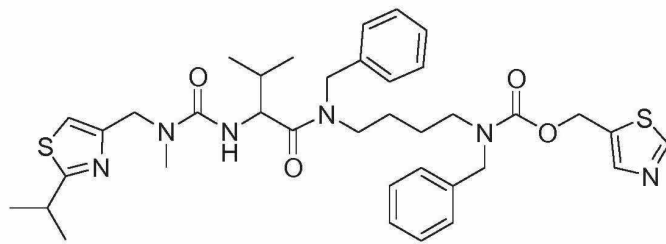
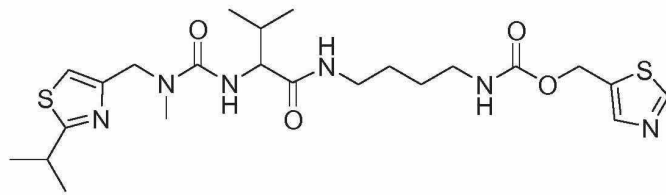
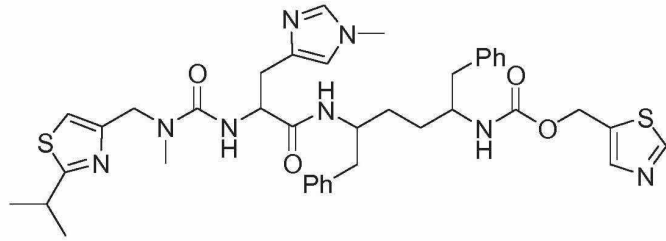






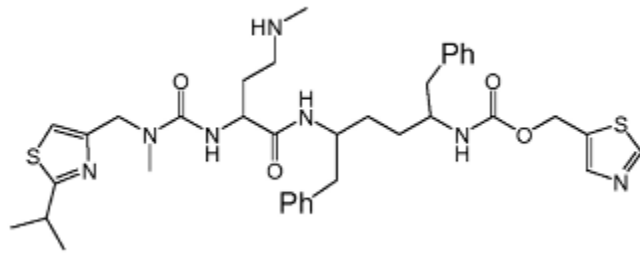






y

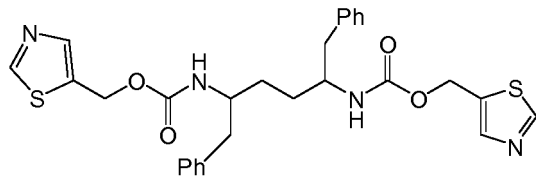
5



10

incluyendo estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de lo mismo. Un experto en la materia reconocerá que los estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los compuestos de la presente aplicación incluyen enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros. Por ejemplo, para:

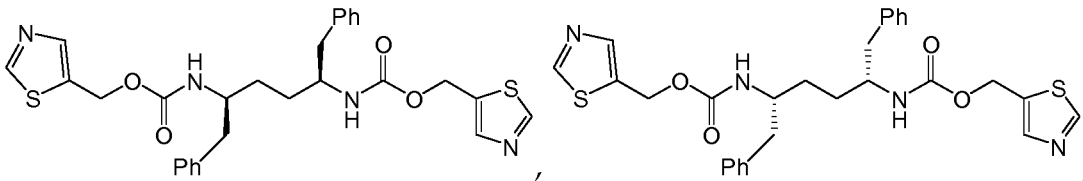
15



20

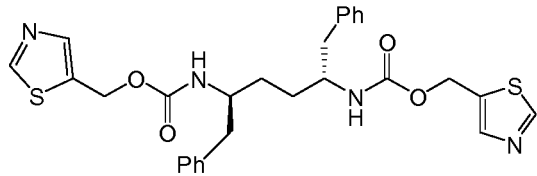
los estereoisómeros contemplados incluyen al menos

25



30

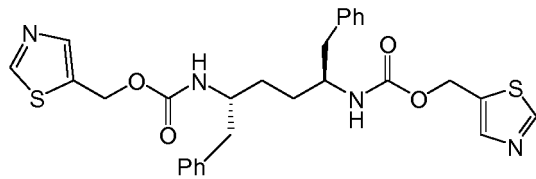
35



40

y

45



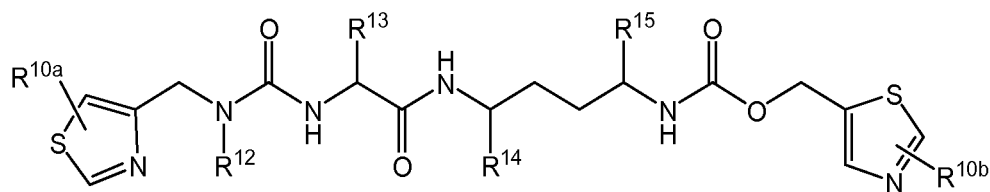
50

así como mezclas de dos o más de estos estereoisómeros.

[0054] En otro contexto, los compuestos de la invención, o sales, solventes, estereoisómeros y/o ésteres, tienen la siguiente estructura IIB

60

65

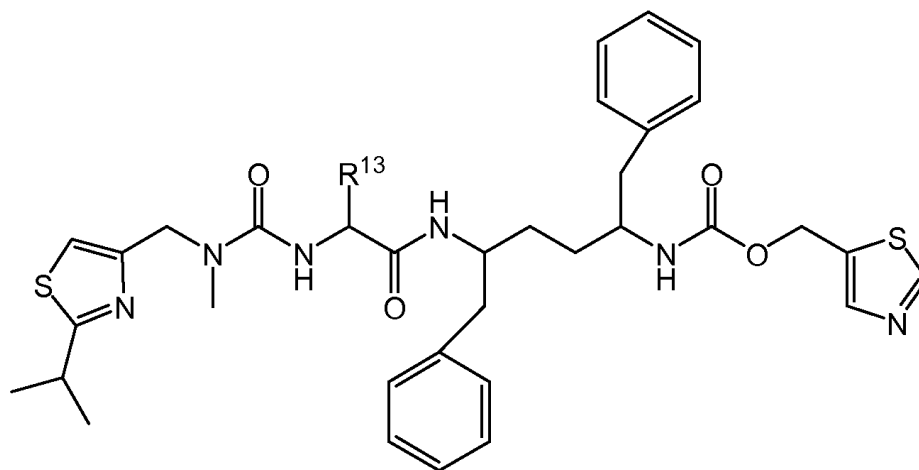


Formula IIB

5 R^{10a} y R^{10b} son cada uno independientemente H o -C₁₋₄ alquil; R¹² es H o -CH₃; R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)NR²⁰R²¹, -(CH₂)₁₋₃C(O)R²², -(CH₂)₁₋₃S(O)₂R²² or -(CH₂)₁₋₃-R²³; R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente H, -C₁₋₄ alquil o arilalquil; R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H o -C₁₋₃ alquil; R¹⁹ es H, -C₁₋₄ alquil o arilalquil; R²⁰ y R²¹ son cada uno independientemente H, -C₁₋₃ alquil, -C(O)R¹⁷ o -S(O)₂R¹⁷; o R²⁰ y R²¹, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclil no sustituido o sustituido de 5-6 miembros conteniendo 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O; R²² es H, -C₁₋₃ alquil, -OR¹⁹ o -NR²⁰R²¹; y R²³ es un anillo heterociclil no sustituido o sustituido de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O.

15 **[0055]** En otro contexto de los compuestos de Fórmula IIB, R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)NR²⁰R²¹, o -(CH₂)₁₋₃-R²³ donde R²⁰ y R²¹ forman un anillo heterociclil de 5-6 miembros conteniendo 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O o R²³ es un anillo heterociclil no sustituido o sustituido de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente de N y O, y el anillo heterociclil de 5-6 miembros es sustituido opcionalmente con un alquil C₁₋₂.

20 **[0056]** En otro contexto, los compuestos de la Fórmula IIB, o sales, solventes, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, tienen la siguiente estructura IIC:



Formula IIC

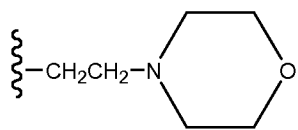
45 donde: R¹³ es -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)NR²⁰R²¹, -(CH₂)₁₋₃C(O)R²² o -(CH₂)₁₋₃-R²³; R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H o C₁₋₃ alquil; R¹⁹ es H, -C₁₋₄ alqui o arilalquil; R²⁰ y R²¹ son cada uno independientemente H, -C₁₋₃ alquil, -C(O)R¹⁷ o -S(O)₂R¹⁷; o R²⁰ y R²¹, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclil de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O; R²² es H, -C₁₋₃alquil, -OR¹⁹ o -NR²⁰R²¹; y
50 R²³ es un anillo heterociclil de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O.

[0057] En otro contexto de los compuestos de Fórmula IIC, R^{13} es $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$, o $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ donde R^{20} y R^{21} forman un anillo heterociclicil de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O o R^{23} es un anillo heterociclicil de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente de N y O, y el anillo heterociclicil de 5-6 miembros es sustituido opcionalmente con un alquil C_{1-2} .

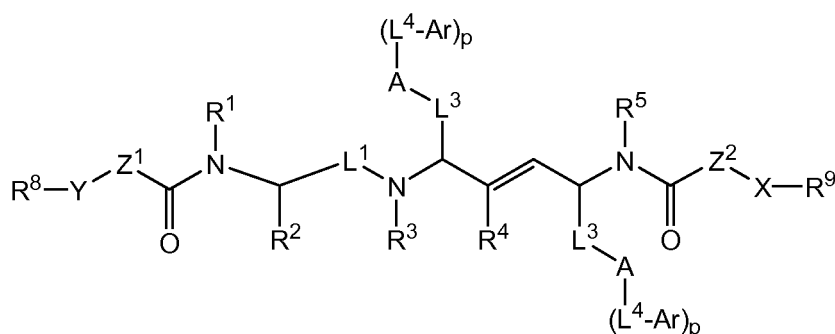
[0058] En otro contexto de los compuestos de Fórmula IIC, R^{13} es $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$. En un contexto particular, R^{13} es un grupo C_{1-4} alquilen- NH_2 , o un grupo C_{1-4} alquilen- N (alquil) $_2$.

[0059] En otro contexto de los compuestos de Fórmula IIC, R^{13} es $-(CH_2)_{0-3}CR^{18}R^{20}NR^{20}R^{21}$. En un contexto particular, R^{13} es un grupo C_{1-4} alquilen- $C(O)NH_2$ o un grupo C_{1-4} alquilen- $C(O)N$ (alquil) $_2$.

[0060] En otro contexto de los compuestos de Fórmula IIC, R^{13} es $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ o



[0061] También se muestran los compuestos, o sales, solventes, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tienen la siguiente estructura IID:



Fórmula IID

donde:

L^1 se selecciona del grupo consistente en $-C(R^6)_2-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-N(R^7)-C(O)-$, y $-O-C(O)-$;

cada L^3 es independientemente un enlace covalente, un alquilén o alquilén sustituido; cada L^4 se selecciona independientemente del grupo consistente en un enlace covalente, alquilén, alquilén sustituido, $-O-$, $-CH_2-O-$, y $-NH-$; cada A se selecciona independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, aril, aril sustituido, heterociclicil y heterociclicil sustituido,

en tanto que cuando A es H, p es 0;

Z^1 y Z^2 son independientemente $-O-$ o $-N(R^7)-$;

Y y X se seleccionan independientemente del grupo consistente en heterociclicil y heterociclicilalquil;

cada Ar se selecciona independientemente del grupo consistente en aril, aril sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido;

R^1 , R^3 y R^5 son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, arilalquil, y arilalquil sustituido;

R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, alcoxilalquil, hidroxialquil, arilheteroalquil, arilheteroalquil sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclicilalquil, heterociclicilalquil sustituido, aminoalquil, aminoalquil sustituido, $-alquilen-C(O)-OH$, $-alquilen-C(O)-Oalquil$, $-alquilen-C(O)amino$, $-alquilen-C(O)-alquil$;

R^4 y R^6 son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido y heteroalquil;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, heteroalquil, carbociclicil, carbociclicil sustituido, heterociclicil y heterociclicil sustituido;

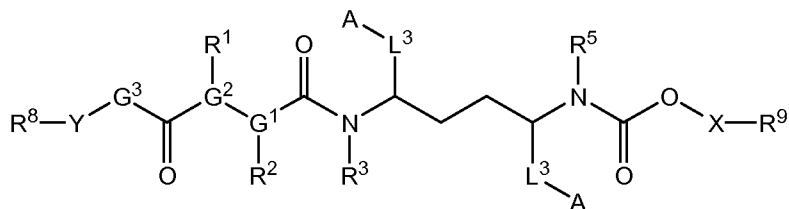
R⁸ y R⁹ son uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de H, alquil, alquil sustituido, halógeno, aril, aril sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido y -CN; y

cada p es independientemente 0 o 1.

5

[0062] También se muestran los compuestos, o sales, solventes, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tienen la siguiente estructura IV:

10



15

donde:

20

cada L³ es independientemente un alquilen o alquilen sustituido; cada A es independientemente un aril o aril sustituido;

X es un heterociclialquil;

Y es heterociclialquil o alquil;

25

G¹ y G² son independientemente CH o N, con la condición que G¹ y G² sean diferentes; G³ es -NR⁷- o -O-;

R¹, R³, R⁵, y R⁷ son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, arilalquil, o arilalquil sustituido;

R² es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquil sustituido, alcoxialquil, hidroxialquil, trialquilsiloxi-alquil, heterociclialquil sustituido, aminoalquil, aminoalquil sustituido, -alquilen-N(R^a)-C(O)-alquil,

30

-alquilen-NR^a-C(O)-N(R^a)₂, -alquilen-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)₂, -alquilen-C(=N-R^b)-N(R^a)₂, -alquilen-C(O)-OH, -alquilen-C(O)-Oalquil, y -alquilen-C(O)-N(R^c)₂;

R⁸ y R⁹ son uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, halógeno y -CN;

35

cada R^a es seleccionado independientemente del grupo consistente en H, alquil, y alquil sustituido;

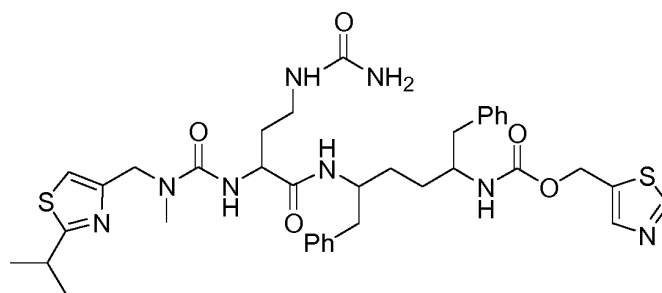
R^b se selecciona del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, CN, y-S(O₂)-alquil; y

cada R^c es seleccionado independientemente del grupo consistente en H, alquil, alquil sustituido, heterociclil y -S(O₂)-alquil.

40

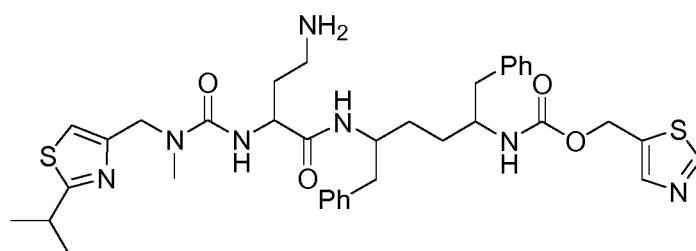
[0063] Los compuestos de la fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

45

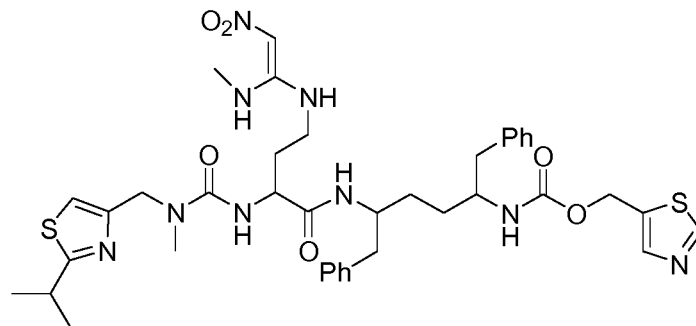
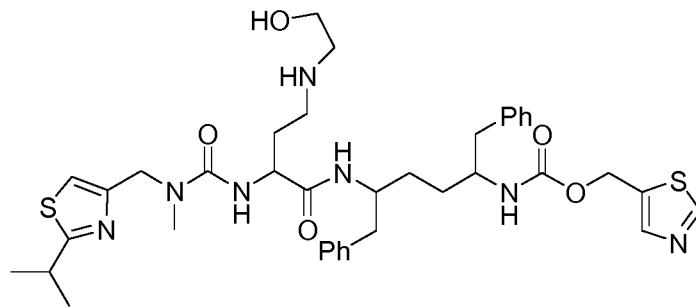
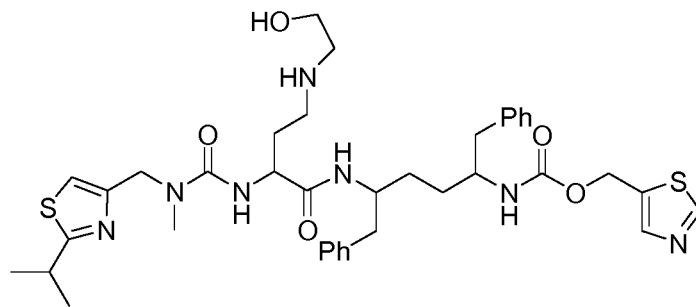
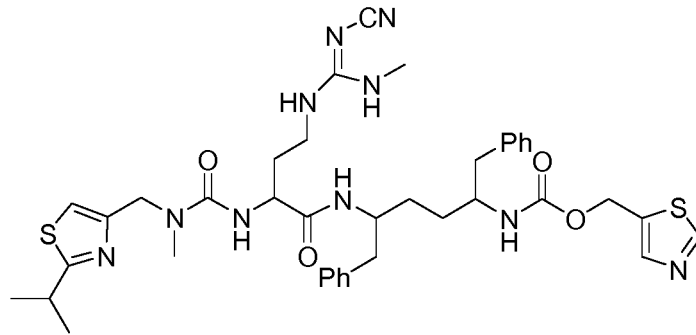
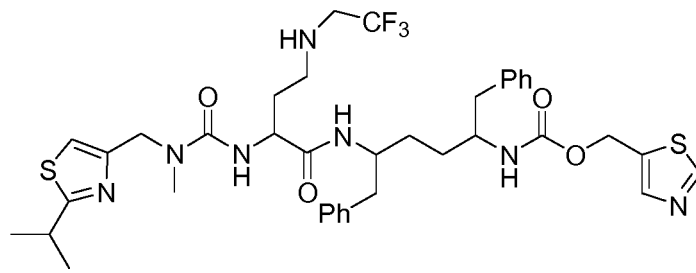


50

55

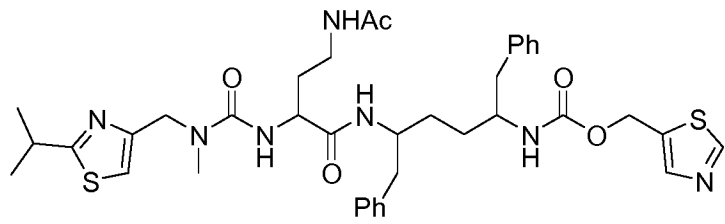


60



y

5

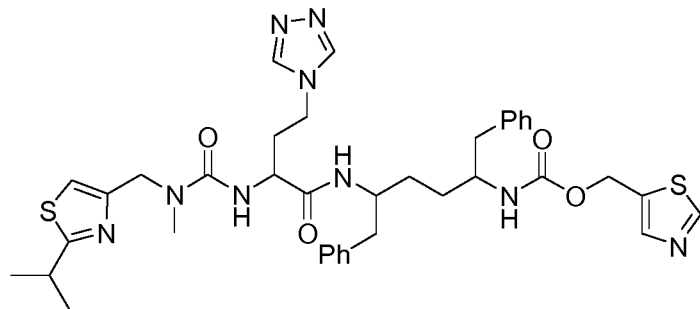


10

[0064] Los compuestos de la fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

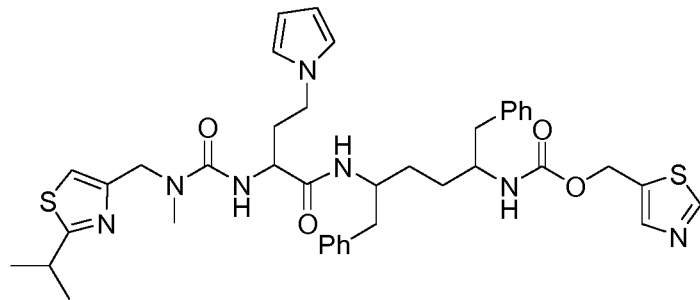
15

20



25

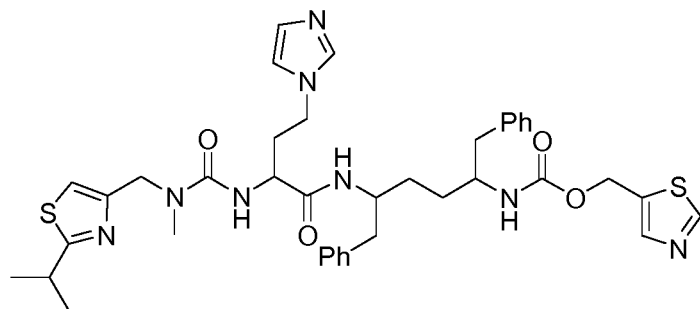
30



35

40

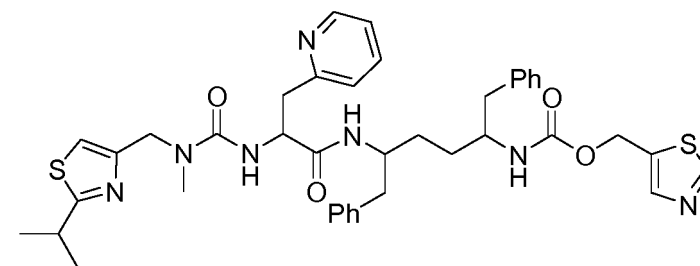
45

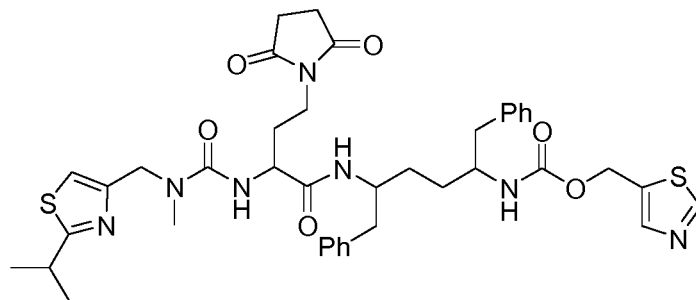
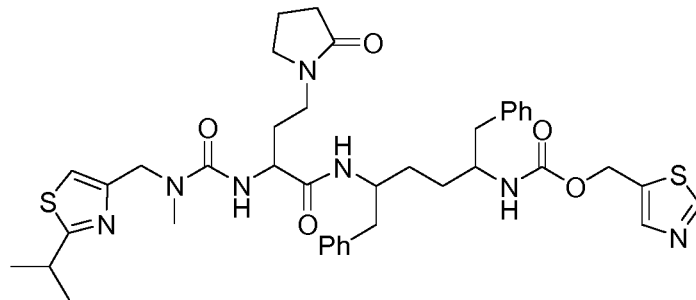
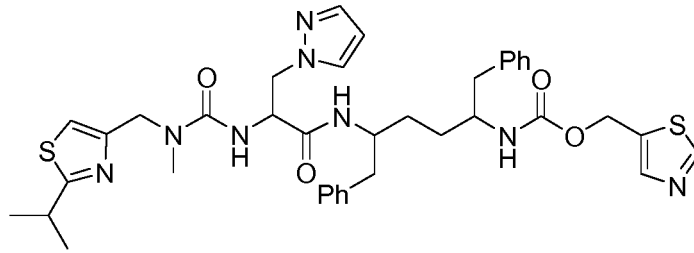
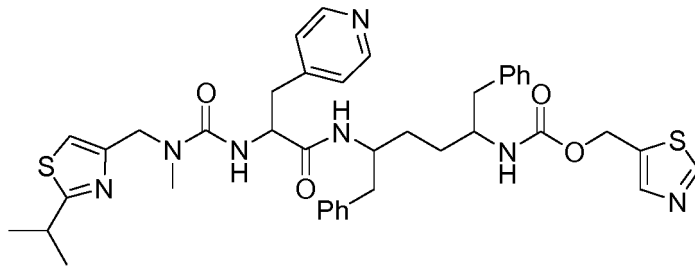
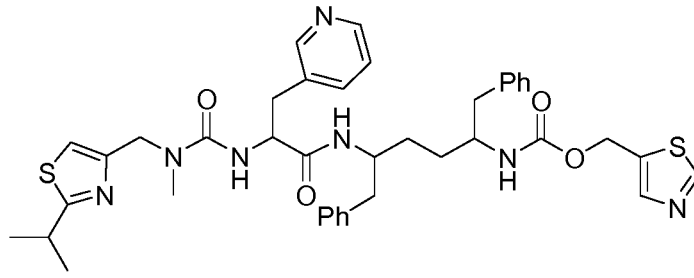


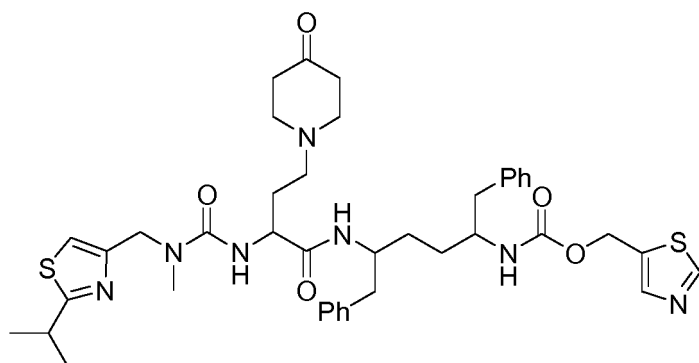
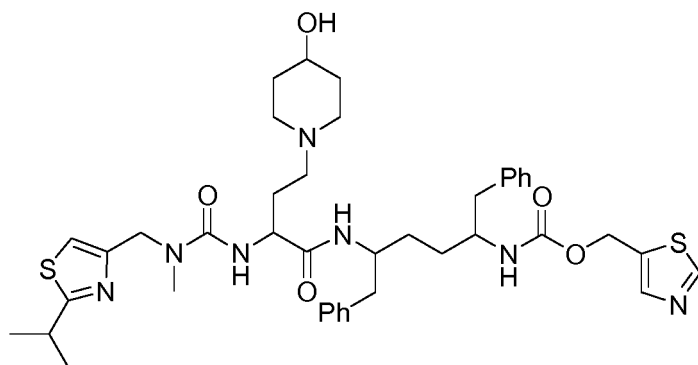
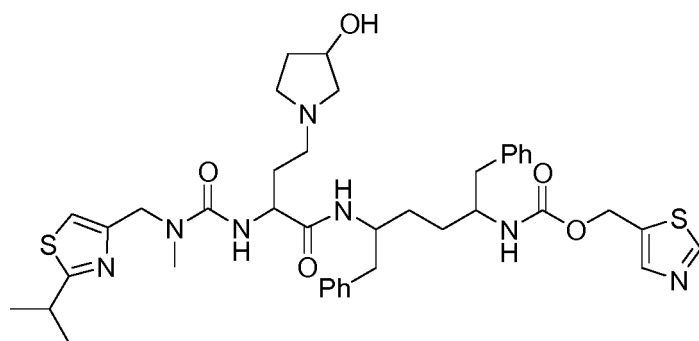
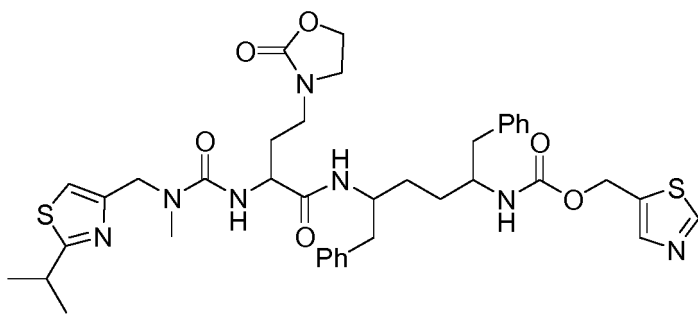
50

55

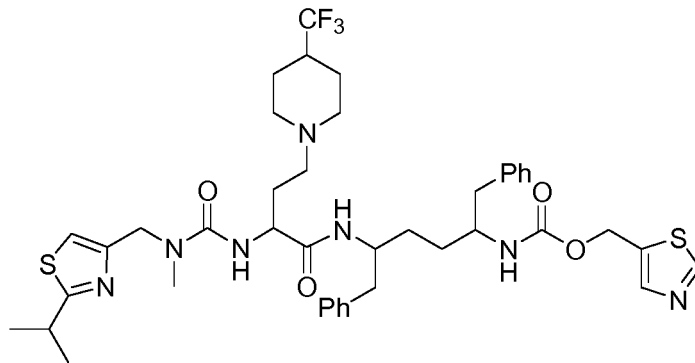
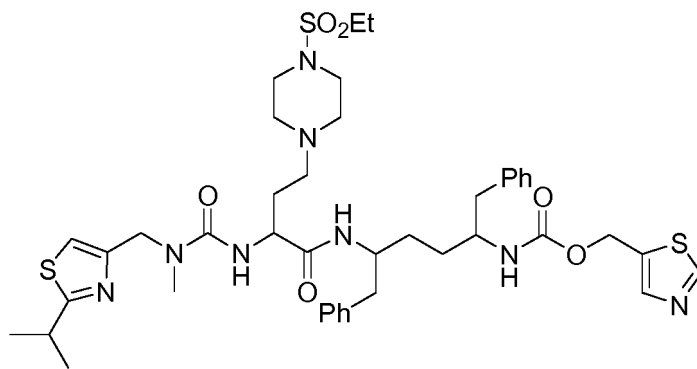
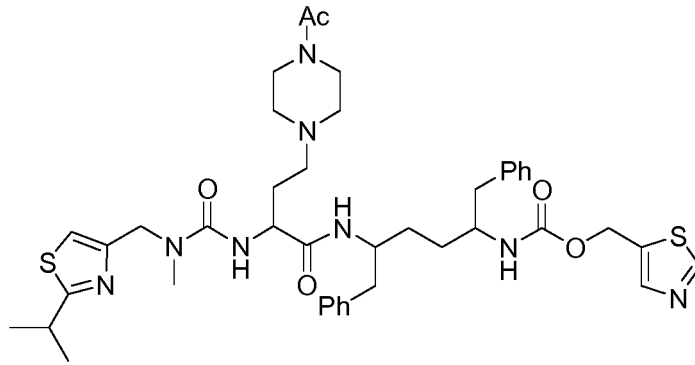
60

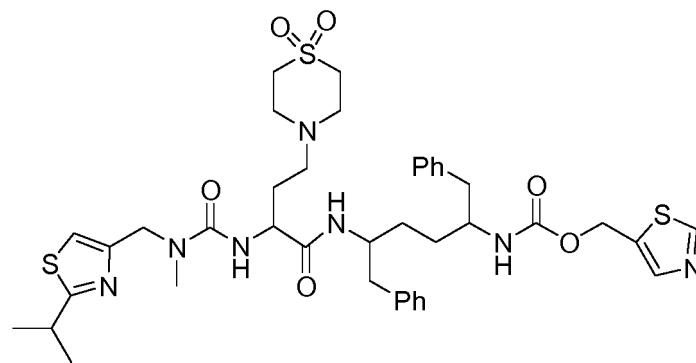
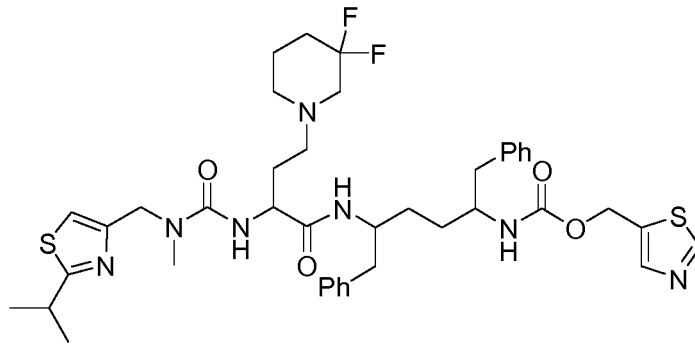
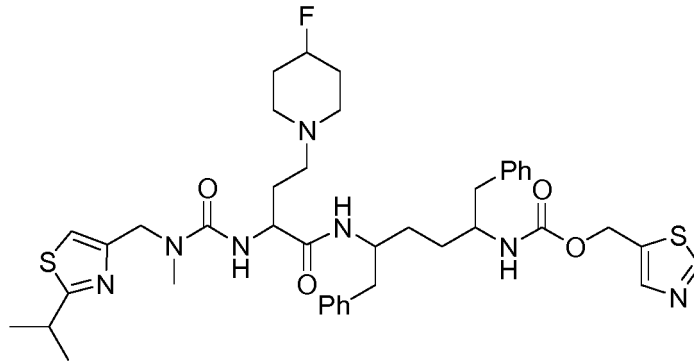
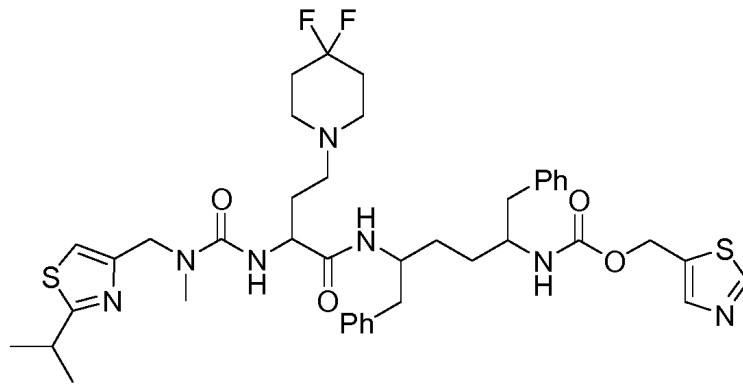


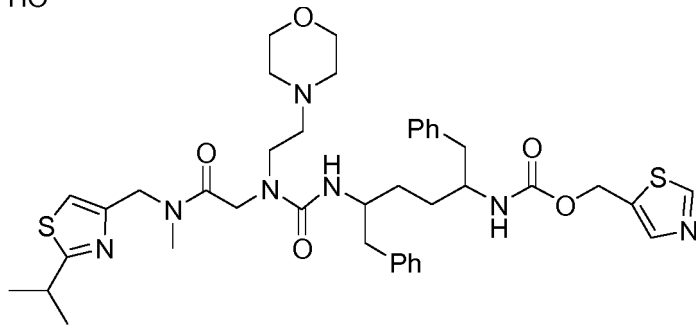
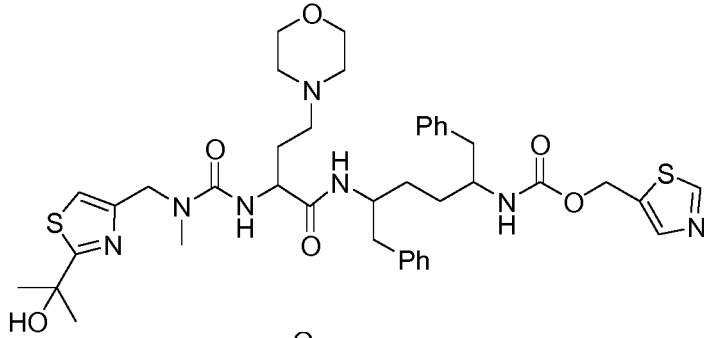
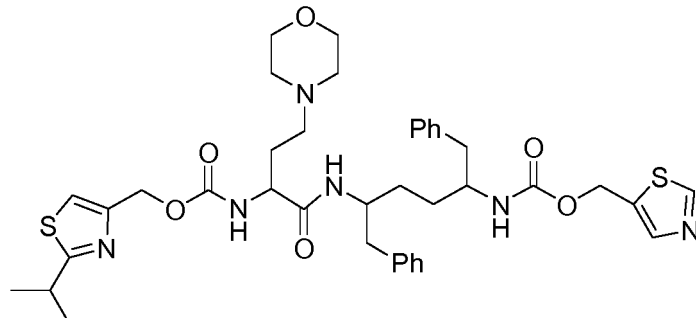
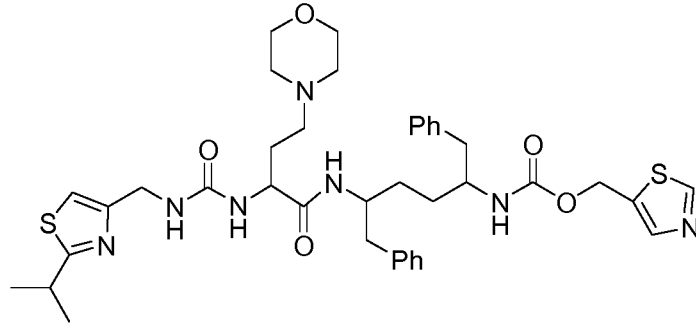
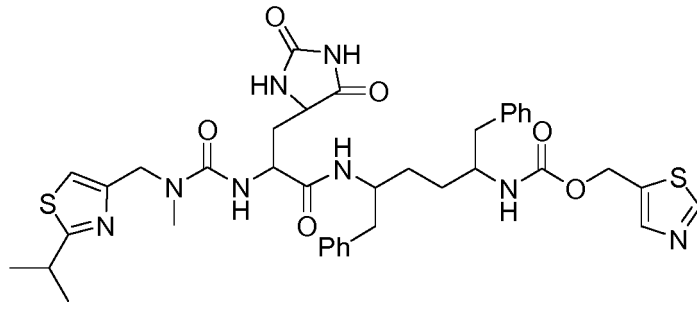




ES 2 602 784 T3

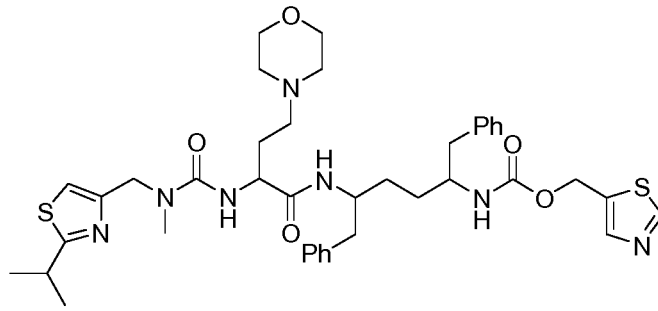






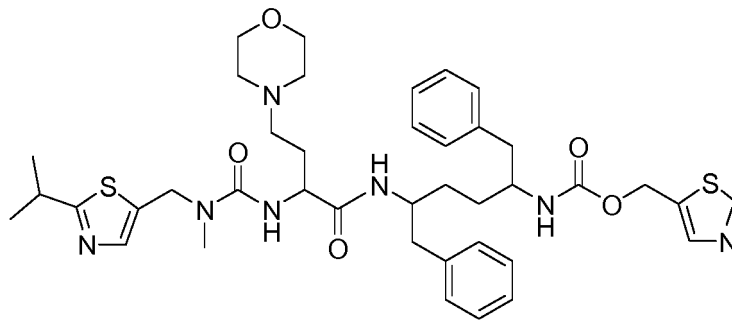
5

10



15

20

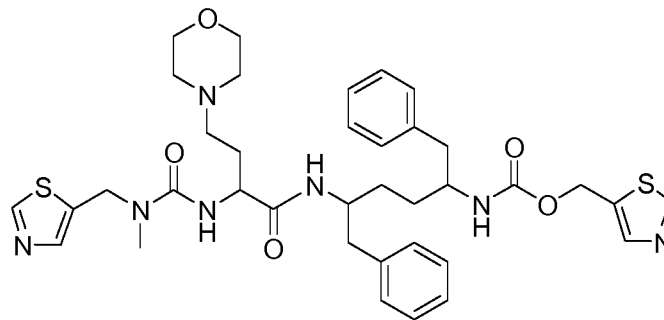


25

y

30

35

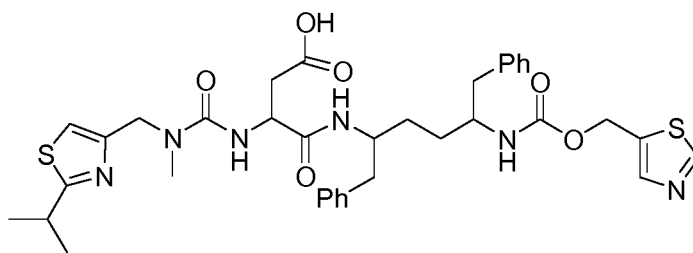


40

[0065] Los compuestos de la fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

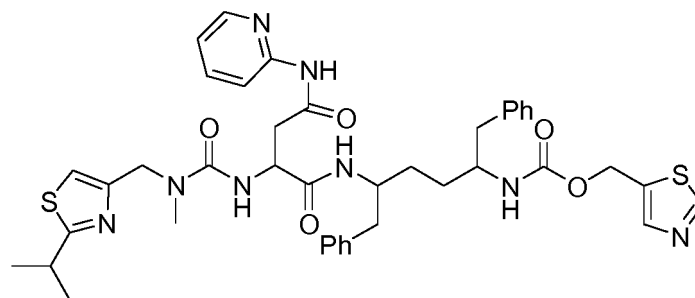
45

50



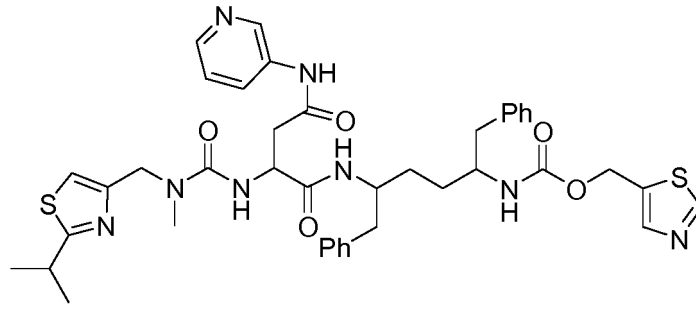
55

60



65

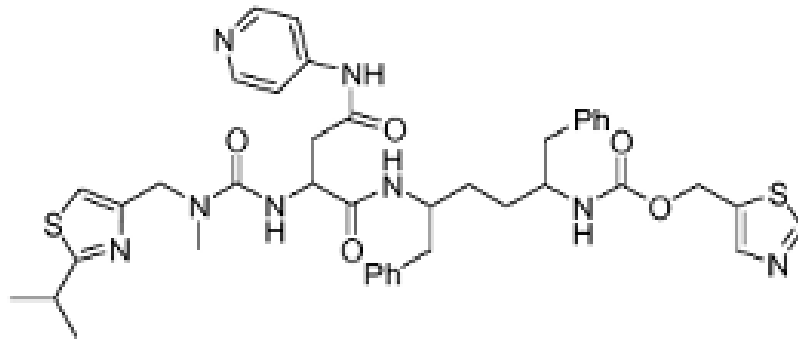
5



10

15

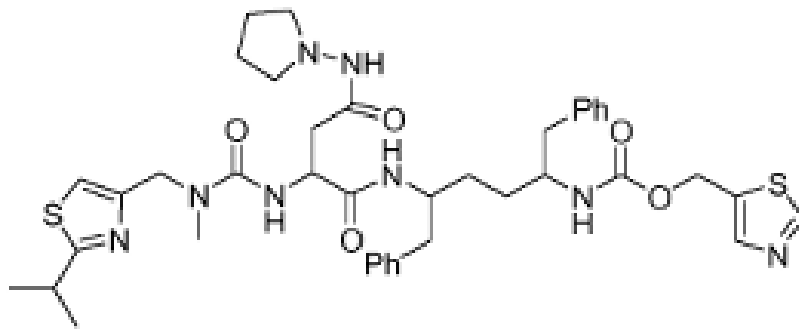
20



25

30

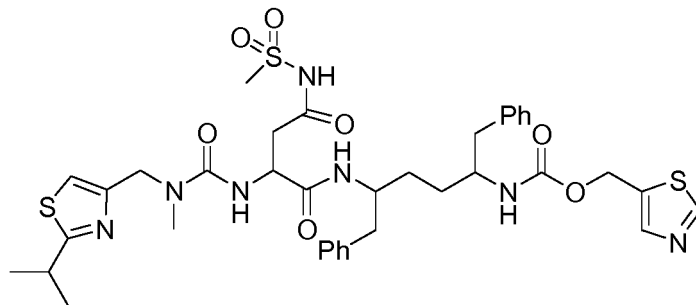
35



40

45 y

50



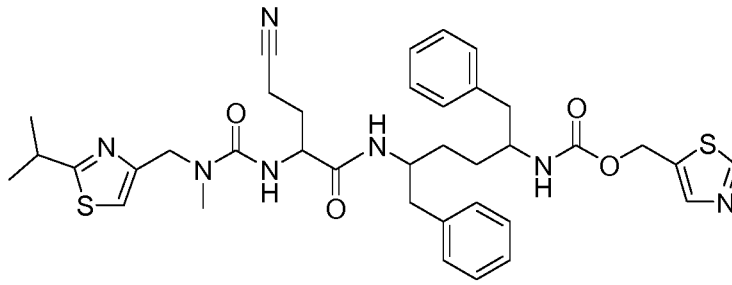
55

[0066] Los compuestos de la fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

60

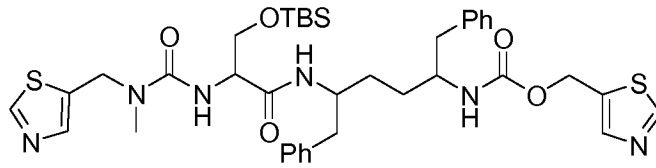
65

5



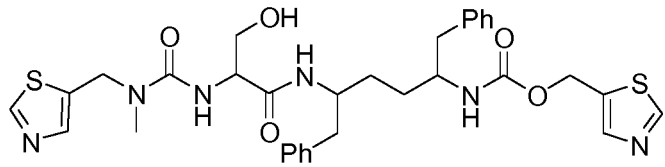
10

15



20

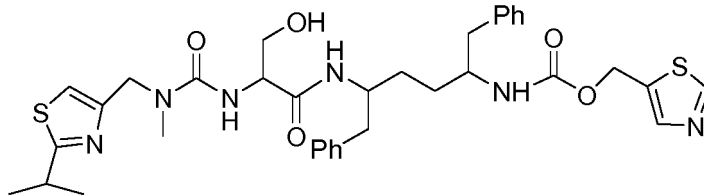
25



30

y

35

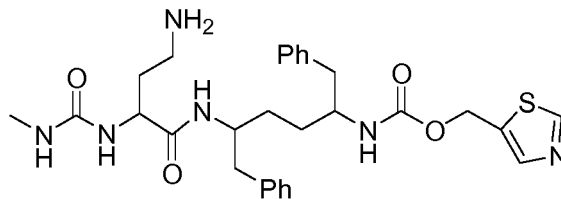


40

[0067]

Los compuestos de la fórmula IV pueden tener las siguientes estructuras:

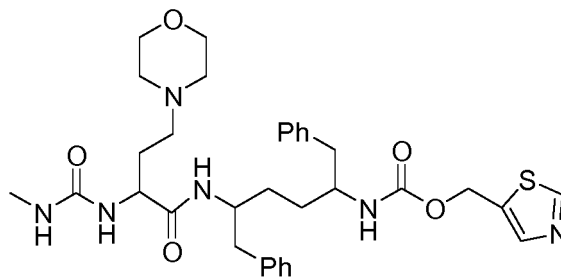
45



50

y

55



60

65

[0068] En otro contexto, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria contra P450 a un nivel igual o mejor que la actividad inhibitoria de un compuesto representado por un IC_{50} menor de 2000 nM, lmenor de 1500 nM, menor de 1000 nM, menor de 900 nM, menor de 800 nM, menor de 700 nM, menor de 650

nM, menor de 600 nM, menor de 550 nM, menor de 500 nM, menor de 400 nM, menor de 350 nM, menor de 300 nM, menor de 250 nM, menor de 200 nM, menor de 100 nM o menor de 50 nM.

5 **[0069]** En otro contexto, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria contra una isoenzima del P450, p.ej., 3A en un rango representado por un IC₅₀ desde aproximadamente 2000 nM a 200 nM, desde aproximadamente 1000 nM a 100 nM, desde aproximadamente 900 nM a 200 nM, desde aproximadamente 800 nM a 300 nM, desde aproximadamente 700 nM a 200 nM, desde aproximadamente 600 nM a 200 nM, desde aproximadamente 500 nM a 200 nM, desde aproximadamente 700 nM a 300 nM, desde aproximadamente 600 nM a 300 nM, desde aproximadamente 700 nM a 400 nM, desde aproximadamente 600 nM a 400 nM, desde aproximadamente 400 nM a 100 nM, desde aproximadamente 300 nM a 100 nM, o desde aproximadamente 600 nM a 150 nM.

15 **[0070]** En otro contexto, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria contra P450 a un nivel igual o mayor que la actividad inhibitoria de un compuesto representado por un IC₅₀ menor de 2000 nM, menor de 1500 nM, menor de 1000 nM, menor de 900 nM, menor de 800 nM, menor de 700 nM, menor de 650 nM, menor de 600 nM, menor de 550 nM, menor de 500 nM, menor de 400 nM, menor de 350 nM, menor de 300 nM, menor de 250 nM, menor de 200 nM, menor de 100 nM o menor de 50 nM, en tanto tal compuesto tampoco exhiba sustancialmente actividades biológicas distintas a las de su actividad inhibitoria contra P450. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad reducida o no significativa de inhibición de la proteasa, incluyendo sin limitación un nivel de inhibición de la proteasa representado por HIV EC₅₀ mayor de 1000 nM, mayor de 900 nM, mayor de 800 nM, mayor de 700 nM, mayor de 600 nM, mayor de 500 nM, mayor de 400 nM, mayor de 300 nM, mayor de 200 nM, mayor de 100 nM, mayor de 50 nM, mayor de 40 nM, mayor de 30 nM, mayor de 20 nM, mayor de 10 nM, mayor de 5 nM o mayor de 1 nM.

25 **[0071]** En otro contexto, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria específicamente contra una o más isoenzimas del P450 incluyendo sin limitación 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, y 3A4, 5, 7, etc.

30 **[0072]** En otro contexto, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria contra una isoenzima del P450 que está implicada en la metabolización de los antivirales, p.ej., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, etc.

35 **[0073]** En otro contexto, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria específicamente contra una o más isoenzimas del P450 pero no contra las otras. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria específicamente contra la P450 3A, pero una actividad inhibitoria reducida, inconsistente o mínima contra otra isoenzima del P450, p.ej., P450 2C9.

Formulaciones Farmacéuticas

40 **[0074]** Los compuestos de esta invención están formulados con los portadores y excipientes convencionales, los cuales se seleccionarán de acuerdo con la práctica común. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes, etc. Las formulaciones acuosas se preparan estériles, y cuando la intención es la administración por una vía distinta a la oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones opcionalmente contendrán excipientes tales como los descritos en el Manual de Excipientes Farmacéuticos (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquicelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico, etc. El pH de las formulaciones está entre 3 y 11, pero comúnmente está entre 7 y 10.

50 **[0075]** Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, para uso veterinario y en humanos, comprenden al menos un ingrediente activo, p.ej., un compuesto de la presente invención, junto con uno o más portadores aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor.

55 **[0076]** Las formulaciones incluyen las que son idóneas para las rutas de administración precedentes. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en el formato de dosis unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Tales métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y entonces, si es necesario, conformar el producto.

65 **[0077]** Las formulaciones de la presente invención idóneas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, cachets o tabletas conteniendo cada una una cantidad predeterminada

del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o 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 ingrediente activo también puede administrarse como bolus, crema o pasta.

5 **[0078]** Una tableta se hace por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina idónea el ingrediente activo en un formato de flujo libre como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservante, agente activo de superficie o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden hacerse moldeando en una máquina idónea una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden opcionalmente estar cubiertas o tener muescas y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada de ingrediente activo.

15 **[0079]** Para la administración en el ojo u otros tejidos externos, p.ej., boca y piel, las formulaciones preferiblemente se aplican como ungüento tópico o crema que contiene el ingrediente activo en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p (incluyendo los ingredientes activos en un rango entre 0.1 y 20% en incrementos de 0.1% p/p tales como 0.6% p/p, 0.7% p/p, etc.), preferiblemente 0.2 a 15% p/p y más preferiblemente 0.5 a 10% p/p. Cuando se formula en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de ungüento parafinado o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de aceite en agua.

20 **[0080]** Si se desea, la fase acuosa de la crema base puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propano glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietileno glicol (incluyendo PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que aumenta la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales aumentadores de penetración dérmica incluyen el dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

25 **[0081]** La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos en una forma conocida. Aunque la fase pueden comprender simplemente un emulsificante (conocido también como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferiblemente, un emulsificante hidrofílico se incluye junto con un emulsificante lipofílico que actúa como estabilizante. También es preferible incluir un aceite y una grasa. Juntos, los emulsificantes con o sin estabilizantes conforman la llamada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite o la grasa conforman el llamado ungüento emulsificante base el cual forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones en crema.

30 **[0082]** Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión idóneos para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, gliceril monostearato y lauril sulfato de sodio.

35 **[0083]** La elección de los aceites o grasas idóneos para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no grasoso, que no manche y que sea lavable con consistencia idónea para evitar su fuga de los tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteril de cadena lisa o ramificada, alquil mono o dibásicos tales como di-isoadipato, isocetil estearato, propileno glicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato isopropílico, decil oleato, palmitato isopropílico, butil estearato, 2-etilhexil palmitato o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los últimos tres los ésteres preferidos. Éstos pueden usarse solos o combinados dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos con un alto punto de fusión como parafina suave blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

40 **[0084]** Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma idónea para el método pretendido de administración. Cuando se usan por vía oral pueden prepararse por ejemplo, tabletas, trozos, recuadros, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido por el experto en la materia de la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo endulzantes, saborizantes, colorantes y preservantes, para proporcionar una preparación palatable. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que sea idóneo para la manufactura de las tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio o sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, como almidón de maíz, o ácido alginico; agentes vinculantes como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser descubiertas o pueden estar cubiertas por técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y así

proporcionar una acción sostenida por un largo período. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante de tiempo como gliceril monoestearato o gliceril distearato solo o con una cera.

5 **[0085]** Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o kaolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

10 **[0086]** Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes idóneos para la manufactura de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátido natural (p.ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido alquilen con un ácido graso (p.ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático e cadena larga (p.ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido hexitol (p.ej., polioxietilen sorbitan monooleato). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservantes tales como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más colorantes, uno o más saborizantes y uno o más endulzantes, como sucrosa o sacarina.

20 **[0087]** Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, como aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente engrosante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden agregarse endulzantes, como los descritos aquí, y saborizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden preservarse con la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

30 **[0088]** Los polvos dispersibles y gránulos de la invención idóneos para la preparación de una suspensión acuosa con la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más preservantes. Los agentes dispersantes o humectantes idóneos y los agentes de suspensión se ejemplifican con los descritos antes. También puede haber excipientes adicionales, por ejemplo endulzantes, saborizantes y colorantes.

35 **[0089]** Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de araquis, un aceite mineral como parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los emulsificantes idóneos incluyen gomas naturales, como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidos naturales como lecitina de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos hexitol, como el sorbitan monooleato y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como polioxietilen sorbitan monooleato. La emulsión también puede contener endulzantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con endulzantes, tales como glicerol, sorbitol o sucrosa. Tales formulaciones también puede contener un emoliente, un preservante, un saborizante o un colorante.

45 **[0090]** Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes idóneos que se han mencionado aquí. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o solvente parenteral aceptable no tóxico como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente pueden emplearse aceites fijos estériles como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos. Además, igualmente pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

55 **[0091]** La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosis única variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación modificada para administración oral en humanos puede contener aproximadamente 1 to 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador el cual puede variar de 5 a un 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa para infusión intravenosa puede contener de 3 to 500 mg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda darse la infusión de un volumen idóneo a una tasa de 30 mL/h.

65 **[0092]** Las formulaciones idóneas para la administración en el ojo incluyen gotas oftálmicas donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador idóneo, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, preferiblemente 0.5 a 10%, particularmente 1.5% p/p.

- 5 **[0093]** Las formulaciones idóneas para administración tópica en la boca incluye recuadros que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sucrosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sucrosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido idóneo.
- 10 **[0094]** Las formulaciones para administración rectal pueden estar presentes como un supositorio con una base idónea que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.
- 15 **[0095]** Las formulaciones idóneas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0.1 to 500 mm (incluyendo tamaños de partícula en un rango entre 0.1 to 500 mm en incrementos tales como 0.5 mm, 1 mm, 30 mm, 35 mm, etc.), administrados por inhalación rápida a través de la vía nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones idóneas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones idóneas para administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos hasta aquí usados en el tratamiento o profilaxis de infecciones como las que se describen aquí.
- 20 **[0096]** Las formulaciones idóneas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen además del ingrediente activo portadores tales como los conocidos como apropiados según la técnica.
- 25 **[0097]** Las formulaciones idóneas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas las cuales pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes en suspensión y agentes espesantes.
- 30 **[0098]** Las formulaciones se presentan en contenedores de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (deshidratada por congelación) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones extemporáneas de inyección y suspensiones se preparan a partir de los polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo previamente descrito. Las formulaciones preferidas de unidad de dosificación son las que contienen una dosis diaria o subdosis de unidad diaria, como las descritas antes, o una fracción apropiada, del ingrediente activo.
- 35 **[0099]** Debe comprenderse que además de los ingredientes suministrados por la presente invención las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplos los idóneos para la administración oral pueden incluir saborizantes.
- 40 **[0100]** La invención proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo, p.ej., un compuesto de la presente invención junto con un portador veterinario.
- 45 **[0101]** Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o cualquier otra vía deseada.
- 50 **[0102]** Los compuestos de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la invención también proporcionó composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formuladas para liberación sostenida o controlada.
- 55 **[0103]** La dosis efectiva de un ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición tratada, toxicidad, si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis menores) o contra una enfermedad o condición activa, el método de administración y la formulación farmacéutica, y será determinada por el clínico usando estudios convencionales de escalación de dosis. Puede esperarse que la dosis efectiva esté entre 0.0001 y 100 mg/kg de peso corporal por día. Típicamente, de 0.01 a casi 10 mg/kg de peso corporal por día. Más típicamente, de 0.01 a casi 5 mg/kg de peso corporal por día. Más típicamente, de 0.05 a casi 0.5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, el candidato a dosis diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal estará entre 1 mg a 1000 mg o entre 5 mg y 500 mg y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.
- 60 **[0104]** En otro contexto, la presente aplicación muestra composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0105] En otro contexto, la presente aplicación muestra composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 **[0106]** De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que sea accesible al metabolismo oxidativo por las enzimas de citocromo P450, especialmente la monooxigenasa del citocromo P450, p.ej., 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 10 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

[0107] En otro ejemplo, el agente terapéutico usando en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier antiviral, p.ej., anti-VIH, anti-VHC, etc., antibacterial, antimicótico, inmunomodulador, p.ej., 15 inmunosupresor, antineoplásico, quimioterápico, agentes útiles para tratar condiciones cardiovasculares, condiciones neurológicas, etc.

[0108] En otro ejemplo más, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier inhibidor de la bomba de protones, antiepiléptico, AINES, hipoligecemiente oral, 20 angiotensina II, sulfonilurea, bloqueante β , antidepresivo, antipsicótico o anestésico, o una combinación de ellos.

[0109] En otro ejemplo más, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier 1) antibiótico macrólido, p.ej., claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) anti-arrítmico, p.ej., quini- dine=>3-OH, 3) benzodiazepina, p.ej., alprazolam, diazepam=>30H, midazolam, triazolam, 4) 25 inmunomoduladores, p.ej., ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirales HIV, p.ej., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinético, p.ej., cisapride, 7) antihistamínico, p.ej., astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueantes del canal de calcio, p.ej., amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inhibidores de la HMG CoA reductasa, p.ej., atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroide β -OH, p.ej., estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

[0110] En otro ejemplo más, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser alfentanil, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, codeína-N-demetilación, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanil, finasterida, 30 Gleevec, ha- loperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetrón, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, 35 o zolpidem o una combinación de ellos.

[0111] En un contexto, la presente aplicación muestra composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación 40 al menos con un agente terapéutico adicional seleccionado a partir del grupo consistente en compuestos inhibitorios de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos del VHC, inhibidores CCR5 y sus combinaciones, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0112] En otro contexto, la presente aplicación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación 45 con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, breacanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, 50 GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC- 961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovu- dina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV- 210, Racivir (6-FTC), D-d4FC, fosfazide, fozivudina tidoxil, apricitabina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y fosalvu- dina tidoxil (anteriormente HDP 99.0003), tenofovir 55 disoproxil fumarato, adefovir dipivoxil, GS-9131, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetil de ácido cafeico, derivados del éster fenetil del ácido cafeico, tirfostin, derivados de tirfostin, quercetin, derivados del quercetin, S-1360, zintevir (AR-177), L- 870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, 60 sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, immunitin, derivados del benzimidazol derivados del benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de la fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, taxol, taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N- dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonil)(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-me- 65 L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0113] En otro contexto más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, se combina con dos o tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados a partir de las clases de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH. Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados a partir de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden ser seleccionados a partir de diferentes clases de agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención en tales combinaciones ternarias o cuaternarias pueden incluir cualquiera de los compuestos de Fórmula I mostrados aquí, por ejemplo, compuestos de Fórmula IIA-D o Fórmula IV. En un contexto particular, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula IV o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, combinado con dos o tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados a partir de las clases de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH. En un contexto aún más particular, la composición farmacéutica de la presente invención comprende el Ejemplo P, S o X, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, combinado con dos o tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados a partir de las clases de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH. Por ejemplo, tales combinaciones pueden comprender Ejemplo P, S o X, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable en combinación con dos o tres agentes terapéuticos adicionales seleccionado a partir del grupo consistente en tenofovir disoproxil fumarato, GS-9131, emtricitabina, elvitegravir, efavirenz, atazanavir, darunavir, raltegravir y rilpivirina (o sales, solventes y/o ésteres farmacéuticamente aceptables).

[0114] Los contextos específicos de combinaciones ternarias comprenden, por ejemplo, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina, Ejemplo P/GS-9131/emtricitabina, Ejemplo P/GS-9131/elvitegravir, Ejemplo P/GS-9131/efavirenz, Ejemplo P/GS-9131/atazanavir, Ejemplo P/GS-9131/darunavir, Ejemplo P/GS-9131/raltegravir, Ejemplo P/GS-9131/rilpivirina, Ejemplo P/emtricitabina/elvitegravir, Ejemplo P/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo P/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo P/emtricitabina/darunavir, Ejemplo P/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo P/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo P/elvitegravir/efavirenz, Ejemplo P/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo P/elvitegravir/darunavir, Ejemplo P/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo P/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo P/efavirenz/atazanavir, Ejemplo P/efavirenz/darunavir, Ejemplo P/efavirenz/raltegravir, Ejemplo P/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo P/atazanavir/darunavir, Ejemplo P/atazanavir/raltegravir, Ejemplo P/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo P/darunavir/raltegravir, Ejemplo P/darunavir/rilpivirina, Ejemplo P/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina, Ejemplo S/GS-9131/emtricitabina, Ejemplo S/GS-9131/elvitegravir, Ejemplo S/GS-9131/efavirenz, Ejemplo S/GS-9131/atazanavir, Ejemplo S/GS-9131/darunavir, Ejemplo S/GS-9131/raltegravir, Ejemplo S/GS-9131/rilpivirina, Ejemplo S/emtricitabina/elvitegravir, Ejemplo S/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo S/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo S/emtricitabina/darunavir, Ejemplo S/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo S/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo S/elvitegravir/efavirenz, Ejemplo S/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo S/elvitegravir/darunavir, Ejemplo S/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo S/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo S/efavirenz/atazanavir, Ejemplo S/efavirenz/darunavir, Ejemplo S/efavirenz/raltegravir, Ejemplo S/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo S/atazanavir/darunavir, Ejemplo S/atazanavir/raltegravir, Ejemplo S/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo S/darunavir/raltegravir, Ejemplo S/darunavir/rilpivirina, Ejemplo S/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo X/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131, Ejemplo X/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, Ejemplo X/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir, Ejemplo X/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz, Ejemplo X/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir, Ejemplo X/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir, Ejemplo X/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir, Ejemplo X/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina, Ejemplo X/GS-9131/emtricitabina, Ejemplo X/GS-9131/elvitegravir, Ejemplo X/GS-9131/efavirenz, Ejemplo X/GS-9131/atazanavir, Ejemplo X/GS-9131/darunavir, Ejemplo X/GS-9131/raltegravir, Ejemplo X/GS-9131/rilpivirina, Ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir, Ejemplo X/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo X/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo X/emtricitabina/darunavir, Ejemplo X/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo X/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo X/elvitegravir/efavirenz, Ejemplo X/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo X/elvitegravir/darunavir, Ejemplo X/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo X/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo X/efavirenz/atazanavir, Ejemplo X/efavirenz/darunavir, Ejemplo X/efavirenz/raltegravir, Ejemplo X/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo X/atazanavir/darunavir, Ejemplo X/atazanavir/raltegravir, Ejemplo X/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo

X/darunavir/raltegravir, Ejemplo X/darunavir/rilpivirina, y Ejemplo X/raltegravir/rilpivirina (incluyendo sales, solventes y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores).

[0115] Contextos específicos de combinaciones cuaternarias comprenden, por ejemplo, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/emtricitabina, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/elvitegravir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/efavirenz, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/atazanavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/darunavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/raltegravir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/rilpivirina, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/efavirenz, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/darunavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/atazanavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/darunavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/raltegravir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/darunavir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/raltegravir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/raltegravir, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/rilpivirina, Ejemplo P/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir, Ejemplo P/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir, Ejemplo P/GS-9131/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo P/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo P/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Ejemplo P/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo P/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo P/GS-9131/elvitegravir/efavirenz, Ejemplo P/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo P/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Ejemplo P/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo P/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo P/GS-9131/efavirenz/atazanavir, Ejemplo P/GS-9131/efavirenz/darunavir, Ejemplo P/GS-9131/efavirenz/raltegravir, Ejemplo P/GS-9131/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo P/GS-9131/atazanavir/darunavir, Ejemplo P/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Ejemplo P/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo P/GS-9131/darunavir/raltegravir, Ejemplo P/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Ejemplo P/emtricitabina/elvitegravir/efavirenz, Ejemplo P/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo P/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, Ejemplo P/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo P/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo P/emtricitabina/efavirenz/atazanavir, Ejemplo P/emtricitabina/efavirenz/darunavir, Ejemplo P/emtricitabina/efavirenz/raltegravir, Ejemplo P/emtricitabina/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo P/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Ejemplo P/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Ejemplo P/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Ejemplo P/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Ejemplo P/elvitegravir/efavirenz/atazanavir, Ejemplo P/elvitegravir/efavirenz/darunavir, Ejemplo P/elvitegravir/efavirenz/raltegravir, Ejemplo P/elvitegravir/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo P/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Ejemplo P/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Ejemplo P/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo P/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Ejemplo P/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Ejemplo P/efavirenz/atazanavir/darunavir, Ejemplo P/efavirenz/atazanavir/raltegravir, Ejemplo P/efavirenz/darunavir/raltegravir, Ejemplo P/efavirenz/darunavir/rilpivirina, Ejemplo P/efavirenz/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo P/atazanavir/darunavir/raltegravir, Ejemplo P/atazanavir/darunavir/rilpivirina, Ejemplo P/darunavir/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/emtricitabina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/elvitegravir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/efavirenz, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/atazanavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/darunavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/raltegravir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/rilpivirina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/efavirenz, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/darunavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/atazanavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/darunavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/raltegravir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/darunavir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/raltegravir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/raltegravir, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/rilpivirina, Ejemplo S/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo S/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir, Ejemplo S/GS-9131/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo S/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo S/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Ejemplo S/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo S/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo S/GS-9131/elvitegravir/efavirenz, Ejemplo S/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo S/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Ejemplo S/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo S/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina,

9131/elvitegravir/raltegravir, Ejemplo **S**/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Ejemplo **S**/GS-9131/efavirenz/atazanavir, Ejemplo **S**/GS-9131/efavirenz/darunavir, Ejemplo **S**/GS-9131/efavirenz/raltegravir, Ejemplo **S**/GS-9131/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo **S**/GS-9131/atazanavir/darunavir, Ejemplo **S**/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Ejemplo **S**/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo **S**/GS-9131/darunavir/raltegravir, Ejemplo **S**/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Ejemplo **S**/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo **S**/emtricitabina/elvitegravir/efavirenz, Ejemplo **S**/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Ejemplo **S**/emtricitabina/efavirenz/atazanavir, Ejemplo **S**/emtricitabina/efavirenz/raltegravir, Ejemplo **S**/emtricitabina/efavirenz/darunavir, Ejemplo **S**/emtricitabina/efavirenz/raltegravir, Ejemplo **S**/emtricitabina/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo **S**/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Ejemplo **S**/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Ejemplo **S**/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo **S**/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Ejemplo **S**/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Ejemplo **S**/emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo **S**/elvitegravir/efavirenz/atazanavir, Ejemplo **S**/elvitegravir/efavirenz/darunavir, Ejemplo **S**/elvitegravir/efavirenz/raltegravir, Ejemplo **S**/elvitegravir/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo **S**/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Ejemplo **S**/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Ejemplo **S**/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo **S**/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Ejemplo **S**/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Ejemplo **S**/efavirenz/atazanavir/darunavir, Ejemplo **S**/efavirenz/atazanavir/raltegravir, Ejemplo **S**/efavirenz/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo **S**/efavirenz/darunavir/raltegravir, Ejemplo **S**/efavirenz/darunavir/rilpivirina, Ejemplo **S**/efavirenz/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo **S**/atazanavir/darunavir/raltegravir, Ejemplo **S**/atazanavir/darunavir/rilpivirina, Ejemplo **S**/darunavir/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/emtricitabina, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/elvitegravir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/efavirenz, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/atazanavir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/darunavir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/raltegravir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/rilpivirina, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/atazanavir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/darunavir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/raltegravir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/darunavir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/raltegravir, Ejemplo **X**/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo **X**/GS-9131/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo **X**/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Ejemplo **X**/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Ejemplo **X**/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, Ejemplo **X**/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, Ejemplo **X**/GS-9131/efavirenz/atazanavir, Ejemplo **X**/GS-9131/efavirenz/darunavir, Ejemplo **X**/GS-9131/efavirenz/raltegravir, Ejemplo **X**/GS-9131/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo **X**/GS-9131/atazanavir/darunavir, Ejemplo **X**/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Ejemplo **X**/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo **X**/GS-9131/darunavir/raltegravir, Ejemplo **X**/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Ejemplo **X**/emtricitabina/efavirenz, Ejemplo **X**/emtricitabina/efavirenz/atazanavir, Ejemplo **X**/emtricitabina/efavirenz/darunavir, Ejemplo **X**/emtricitabina/efavirenz/raltegravir, Ejemplo **X**/emtricitabina/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo **X**/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Ejemplo **X**/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Ejemplo **X**/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Ejemplo **X**/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Ejemplo **X**/emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo **X**/elvitegravir/efavirenz/atazanavir, Ejemplo **X**/elvitegravir/efavirenz/darunavir, Ejemplo **X**/elvitegravir/efavirenz/raltegravir, Ejemplo **X**/elvitegravir/efavirenz/rilpivirina, Ejemplo **X**/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Ejemplo **X**/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Ejemplo **X**/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo **X**/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Ejemplo **X**/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Ejemplo **X**/efavirenz/atazanavir/darunavir, Ejemplo **X**/efavirenz/atazanavir/raltegravir, Ejemplo **X**/efavirenz/atazanavir/rilpivirina, Ejemplo **X**/efavirenz/darunavir/raltegravir, Ejemplo **X**/efavirenz/darunavir/rilpivirina, Ejemplo **X**/efavirenz/raltegravir/rilpivirina, Ejemplo **X**/atazanavir/darunavir/raltegravir, Ejemplo **X**/atazanavir/darunavir/rilpivirina y Ejemplo **X**/darunavir/raltegravir/rilpivirina (Incluyendo sales, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores).

[0116] En otro contexto más, la presente aplicación proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

65

a) Una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente o éster farmacéuticamente aceptable; y

5 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado a partir del grupo consistente en compuestos inhibitorios de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la glucosidasa alfa-1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleosídicos del VHC y otros medicamentos para tratar el VHC y sus combinaciones.

Rutas de administración

15 **[0117]** Uno o más compuestos de la invención (referidos aquí como los ingredientes activos) se administran por cualquier ruta apropiada para la condición a ser tratada. Las rutas idóneas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), etc. Se apreciará que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son oralmente biodisponibles y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación

20 **[0118]** En un contexto, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, p.ej., para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450. En otro contexto, los compuestos de la presente invención se usan en combinación con otros ingredientes o agentes terapéuticos activos. Preferiblemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos activos son metabolizados o accesibles a metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450, p.ej., enzimas monooxigenasa como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

30 **[0119]** Las combinaciones de los compuestos de la presente invención se seleccionan según la condición a ser tratada, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (p.ej., VIH o VHC), las composiciones de la invención se combinan con antiinfecciosos (como los descritos aquí).

35 **[0120]** En otro contexto, los ejemplos no limitantes de las combinaciones idóneas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más antivirales, p.ej., anti-VIH, anti-VHC, etc., antibacteriales, antimicóticos, inmunomodulares, p.ej., inmunosupresores, antineoplásicos, quimioterápicos, agentes útiles para tratar condiciones cardiovasculares, condiciones neurológicas, etc.

40 **[0121]** En otro contexto, ejemplos no limitantes de combinaciones idóneas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de la bomba de protones, antiepilépticos, AINES, hipoglucemiantes orales, angiotensina II, sulfonilureas, bloqueantes β , antidepresivos, antipsicóticos o anestésicos, o sus combinaciones.

45 **[0122]** En otro contexto más, ejemplos no limitantes de combinaciones idóneas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más 1) antibióticos macrólidos, p.ej., claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmicos, p.ej., quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, p.ej., alprazolam, diazepam=>3OH, midazolán, triazolán, 4) inmunomoduladores, p.ej., ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirales VIH, p.ej., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, p.ej., cisapride, 7) antihistamínicos, p.ej., astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueantes del canal de calcio, p.ej., amlodipina, diltiacén, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inhibidores de la HMG CoA reductasa, p.ej., atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroide 6 beta-OH, p.ej., estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

50 **[0123]** En otro contexto más, ejemplos no limitantes de combinaciones idóneas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo consistente en alfentanil, aprepitant, aripiprazol, bupiriona, cafergot, cafeína=>TMU, cilostazol, cocaína, codeína- N-demetilación, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanil, finasterida, Gleevec, haloperidol, irinotecán, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetrón, pimocida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon y zolpidem o una combinación de ellos.

60 **[0124]** En otro contexto más, ejemplos no limitantes de combinaciones idóneas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos inhibitorios de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores del CCR5, y otros medicamentos para

tratar el VIHm interferones, análogos de la ribavirina, VHC, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la glucosidasa alfa-1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleosídicos o nucleosídicos del VHC, inhibidores no nucleosídicos del VHC y otros medicamentos para tratar el VHC.

5 **[0125]** Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo consistente en 1) amprenavir, atazanavir. Fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374, PPL-100, DG35, y AG 1859, 2) un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, p.ej., capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirena), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, y RDEA806, 3) un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, e.g., zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alo- vudina, MIV-210, racivir (6-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfacida, fozivudina tidoxil, apricitabina (AVX754), GS- 7340, KP-1461, y fosalvudina tidoxil (antes HDP 99.0003), 4) un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, p.ej., tenofovir disoproxil fumarato y adefovir dipivoxil, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, p.ej., curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeolquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeolquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetil del ácido cafeico, derivados del éster fenetil del ácido cafeico, tirfostin, derivados de tirfostin, quercetin, derivados del quercetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, 6) un inhibidor de la gp41, p.ej., enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, 7) un inhibidor del CXCR4. P.ej., AMD-070, 8) un inhibidor de la entrada, p.ej., SP01A, 9) un inhibidor de la gp120, p.ej., BMS-488043 o BlockAide/CR, 10) un inhibidor de la G6PD y NADH-oxidasa, p.ej., inmunitina, 11) un inhibidor del CCR5, p.ej., aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004, 12) otros medicamentos para tratar el VIH, p.ej., BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, and PA-1050040 (PA-040), 13) un interferón, p.ej., IFN-alfa 2b recombinante pegilado, IFN-alfa 2a recombinante pegilado, INF-alfa 2b recombinante, INF-alfa 2a recombinante, IFN alfa de consenso (infergen), ferón), reaferón, intermax alfa, IFN beta recombinante, infergen + actinmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Albuferón, Rebif, interferón alfa oral, IFN alfa-2b, AVI-005, PEG-Infergen e IFN-beta pegilado, 14) un análogo de ribavirina, p.ej., rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), 15) un inhibidor de la polimerasa Ns5b, p.ej., NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, y GSK625433, 16) un inhibidor de la proteasa NS3, p.ej., SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191, 17) un inhibidor de la alfa-1 glucosidasa, p.ej., MX-3253 (celgosivir), UT-231B, 18) hepatoprotectores, p.ej., IDN-6556, ME 3738, LB-84451, y MitoQ, 19) un inhibidor no nucleosídico del VHC, p.ej., derivados del benzimidazol, derivados de la benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de la fenilalanina, A-831, GS-9190 y A-689; y 20) otros medicamentos para tratar el VHC, p.ej., zadaxin, nitaxozanida (aline), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida y VX-497 (merimepodib).

45 **[0126]** También se contempla que los compuestos de la presente invención puedan usarse con otro agente o ingrediente terapéutico activo apreciablemente metabolizado por las enzimas monooxigenasa del citocromo P450, p.ej., monooxigenasa 3A del citocromo P450, reduciendo así la cantidad o tasa a la cual el otro agente o ingrediente terapéutico activo se metaboliza, donde la farmacocinética del otro agente o ingrediente terapéutico activo mejora. Tales mejoras pueden incluir elevar los niveles plasmáticos en sangre del otro agente o ingrediente terapéutico o mantener un nivel plasmático sanguíneo terapéuticamente más efectivo del otro agente o ingrediente terapéutico activo -comparado con los niveles plasmáticos en sangre del otro agente o ingrediente terapéutico sin el compuesto de la presente invención.

55 **[0127]** También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos en una forma de dosis unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

60 **[0128]** La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos, de forma que las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos estén presentes en el cuerpo del paciente.

65 **[0129]** La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención a los segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede administrarse primero, seguidos a los segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o

más agentes terapéuticos activos. Alternativamente, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos puede administrarse primero, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención a los segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguido, luego de un período de horas (p.ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos primero, seguido, luego de un período de horas (p.ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

[0130] La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto alcanzado cuando los ingredientes activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos de los resultados por usar los compuestos por separado. Puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) coformulados y administrados o administrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) administrados de forma alterna o paralela como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se administran de forma alterna, puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran secuencialmente, p.ej., en tabletas, pastillas o cápsulas separadas, o por diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia alterna, se administra secuencialmente una dosis efectiva de cada ingrediente activo, es decir, serialmente, mientras que en la terapia combinada, las dosis efectivas de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

[0131] Se muestra un método para mejorar la farmacocinética de un medicamento que es metabolizado por la monoxigenasa del citocromo P450, comprendiendo administrar a un paciente tratado con el medicamento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable.

[0132] Se muestra un método para mejorar la farmacocinética de un medicamento que es metabolizado por la monoxigenasa del citocromo P450, comprendiendo administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende dicho medicamento y un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable.

[0133] Se muestra un método para mejorar la farmacocinética de un medicamento que es metabolizado por la monoxigenasa 3A del citocromo P450, comprendiendo administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable.

[0134] Se muestra un método para mejorar la farmacocinética de un medicamento que es metabolizado por la monoxigenasa del citocromo P450, comprendiendo administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable.

[0135] Se muestra un método para mejorar la farmacocinética de un medicamento que es metabolizado por la monoxigenasa del citocromo P450, comprendiendo administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende dicho medicamento y un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable.

[0136] Se muestra un método para aumentar los niveles plasmáticos en sangre de un medicamento que es metabolizado por la monoxigenasa 3A del citocromo P450, comprendiendo administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente o éster farmacéuticamente aceptable.

[0137] Se muestra un método para aumentar los niveles plasmáticos en sangre que es metabolizado por la monoxigenasa del citocromo P450, comprendiendo administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, y donde la cantidad del compuesto de la presente invención administrada es efectiva para inhibir la monoxigenasa del citocromo P450.

[0138] Se muestra un método para inhibir la monoxigenasa del citocromo P450 en un paciente, comprendiendo administrar a un paciente que la necesita una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, efectiva para inhibir la monoxigenasa del citocromo P450.

[0139] Se muestra un método para inhibir la monoxigenasa 3A en un paciente que comprende administrar en un paciente que lo necesita una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, efectiva para inhibir la monoxigenasa 3A del citocromo P450.

[0140] Se muestra un método para inhibir la monoxigenasa del citocromo P450 comprendiendo contactar la monoxigenasa del citocromo P450 con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, efectiva para inhibir la monoxigenasa del citocromo P450.

[0141] Se muestra un método para inhibir la monooxigenasa 3A del citocromo P450 comprendiendo contactar la monooxigenasa 3A del citocromo P450 con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, efectiva para inhibir la monooxigenasa 3A del citocromo P450.

[0142] Se muestra un método para tratar una infección por el VIH que comprende administrar a un paciente que la necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster, combinado con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados a partir del grupo consistente en compuestos inhibitorios de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores del CCR5.

[0143] Se muestra un método para tratar una infección por el VIH que comprende administrar a un paciente que la necesita terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados a partir del grupo consistente en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC- 961, MIV-150, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV- 210, Racivir (6-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazide, fozivudina tidoxil, apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxil (anteriormente HDP 99.0003), tenofovir disoproxil fumarato, adefovir dipivoxil, GS-9131, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetil de ácido cafeico, derivados del éster fenetil del ácido cafeico, tirfostin, derivados de tirfostin, quercetin, derivados del quercetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, inmunitin, derivados del benzimidazol e inhibidor de la NADH-oxidasa, inmunitina, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, and PA-1050040 (PA-040).

[0144] Se muestra un método para tratar una infección por el VIH que comprende administrar a un paciente que la necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados a partir del grupo consistente en IFN-alfa 2b recombinante pegilado, IFN-alfa 2a recombinante pegilado, IFN-alfa 2b recombinante, IFN-alfa 2a recombinante, IFN alfa de consenso (infergen), ferón, reoferón, intermax alfa, IFN-bet recombinante, infergen + actinmune, IFN-omega con DUROS, locteron, albuferon, rebif, interferon alfa oral, IFN-alfa 2b XL, AVI-005, infergen pegilado e IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, vramidina (taribavirin), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130, (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados del benzimidazol, derivados de la benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de la fenilalanina, A-831, A-689, zadaxin, nitaxozanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida y VX-497 (merimepodib).

[0145] Se muestra el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450 en un paciente.

[0146] Se muestra el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente o éster farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una infección por el VIH.

[0147] Se muestra el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente o éster farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para aumentar los niveles plasmáticos en sangre del medicamento que es metabolizado por la monooxigenasa del citocromo P450.

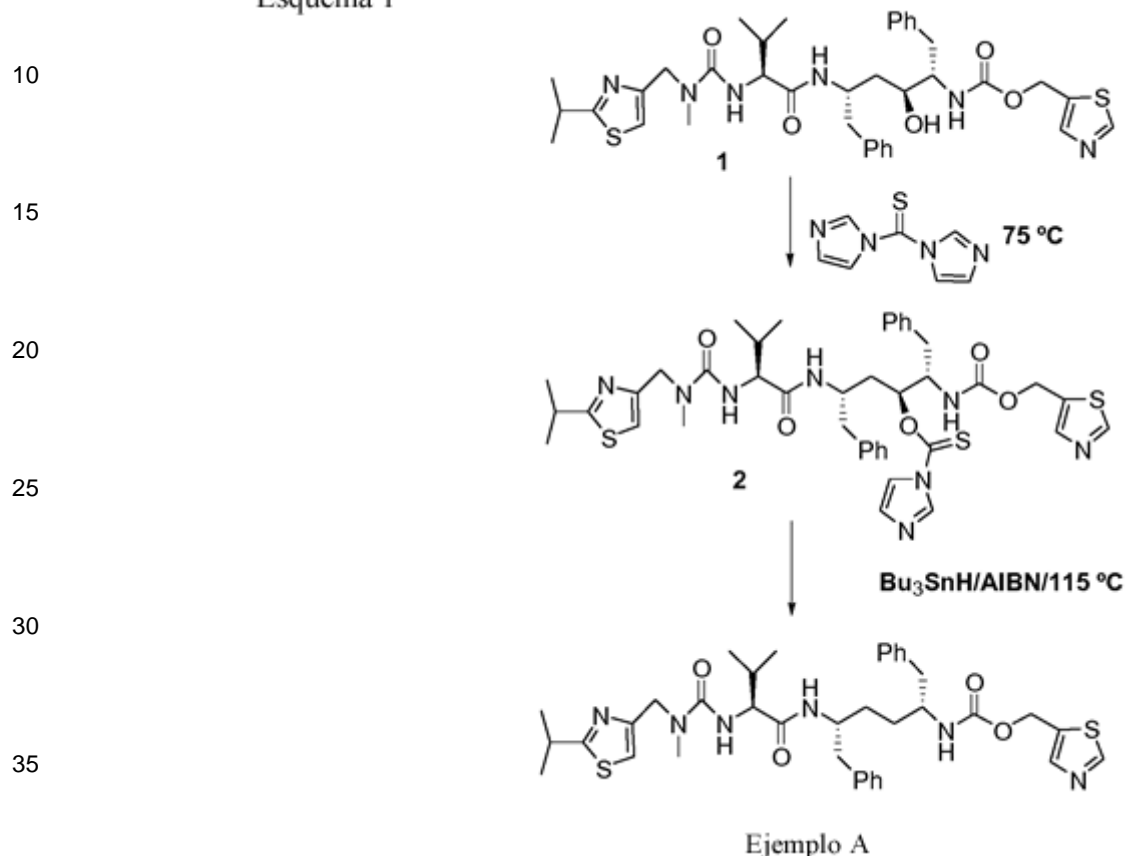
[0148] Se muestra el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvente o éster farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para mejorar la farmacocinética de un medicamento que es metabolizado por la monooxigenasa del citocromo P450.

Ejemplos

[0149] Los compuestos del ejemplo que no caen en el alcance de las afirmaciones anexas se proporcionan solo para referencia. Preparación del Ejemplo A

5 **[0150]**

Esquema 1



40 Compuesto 2

[0151] A una solución del Compuesto 1 (ritonavir) (1.8 g, 2.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se añadió 1,1'-tiocarbonyldiimidazol (890 mg, 5.0 mmol). La mezcla se calentó a 75°C por 6 horas y se enfrió a 25°C. La evaporación bajo presión reducida dio un sólido blanco. La purificación con cromatografía en columna flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: EtOAc) dio el Compuesto 2 (1.6 g). m/z: 831.1 (M+H)⁺.

45

Ejemplo A

[0152] A la solución de reflujo de hidruro de tributiltin (0.78 mL, 2.9 mmol) en tolueno (130 mL) se añadió una solución del Compuesto 2 (1.6 g, 1.9 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (31 mg, 0.19 mmol) en tolueno (30 mL) por 30 minutos. La mezcla se calentó a 115°C por 6 horas y se enfrió a 25°C. El tolueno se retiró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (fase estacionaria; gel de sílice; eluyente: hexano/EtOAc=1/10) dio el Example A (560 mg). m/z: 705.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) □□8.79 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.26-7.05 (10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.28 (1 H, m), 6.03 (1 H, m), 5.27 (1 H, m), 5.23 (2 H, s), 4.45-4.22 (2 H, m), 4.17 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.91 (3 H, s), 2.67 (4 H, m), 2.36 (1 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m), 0.85 (6 H, m).

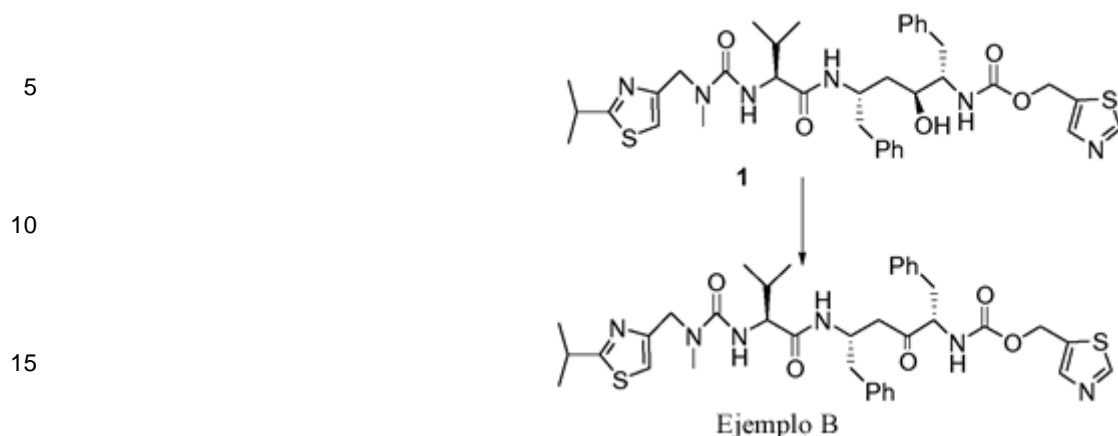
50

55

Preparación de lo ejemplo B

60 **[0153]**

Esquema 2

Ejemplo B

20

25

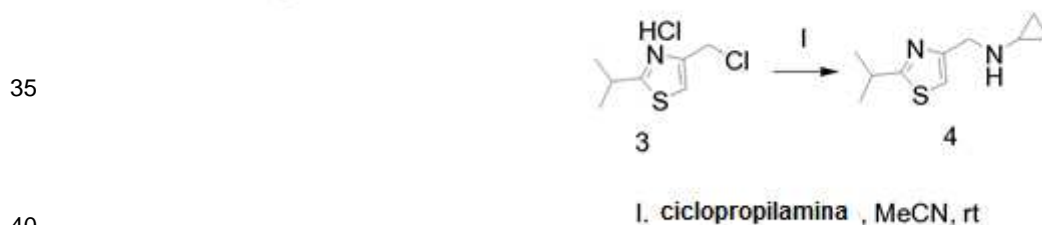
[0154] A una solución del Compuesto **1** (ritonavir) (98 mg, 0.136 mmol) en 1,2-diclorometano (4 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (61 mg, 0.143 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla luego se particionó entre diclorometano y salmuera, la capa de diclorometano se separó, secó y evaporó hasta secar. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 40-80% EtOAc/gradiente de hexano) dio el Ejemplo **B** como un sólido blanco. El Ejemplo **B** fue luego purificado por trituración con MeOH/hexano para dar 83 mg de un sólido blanco. m/z: 719 (M+H)⁺.

Preparación del Ejemplo C

30

[0155]

Esquema 3

Compuesto 3

45

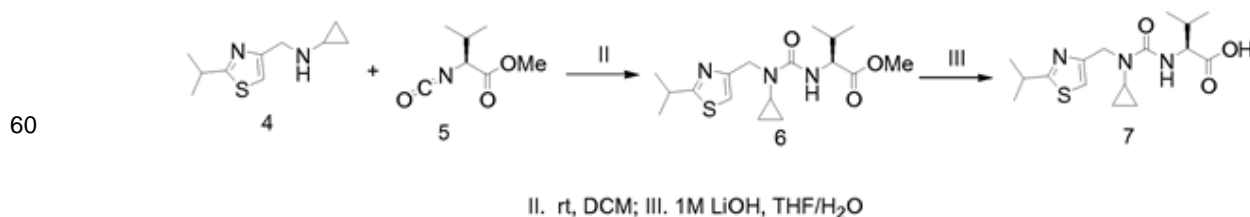
[0156] El Compuesto **3** se preparó de acuerdo con los procedimientos de T. Med. Chem. 1998, 41, 602, incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Compuesto 4

50

[0157] Se cargó un matraz con ciclopropilamina (8.2 mL, 117.8 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió una solución del Compuesto **3** (1 g, 4.71 mmol) en MeCN (8.5 mL) gota a gota en 5 min para producir una solución amarilla clara que se dejó a temperatura ambiente toda la noche. Los volátiles se retiraron *in vacuo*, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (elución por gradiente, 0 a 50% EtOAc/hexano) para lograr 0.65 g (70%) de **4** como un líquido amarillo (LC/MS m/z 197 (M+H)⁺; 218 (M+Na)⁺).

Esquema 4



Compuesto 5

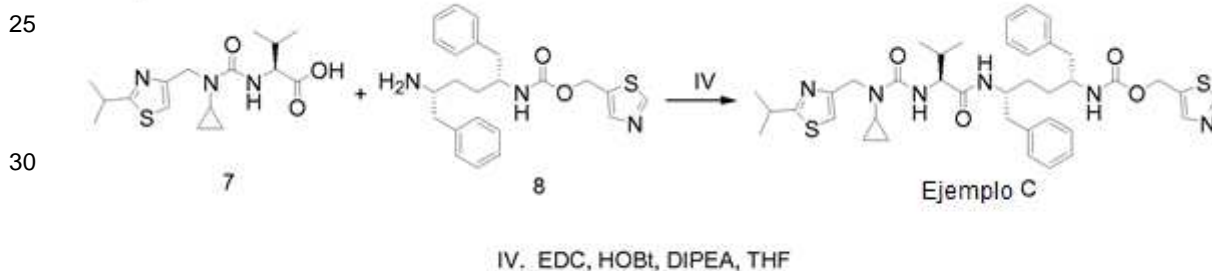
5 [0158] El Compuesto **5** se compró en Aldrich o se preparó alternativamente de acuerdo con los procedimientos de J. Org. Chem. 1994, 59, 1937, incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Compuesto 6

10 [0159] A una solución del Compuesto **4** en DCM (3 mL) a temperatura ambiente se agregó **5** (0.1 mL, 0.695 mmol). La solución clara resultante se dejó a temperatura ambiente por 2 h. El solvente se retiró *in vacuo*, y el residuo fue sometido a cromatografía usando cromatografía en gel de sílice (elución por gradiente, 0 a 50% EtOAc/hexano) para lograr 0.218 g (89%) de **6** (LC/MS *m/z* 354 (M+H)⁺; 729 (2M + Na)⁺) como un cristal incoloro.

Compuesto 7

15 [0160] El compuesto **6** se absorbió en THF (5 mL) a temperatura ambiente, y se agregó LiOH (1 M en H₂O). La mezcla de reacción resultante fue luego agitada vigorosamente por 1.5 h. La mezcla de la reacción se acidificó con 1 M HCl a un pH de 3 (monitorizado usando tiras de pH), La mezcla de la reacción acidificada fue luego extraída varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, se secaron sobre Na⁺SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* para producir 0.20 g (rendimiento cuantitativo) de **7** (LC/MS *m/z* 340 (M+H)⁺) como una película incolora. Esta material se usó sin purificación posterior.

Esquema 5

35

Ejemplo C

40 [0161] Los compuestos **7** (0.034 g, 0.100 mmol) y **8**, (0.034 g, 0.083 mmol) se diluyeron en THF (2 mL) a temperatura ambiente. A la solución resultante se le añadió N,N-disopropilamina (0.022 mL, 0.125 mmol), EDC (0.018 mL, 0.099 mmol) y HOBT (0.013 g, 0.099 mmol). La solución luego se dejó toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se obtuvo en MeCN (0.5 mL) y se pasó a través de un filtro Acrodisc LC13 PVDF (0.45 μm) antes de su purificación por HPLC preparatoria para obtener 0.043 g (71%) del Ejemplo **C** como un sólido blanco esponjoso. (¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.02 (m, 10 H); 6.81 (s, 1H); 5.97 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 5.76 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H); 5.21 (dt, *J* = 7.5, 12.6 Hz, 2H); 5.02, br d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 4.58 (s, 2H); 4.16 (m, 1H); 3.99 (br t, *J* = 6.6 Hz, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.27 (pent, *J* = 6.6 Hz, 1H); 2.85-2.50 (m, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.82 (br s, 2H); 1.60-1.22 (m, 4H); 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); 0.90-0.7 (m, 4H); 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); LC/MS *m/z* 731 (M⁺)).

50

Preparación de los ejemplos D-I

55

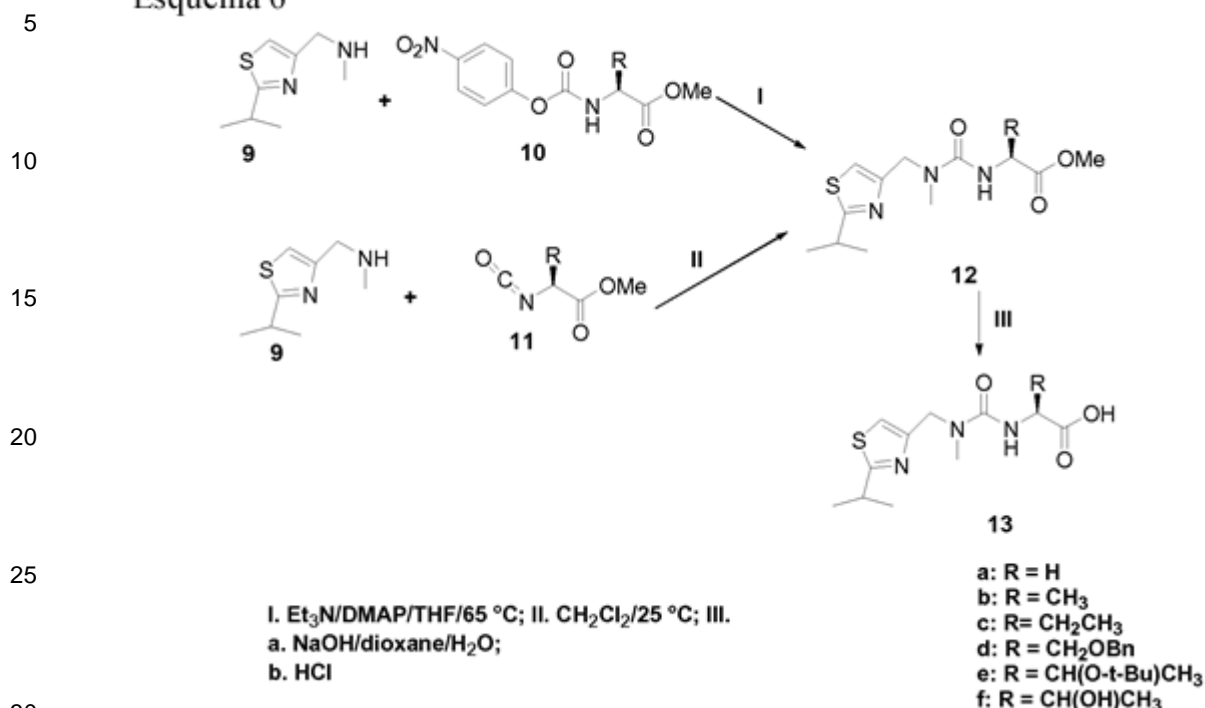
[0162]

60

65

70

Esquema 6

Compuesto 9

[0163] El Compuesto **9** se preparó de acuerdo con los procedimientos de T. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Compuesto 10

[0164] El Compuesto **10** se preparó de acuerdo con los procedimientos de J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Compuesto 11

[0165] Las estructuras del compuesto **11** se compraron en Aldrich o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de T. Org. Chem. 1994, 59, 1937.

Compuesto 12

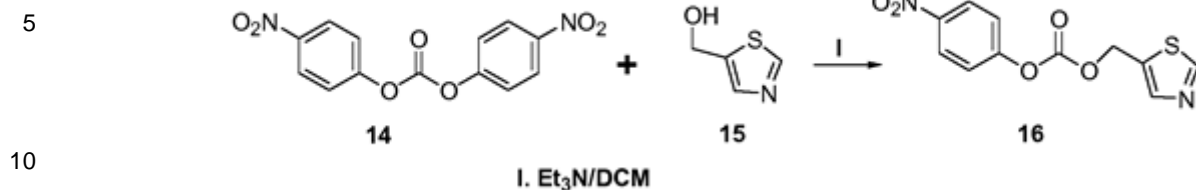
[0166] Método 1: A una solución del Compuesto **9** (0.8 mmol) en THF (2 mL) se le agregó un carbamato del Compuesto **10** (0.6 mmol), seguido por DMAP (16 mg) y trietilamina (0.25 mL). La mezcla resultante se calentó a 70°C por 2 horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ saturado acuoso y salmuera, luego se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, 1/1-1/3 hexanos/gradiente EtOAc) dio los compuestos de la Estructura **12**.

[0167] Método 2: A una solución del Compuesto **9** (2.4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se le agregó un isocianato del Compuesto **11** (2 mmol). La mezcla resultante se agitó por 4 horas y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, hexanos/EtOAc 1/1-1/3) dio los compuestos de la Estructura **12**.

Compuesto 13

[0168] A una solución de estructuras del Compuesto **12** (1.8 mmol) en dioxano (8 mL) y agua (8 mL) se agregó hidróxido de sodio (3.6 mmol). La mezcla de la reacción resultante se agitó por 1 hora y se acidificó con HCl en dioxano (3.6 mmol). La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro. La concentración de la fase orgánica seca dio las estructuras del Compuesto **13**.

Esquema 7

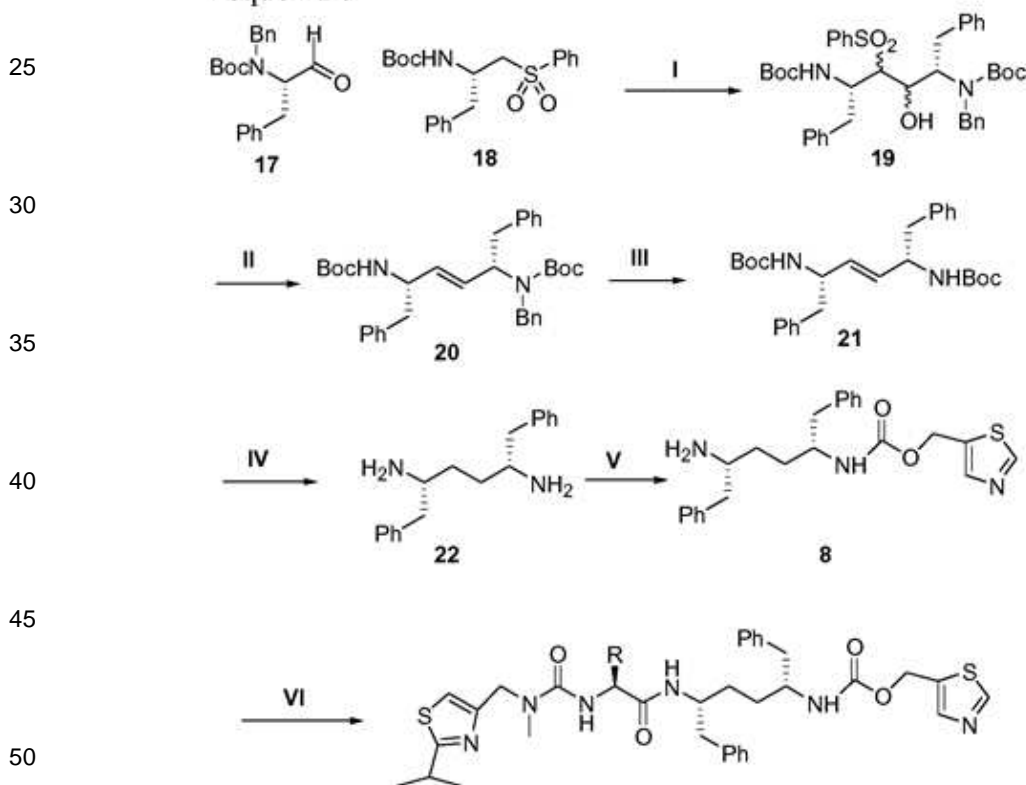


Compuesto 16

15

[0169] A una solución del Compuesto **15** (obtenido comercialmente en Molekula) /17 mmol) en DCM (40 mL) se agregó el Compuesto **14** (19 mmol), seguido por trietilamina (26 mmol). La mezcla de la reacción resultante se agitó por 12 horas y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc =1/1) dio el Compuesto **16** (4.7 g).

Esquema 8



Ejemplos :

D: R = H

E: R = CH₃F: R = CH₂CH₃G: R = CH₂OBnH: R = CH(O-t-Bu)CH₃I: R = CH(OH)CH₃

I. a. n-BuLi/-78 C; b. i-Bu₂Al(OMe); II. a. Ac₂O/piridina; b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH₃/-33 C;
IV. a. H₂/10%Pd/C; b. TFA/DCM; V. 16/Et₃N; VI. ácido de estructura 13/EDC/HOBt

Compuesto 17

5 [0170] El Compuesto **17** se preparó de acuerdo con los procedimientos de Tetrahedron 1997, 53, 4769, incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Compuesto 18

10 [0171] El Compuesto **18** se preparó de acuerdo con los procedimientos de J. Org. Chem. 1987, 52, 3759, incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Compuesto 19

15 [0172] Una suspensión del Compuesto **18** (7.4 mmol) en THF (200 mL) se calentó bajo reflujo hasta obtener una solución clara. La solución se enfrió a -78°C y se agregó n-butilitio (14.8 mmol) gota a gota para proporcionar una solución del dianión de la sulfona **18**.

20 [0173] A una solución de DIBAL-H (7.8 mmol) a 0°C se agregó una solución de MeOH (7.8 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó por 5 minutos y se enfrió a -78°C. Se agregó una solución del Compuesto **17** (6.6 mmol) en THF (5 mL) a la solución DIBAL-H/MeOH, y la mezcla de la reacción resultante se agitó por otros 5 minutos. La solución resultante de los compejos de aldehído se transfirió a la solución del dianión de la sulfona **18**. La mezcla resultante se agitó a -78°C por 30 minutos, se enfrió con una solución acuosa de NH₄Cl, y se calentó a 25°C. La mezcla fue luego extraída con EtOAc, y se concentró para dar el Compuesto **19** como una mezcla de diastereomeros. (m/z 737.3 (M+Na)⁺).

Ejemplo 20

30 [0174] A una solución del Compuesto **19** en DCM (20 mL) se agregó Ac₂O (1.5 mL), seguido por piridina (3 mL). La mezcla resultante se agitó por 12 horas y se concentró. El concentrado se disolvió en MeOH (30 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó NaH₂PO₄ (4.9 g) a la solución, seguido por Na-Hg preparado al fresco (6%, 6 g). La mezcla resultante se calentó a 25°C y se agitó por 12 horas. Luego se añadió agua (50 mL), y la mezcla se filtró y concentró. El concentrado se diluyó con EtOAc y se enjuagó con salmuera. La fase orgánica se concentró. La purificación del residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc =10/1) dio el Compuesto **20** (1.4 g).

Compuesto 21

40 [0175] A amonio líquido (25 mL) a -33°C se añadió una solución del Compuesto 20 (1.4 g) en THF (2.5 mL). Se agregó sodio lentamente hasta que el color azul de la solución persistió. La mezcla resultante se agitó por 1 hora. Luego se agregó NH₄Cl sólido lentamente (6 g), la mezcla se calentó a 25°C y el amonio se evaporó. La mezcla se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con agua y salmuera. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc =5/1) dio el Compuesto 21 (1.15 g).

Compuesto 22

50 [0176] Una mezcla del Compuesto **21** (1.15 g) y 10%Pd/C (160 mg) en MeOH (20 mL) se hidrogenó por 12 horas. Se agregó CELITE y la mezcla resultante se agitó por 5 minutos. La mezcla luego se filtró y concentró para dar un intermedio (1 g). El intermedio (700 mg) se disolvió en DCM (20 mL) y TFA (4 mL), y la mezcla resultante se agitó por 4 horas, luego se concentró bajo presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La concentración de la mezcla de EtOAc enjuagado dio el Compuesto **22** (420 mg).

Compuesto 8

60 [0177] A una solución del Compuesto **22** (1.57 mmol) en CH₃CN (16 mL) se agregó el Compuesto **16** (1.57 mmol), seguido por diisopropiletilamina (3.14 mmol). La mezcla resultante se agitó por 12 horas. La mezcla luego se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La purificación por HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25% - 100% CH₃CN en agua) dio el Compuesto 8 (460 mg).

Ejemplo D

65 [0178] A la solución del Compuesto **13a** (R= H; 0.08 mmol) y Compuesto **8** (0.06 mmol) en THF (1 mL) se agregó HOBt (15 mg), EDC (26 mg) y diisopropiletilamina (0.25 mL). La mezcla resultante se agitó por 12 horas y se

concentró. La purificación por HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25% - 100% CH₃CN en agua) dio el Ejemplo **D** (27 mg). m/z 663.1 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.79 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.04 (10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.25 (1 H, m), 5.25 (3 H, m), 4.40 (2 H, s), 4.12 (1 H, m), 3.8 (3 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.60 (4 H, m), 1.26 (6 H, d, J = 7 Hz).

5

Ejemplo E

[0179] El Ejemplo **E** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (30 mg), excepto que se usó el Compuesto **13b** en vez del Compuesto **13a**. m/z 677.1 (M+H)⁺.

10

Ejemplo F

[0180] El Ejemplo **F** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (40 mg), excepto que se usó el Compuesto **13c** en vez del Compuesto **13a**. m/z 691.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.80 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.06 (10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.35 (1 H, m), 6.23 (1 H, m), 5.24 (2 H, s), 5.12 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 4.10 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 2.68 (4 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.7-1.4 (4 H, m), 1.36 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz).

15

Ejemplo G

20

[0181] El Ejemplo **G** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (84 mg), excepto que se usó el Compuesto **13d** en vez del Compuesto **13a**. m/z 783.2 (M+H)⁺.

Ejemplo H

25

[0182] El Ejemplo **H** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (90 mg), excepto que se usó el Compuesto **13e** en vez del Compuesto **13a**. m/z 763.2 (M+H)⁺.

Ejemplo I

30

[0183] El Ejemplo **H** (24 mg) se disolvió en TFA (2 mL) y la mezcla se agitó por 12 horas, luego se concentró. La purificación por HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25% - 100% CH₃CN en agua) dio el Ejemplo **I** (14 mg). m/z 707.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.82 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.26-7.04 (10 H, m), 7.0 (1H, s), 5.25 (2 H, s), 4.86 (1 H, m), 4.56 (1 H, m), 4.37 (2 H, m), 4.13 (1 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.86 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 1.6-1.4 (4 H, m), 1.37 (6 H, m), 1.15 (3 H, m).

35

Preparación de lo ejemplo J

[0184]

40

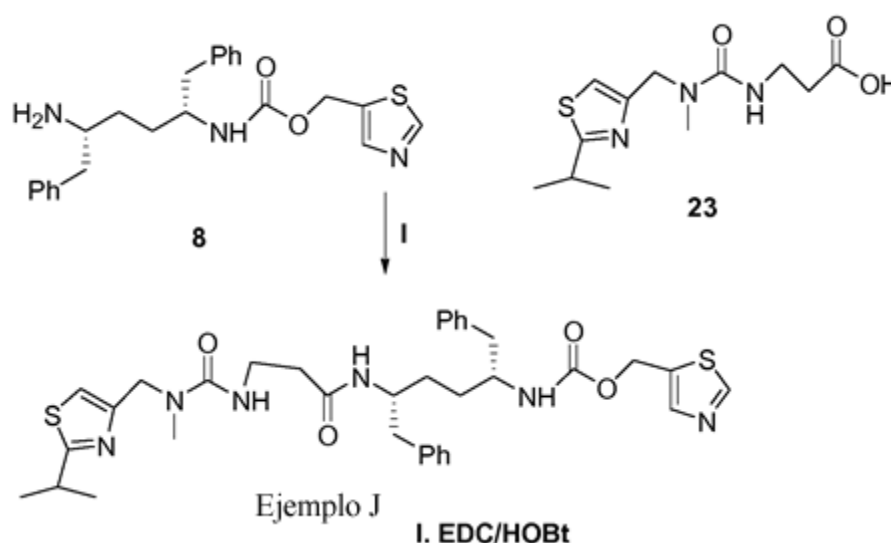
Esquema 9

45

50

55

60



Ejemplo J

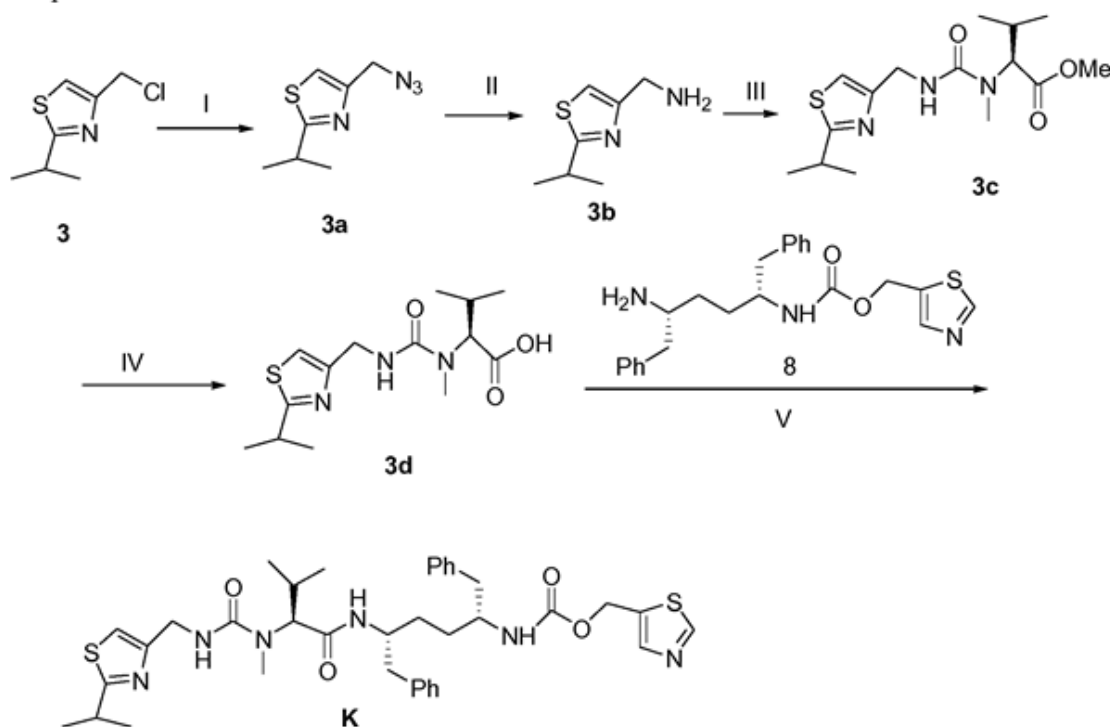
[0185] El Compuesto **23** siguiendo el procedimiento para el Compuesto **13**, con la excepción que se usó metil 3-isocianatopropionato en vez del Compuesto **11**.

[0186] El Ejemplo **J** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **D** (37 mg), excepto que se usó el Compuesto **23** en vez del Compuesto **13a**. m/z 677.2 (M+H)⁺.

Preparación de lo ejemplo K

[0187]

Esquema 10



1. NaN_3/DMF ; II. $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$; III. a. $\text{Cl}_3\text{COCOCCl}_3$; b. $\text{HCl-NH}_2\text{CHiPrCO}_2\text{Et}$;
IV. a. NaOH ; b. HCl ; V. $\text{EDC/HOBt/compuesto 8}$

Ejemplo K Compuesto 3a

[0188] El Compuesto **5a** se preparó siguiendo el procedimiento de la literatura de Synthesis 823, 1976, incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Compuesto 3b

[0189] A la solución del Compuesto **3a** (700 mg, 3.9 mmol) en THF (10 mL) se agregó agua (69 mL, 3.9 mmol), seguida por trifetilfosfina (1.06 g, 4.0 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas. Los solventes se removieron y la mezcla se secó para dar el Compuesto **3b**, el cual se usó para el siguiente paso sin purificación.

Compuesto 3c

[0190] A una solución de trifosgeno (110 mg, 0.37 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C se agregó una solución del Compuesto **3b** (1 mmol) e $i\text{PrNEt}_2$ (0.38 mL, 2.2 mmol) en CH_2Cl_2 (3.5 mL) por un período de 30 minutos. La mezcla se agitó por 30 minutos, y se agregó una solución de sal de amino N-metil leucina metil éter HCl (182 mg, 1 mmol) e $i\text{PrNEt}_2$ (0.34 mL, 2.2 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). La mezcla se agitó por 12 horas y se diluyó con EtOAc. La solución se enjuagó con Na_2CO_3 sat. (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración y purificación en columna flash con gel de sílice dio el Compuesto **5c** (300 mg).

Compuesto 3d

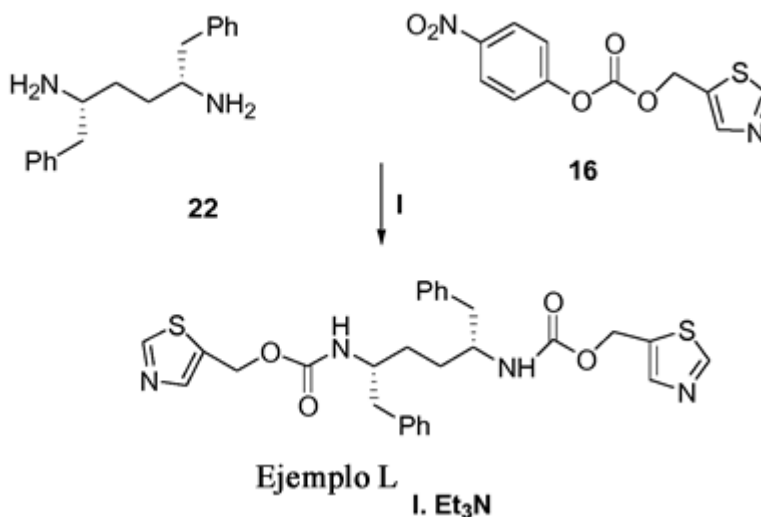
[0191] El Compuesto **3d** se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto **13**, con la excepción que se usó el Compuesto **3c** en vez del Compuesto **12**.

Ejemplo K

[0192] El Ejemplo **K** se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo D (7 mg), excepto que se usó el Compuesto **3d** en vez del Compuesto **13a**. m/z 705.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.8 (1 H, m), 7.86 (1 H, s), 7.26-6.8 (11 H, m), 6.10 (1 H, m), 5.5-5.10 (4 H, m), 4.46 (2 H, m), 4.2-3.75 (3 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.82/2.4 (3 H), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.17 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.8 (6 H, m).

Preparación de lo ejemplo L

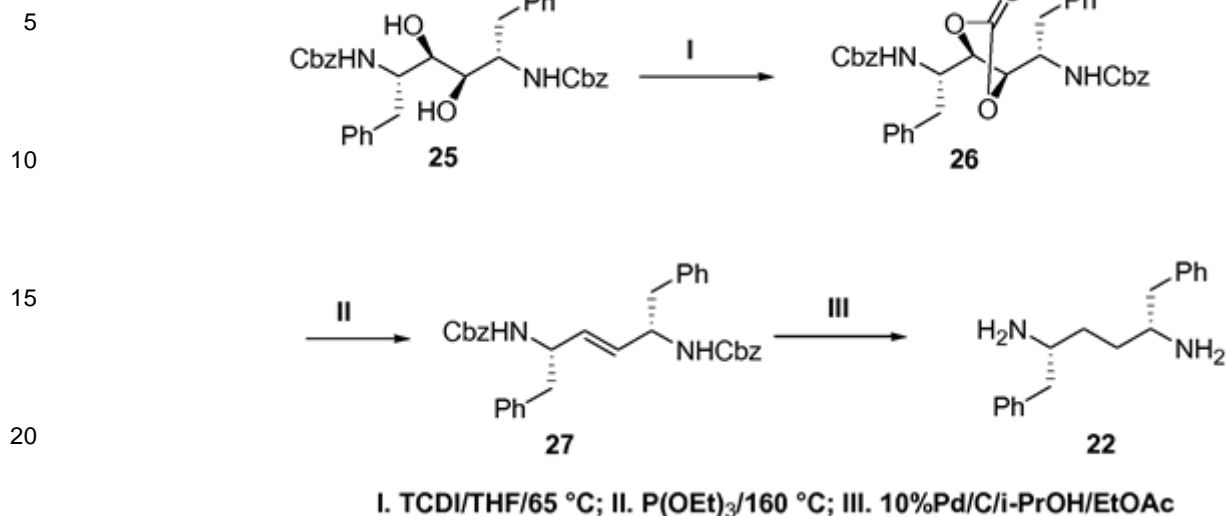
[0193]

Esquema 11Ejemplo L

[0194] A una solución del Compuesto **22** (1.57 mmol) en CH₃CN (16 mL) se agregó el Compuesto **16** (3.14 mmol), seguido por trietilamina (4.71 mmol). La mezcla resultante se agitó por 12 horas. La mezcla concentrada se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) dio el Ejemplo **L** (460 mg). m/z 551.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.81 (2 H, s), 7.85 (2 H, s), 7.26-7.0 (10 H, m), 5.24 (4 H, s), 4.50 (2 H, m), 3.87 (2 H, m), 2.73 (4 H, m), 1.4-1.2 (4 H, m).

Preparación alterna del Compuesto 22

Esquema 12

Compuesto 25

25

[0195] El Compuesto **25** se preparó de acuerdo con los procedimientos de la literatura descritos en J. Org. Chem. 1996, 61, 444 (incorporados aquí por referencia en su totalidad), excepto que se preparó el L-isómero en vez del D-isómero.

Compuesto 26

30

[0196] Una mezcla del Compuesto **25** (7.4 g) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (4.5 g) en THF (260 mL) se calentó a 65°C por 54 horas. El solvente se removió de la mezcla bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1) dio el Compuesto **26** (7.33 g).

Compuesto 27

35

[0197] La mezcla del Compuesto **26** (7.3 g) y trefilfosfito (100 mL) se calentó a 160°C por 4 horas. Los reactivos en exceso se removieron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 3/1) dio el Compuesto **27** (5 g).

Compuesto 22

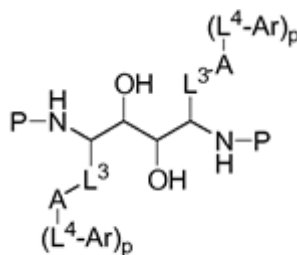
40

[0198] Una mezcla del Compuesto **27** (250 mg) en i-PrOH/EtOAc (5mL/5mL) se hidrogenó por 14 hrs en presencia de 10%Pd/C (75 mg). Se agregó CELITE a la mezcla, y la mezcla se agitó por 5 minutos. La filtración y evaporación de los solventes dio el Compuesto **22** (116 mg).

45

[0199] El profesional diestro reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema 12 puede usarse para preparar una variedad de 1,4-sustitutos 1,4-diaminas análogos al Compuesto **22**. Por ejemplo, puede prepararse una amina-protégida 2,3-dihidroxi-1,4-diamina análoga al Compuesto **25**:

50



55

60

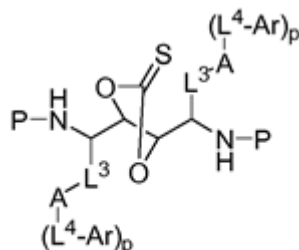
Análogos del Compuesto 25

65

donde L3, A, Ar y P son como se define aquí, y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector amina descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9), el cual se incorpora aquí por referencia en su totalidad para todos los

propósitos. Los análogos del Compuesto **25** pueden transformarse, de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema **12**, para formar análogos del Compuesto **26**:

5



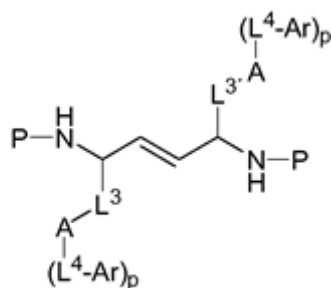
10

15

Análogos del Compuesto **26**

análogos del Compuesto **27**:

20



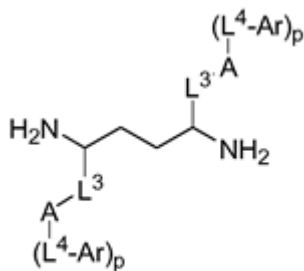
25

30

Análogos del Compuesto **27**;

y análogos del Compuesto **22**:

35



40

45

Análogos del Compuesto **22**.

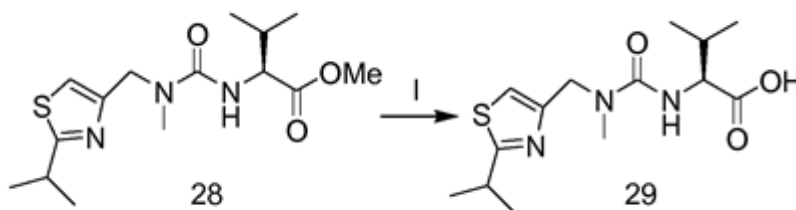
Preparación de los Ejemplos M y N

50

[0200]

Esquema **13**

55



60

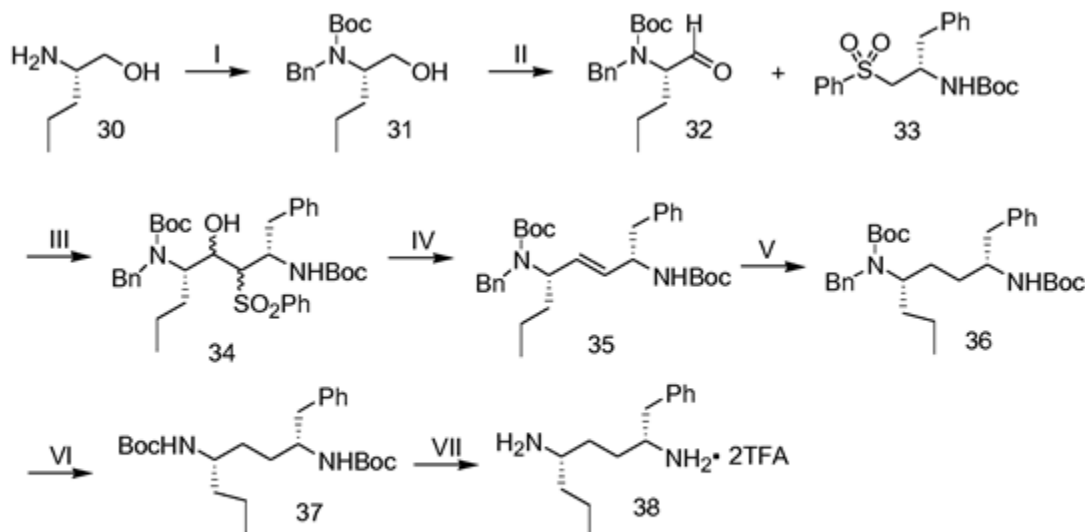
65

I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

Compuesto 29

[0201] El Compuesto **28** se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Compuesto **6** (descrito en el Esquema 4) excepto que se usó el Compuesto **9** en vez del Compuesto **4**.

[0202] A una solución del Compuesto **28** (0.757 g, 2.31 mmol) en THF (9 mL) a temperatura ambiente se agregó 1M LiOH preparado al fresco (4.6 mL, 4.6 mmol). Luego de 1.5 h, se agregó 1 M HCl (7 mL, 7 mmol) y se extrajo la mezcla de la reacción completamente con EtOAc (5 X 15mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y los volátiles se removieron *in vacuo* para lograr 0.677 g (93%) del Compuesto **29** como un sólido cristalino incoloro (LC/MS *m/z* 314.0 (M+H)⁺) que se usó en los siguientes procedimientos sin purificación.

Esquema 14

I. a. PhCHO, MeOH; b. NaBH₄; c. Boc₂O, THF/H₂O. II. Pyr•SO₃, Et₃N, DMSO 0 °C. III. *n*-BuLi, MeOAl(*i*-Bu)₂, THF, -78 °C. IV. a. Ac₂O, pyr, CH₂Cl₂, b. 6% Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH. V. H₂, 10% Pd/C, MeOH. VI. Na/NH₃, THF, -35 °C. VII. 20% TFA/DCM.

Compuesto 30

[0203] El Compuesto **30** se compró en Aldrich Chemical Co., y se usó sin purificación.

Compuesto 31

[0204] A una solución del Compuesto **30** (8.25 g, 80 mmol) en MeOH (50 mL), se agregó benzaldehído (8.1 mL, 80 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente. Luego de 2 h, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y se agregó NaBH₄ (3.33 g, 88 mmol) en las porciones. Luego de permitir que la mezcla de la reacción se calentase a temperatura ambiente por 2 h, se agregó ácido acético glacial (2 mL). La solución viscosa resultante se concentró *in vacuo*. Se agregó EtOAc y H₂O (50 mL cada uno) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con NaHCO₃ saturado, salmuera y se concentraron *in vacuo*. El material resultante fue absorbido en THF (25 mL) y H₂O (25 mL) a temperatura ambiente y se agregó Boc₂O (15.1 g, 69.2 mmol) para producir una suspensión opaca que se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. el THF se removió *in vacuo*, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en SiO₂ (3/1 Hex/EtOAc) logró 18.5 g (79%) del Compuesto **31** como un aceite incoloro (LC/MS *m/z* 293.9 (M+H)⁺).

Compuesto 32

[0205] El Compuesto **31** (5.95 g, 20.3 mmol) y Et₃N (9.9 mL, 71 mmol) se diluyeron en DMSO (65 mL) y se dejó a temperatura ambiente por 30 min antes de enfriar a 0°C. Se agregó piridina•SO₃ en una porción y la mezcla de la reacción se mantuvo a 5°C para evitar el congelamiento. Luego de 45 min, la mezcla de la reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con NaHCO₃ saturado,

H₂O y se secaron sobre MgSO₄ anhidro antes de la concentración *in vacuo* (temperatura del baño 25°C) para producir 4.39 g (74%) del Compuesto **32** como un aceite amarillo claro que se usó sin purificación. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) □□(major rotamer) 9.36 (br s, 1H); 5.01 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.12 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). (minor rotamer) 9.46 (br s, 1H); 4.71 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.20 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

Compuesto 34

[0206] Una suspensión del Compuesto **33** (6.23 g, 16.6 mmol) en THF (500 mL) se calentó bajo reflujo hasta que se obtuvo una solución homogénea. La solución se enfrió a -78°C y se introdujo 1.6M *n*-BuLi (19.7 mL, 31.5 mmol) para producir una solución amarilla clara. Mientras tanto, se preparó DIBAL-OMe por dilución de DIBAL-H (1M en hexanos; 18.1 mL, 18.1 mmol) en THF (8 mL) y enfriando a 0°C antes de la adición de MeOH (0.73 mL, 18.1 mmol). Se dejó reposar esta solución mientras se diluía el Compuesto **32** (4.39 g, 15.1 mmol) en THF (15 mL) y se enfriaba a -78°C. La solución de DIBAL-OMe se camuló a la solución del Compuesto **32** y se dejó reposar por 5 min antes de la canulación a la solución de dianión sulfuro. La solución amarilla clara resultante se dejó reposar a -78°C por 1h. La reacción se templó por la adición de NH₄Cl saturado (100 mL) a -78°C y se le permitió calentarse a temperatura ambiente. Se agregó agua hasta que se disolvieron todos los sólidos precipitados y se separaron las capas. La capa de THF se concentró *in vacuo* mientras que la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas recombinadas se enjuagaron con salmuera; y la emulsión resultante se trató con NaOH sólido hasta que resultaron bicapas homogéneas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración *in vacuo* produjo 9.57 g (95%) del Compuesto **34** como un sólido blanco amorfo (LC/MS *m/z*: 689.3 (M+Na)⁺) que se usó en los siguientes procedimientos sin purificación.

Compuesto 35

[0207] El Compuesto **34** crudo se suspendió en CH₂Cl₂ (65 mL) seguido por la adición de piridina (6.7 mL, 83 mmol) y anhídrido acético (3.5 mL, 36.5 mmol). La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó MeOH (6 mL) y luego de 10 min, se vertió la reacción en salmuera. La adición de agua produjo una bicapa que se separó y la fase acuosa fue repetidamente extraída con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* para producir 8.95 g (88%) de un sólido blanco que se absorbió inmediatamente en MeOH (100 mL). Se agregó Na₂HPO₄ (11.4 g, 80.3 mmol) y el barro resultante se enfrió a 0°C antes de la adición de Na-Hg (6%, 14.5 g, 37.8 mmol) en porciones. Luego de reposar a temperatura ambiente toda la noche, se agregó H₂O (30 mL) y la reacción se filtró a través de una almohadilla celite. El MeOH se removió *in vacuo*, y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* a un aceite amarillo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (0-15% EtOAc/hexanos) para lograr 2.14 g (34%) del Compuesto **35** como un aceite incoloro (LC/MS *m/z*: 531.2 (M+Na)⁺).

Compuesto 36

[0208] El Compuesto **35** (1.73 g, 3.4 mmol) se diluyó en MeOH (7.5 mL) y se agregó 10% Pd/C (0.36 g, 0.34 mmol). La atmósfera se reemplazó con un balón H₂ y la mezcla de la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente. Luego de 2h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, el filtrado se enjuagó varias veces con MeOH, y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para lograr 1.45 g (83%) del Compuesto **36** como un aceite incoloro (LC/MS *m/z*: 533.2 (M+Na)⁺) que se usó en los siguientes procedimientos sin purificación.

Compuesto 37

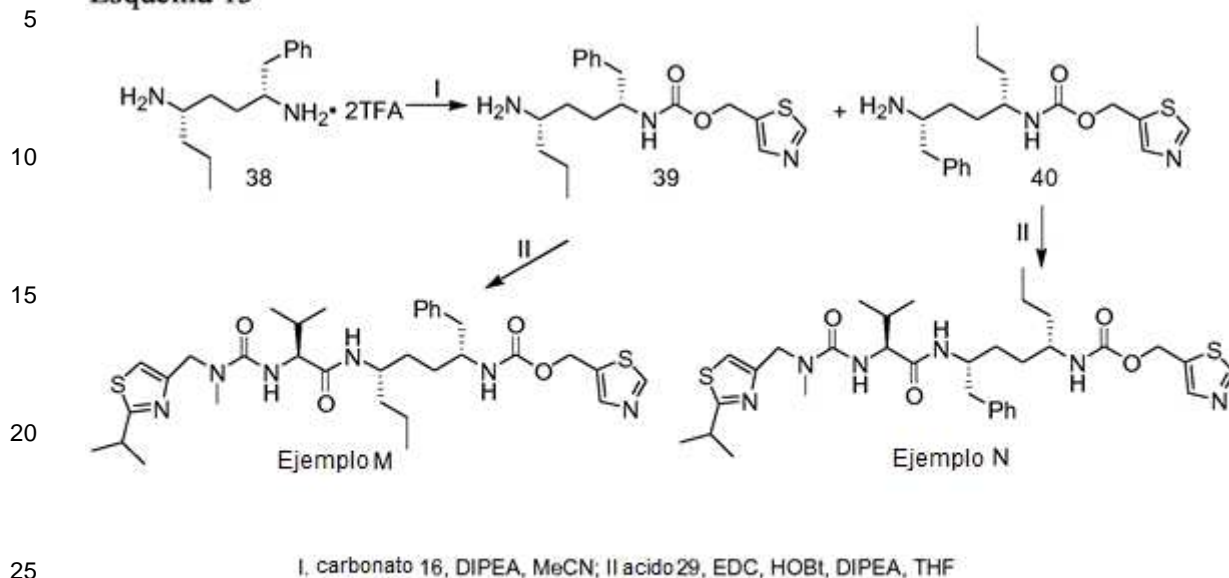
[0209] El Compuesto **36** (0.528 g, 1.03 mmol) se diluyó en THF (3 mL) y se agregó a amonio licuado (aprox. 20 mL) a -35°C. Se agregaron pequeñas piezas de Na hasta que persistió un color azul. Luego de 1.5 h, se agregó NH₄Cl sólido en porciones hasta que el Na restante se destruyó y se dejó que el amonio escapara a temperatura ambiente. Se agregó H₂O y EtOAc (20 mL cada uno) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *in vacuo* para lograr 0.395 g (91%) del Compuesto **37** como un sólido blanco amorfo que se usó sin purificación en los siguientes procedimientos (LC/MS *m/z*: 421.1 (M+H)⁺; 443.2 (M+Na)⁺).

Compuesto 38

[0210] El Compuesto **37** (0.362 g, 0.861 mmol) se diluyó en CH₂Cl₂ (3.2 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (0.8 mL) y la solución clara se dejó reposar toda la noche. Luego de la concentración *in vacuo*, el residuo fue

hervido con tolueno varias veces para remover el TFA residual. Se recolectaron 0.382 g (99%) de la sal bis-trifluoroacetato del Compuesto **38** como un aceite incoloro que se usó sin purificación (LC/MS m/z : 221.1 (M+H)⁺).

Esquema 15



Compuestos 39 y 40

30

35

[0211] El Compuesto **38** (0.382 g, 0.852 mmol) se diluyó en MeCN (10 mL) y se agregó N,N-diisopropilteilamina (0.60 mL, 3.41 mmol), seguido por una solución del Compuesto **16** en MeCN (1.5 mL). La solución amarilla clara se dejó reposar a temperatura ambiente por 4h y los volátiles se removieron *in vacuo*. El residuo se absorbió en un 3/1 CHCl₃/IPA (v/v, 13 mL) y se trató con Na₂CO₃ saturado (3 mL). La suspensión resultante se diluyó con H₂O (3 mL), y la fase acuosa se extrajo con 3/1 CHCl₃/IPA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre una mezcla 3/2 (p/p) de Na₂SO₄ anhidro/Na₂CO₃ anhidro y se concentró *in vacuo*. La cromatografía sobre SiO₂ (0-20% Me-

OH/CH₂Cl₂) logró 0.043 g (14%) del Compuesto **39** como una película incolora (LC/MS m/z : 362.1 (M+H)⁺) y 0.105 g (34%) del Compuesto **40** como una película incolora (LC/MS m/z : 362.1 (M+H)⁺).

Ejemplo M

45

50

[0212] Se cargó un matraz con el Compuesto **39** (0.048 g, 0.133 mmol) y se agregó el Compuesto **29** se agregó como una solución 0.2 M en THF (0.8 mL, 0.160 mmol). Se agregó THF (1 mL), seguido por DIPEA (0.026 mL, 0.145 mmol), HOBt (0.022 g, 0.160 mmol) y finalmente EDC (0.028 mL, 0.160 mmol). La solución clara se dejó reposar toda la noche. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se cromatografió en SiO₂ (0-20% MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron *in vacuo* y se sometieron a purificación preparatoria con LC/MS para lograr 0.018 g (20%) del Ejemplo **M** como una película incolora (LC/MS m/z : 657.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H); 7.88 (br s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.60-6.20 (m, 2H); 5.22 (m, 2H); 5.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.01 (br s, 1H); 3.83 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.10-2.94 (m, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.64-1.15 (m, 8H); 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 0.96 (m, 6H); 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo N

55

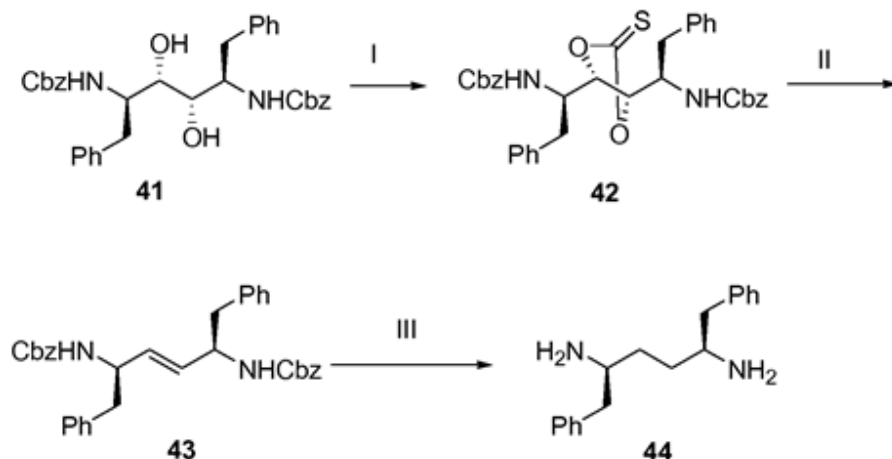
60

[0213] El Ejemplo **N** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo **M**, usando los siguientes reactivos: Compuesto **40** (0.055 g, 0.152 mmol); Compuesto **29** (0.92 mL de solución 0.2 M THF, 0.183 mmol); THF (1 mL); DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol), HOBt (0.025 g, 0.182 mmol); EDC (0.032 mL, 0.182 mmol). 0.087 g (87%) del Ejemplo **N** se aisló como una película incolora (LC/MS m/z : 657.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR CCl₃, 300 MHz) δ 8.84 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.28 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.25 (m, 2H); 5.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.62-4.32 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.01 (br s, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 3H); 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 2.29 (m, 1H); 1.65-1.18 (m, 8H); 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 1.00-0.78 (m, 9H).

Preparación de los Ejemplos O y P

[0214]

Esquema 16



Compuesto 41

[0215] El Compuesto **41** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1996, 61, 444-450.

Compuesto 42

[0216] Una mezcla del Compuesto **41** (1.73 g, 3 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1.14 g, 6.1 mmol) en THF (60 mL) se calentó a 65°C por 72 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con 1N HCl, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía de columna flash (gel de sílice, hexanos/EtOAc =1/1) dio el Compuesto **42** (980 mg). m/z: 611.1 (M+H)⁺.

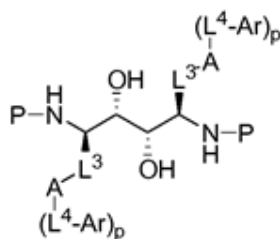
Compuesto 43

[0217] Una mezcla del Compuesto **42** (980 mg) y trietil fosfite (10 mL) se calentó a 160°C por 14 horas. Los reactivos en exceso se removieron bajo presión reducida. La recristalización a partir de una mezcla de hexanos (11 mL) y EtOAc (3.6 mL) dio el Compuesto **57** (580 mg). m/z: 557.3 (M+Na)⁺.

Compuesto 44

[0218] Una mezcla del Compuesto **43** (580 mg) en i-PrOH/EtOAc (12 mL/12 mL) se hidrogenó bajo alta presión (100 psi) por 24 hrs en presencia de 10%Pd/C (200 mg). Se agregó CELITE y la mezcla se agitó por 5 minutos. La filtración y evaporación dio el Compuesto **44** (285 mg). m/z: 269.1 (M+H)⁺.

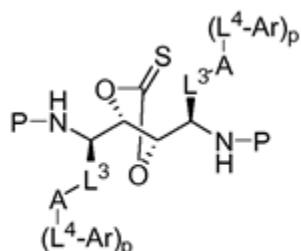
[0219] El profesional diestro reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema **16** puede usarse para preparar una variedad de 1,4-diaminas 1,4-sustituidas análogas al Compuesto **44**. Por ejemplo, puede prepararse una 2,3-dihidroxi-1,4-diamina protegida por amino análoga al Compuesto **41**:



Análogos del Compuesto 41

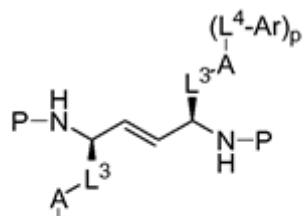
donde L3, A, Ar y P son como se define aquí, y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector amina descrito en

Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9). Los análogos del Compuesto **41** pueden transformarse, de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 16, para formar análogos del Compuesto **42**:

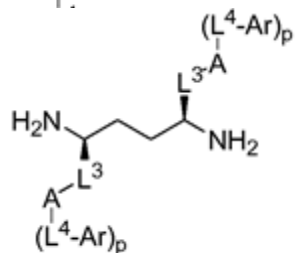


Análogos del Compuesto **42**;

análogos del Compuesto **43**:



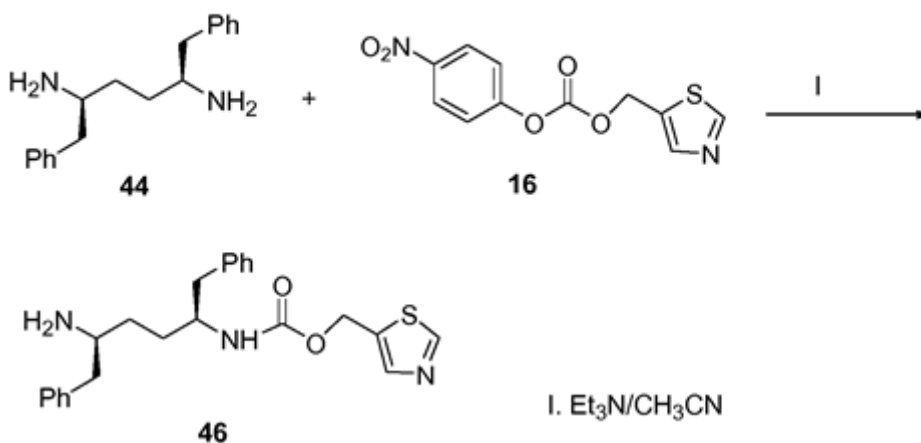
análogos del Compuesto **44**:



Análogos del Compuesto **44**.

[0220] También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas distintas a las mostradas (es decir, enantiómeros o diastereómeros) pueden prepararse con la selección de los análogos del Compuesto **41** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

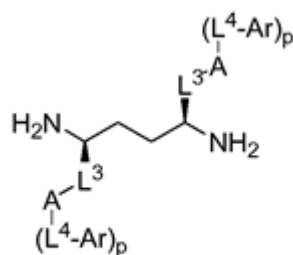
Esquema 17



Compuesto 46

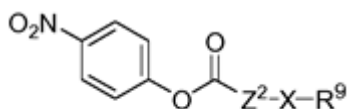
[0221] A la solución del Compuesto **45** (950 mg, 3.5 mmol) en CH₃CN (36 mL) a 0°C se agregó el Compuesto **16** (892 mg, 3.2 mmol), seguido por diisopropiletilamina (1.2 mL, 7 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas a 25°C. La mezcla se diluyó con EtOAc y se enjuagó sucesivamente con Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera. La purificación por cromatografía de columna flash (gel de sílice, 100% EtOAc a CH₂Cl₂/MeOH =4/1) dio el Compuesto **46** (770 mg). m/z: 410.1 (M+H⁺).

[0222] El profesional diestro reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema **17** puede usarse para preparar una variedad de compuestos análogos al Compuesto **46**. Por ejemplo, pueden prepararse 1,4-diaminas análogas al Compuesto **44** como se discute antes:



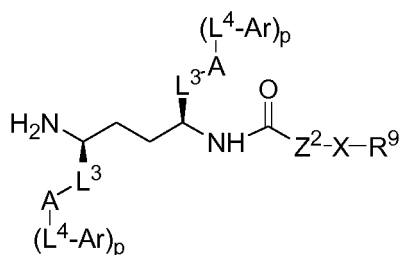
Analógos del Compuesto **44**.

[0223] Los análogos del Compuesto **44** pueden reaccionar con análogos del Compuesto **16**:



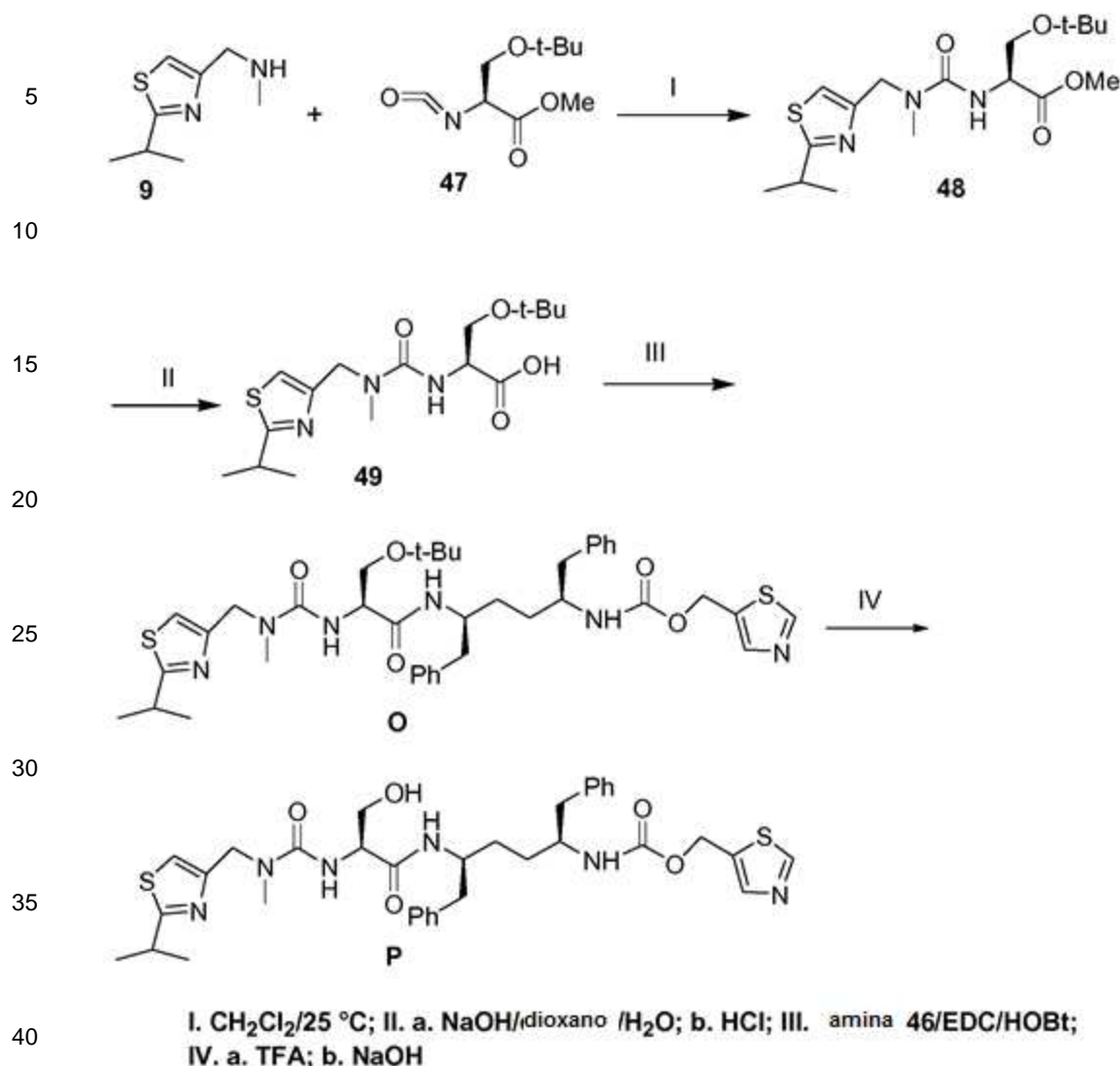
Analógos del Compuesto **16**,

(donde Z₂, X y R₉ son como se define aquí) para formar análogos del Compuesto **46**:



[0224] También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas distintas a las mostradas (es decir, enantiómeros o diastereómeros) pueden prepararse con la selección de los análogos del Compuesto **44** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

Esquema 18

Compuesto 47

45 **[0225]** El Compuesto **47** se adquiere comercialmente en TCI.

Compuesto 48

50 **[0226]** A una solución del Compuesto **9** (500 mg, 3 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agregó el Compuesto **47** (500 mg, 2.5 mmol). La mezcla se agitó por 14 horas. La purificación del residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente: hexanos/ EtOAc = 1/1.5) dio el Compuesto **48** (242 mg). m/z : 372.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto 49

55 **[0227]** A una solución del Compuesto **48** (240 mg, 0.65 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (4 mL) se agregó hidróxido de sodio (40 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó por 1 hora y se acidificó con 4N HCl en dioxano (0.25 mL, 1 mmol). La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con MgSO_4 . La concentración dio el Compuesto **49** (200 mg). m/z : 356.2 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

Ejemplo O

60 **[0228]** A una solución del ácido correspondiente **49** (30 mg; 0.08 mmol) y Compuesto **46** (22 mg, 0.05 mmol) en THF (1 mL) se agregó HOBt (15 mg, 0.11 mmol), EDC (20 mL, 0.11 mmol) y diisopropiletilamina (0.2 mL). La mezcla resultante se agitó por 12 horas y se concentró. La purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/ EtOAc = 1/5 a 0/100) dio el Ejemplo **O** (17 mg). m/z : 749.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

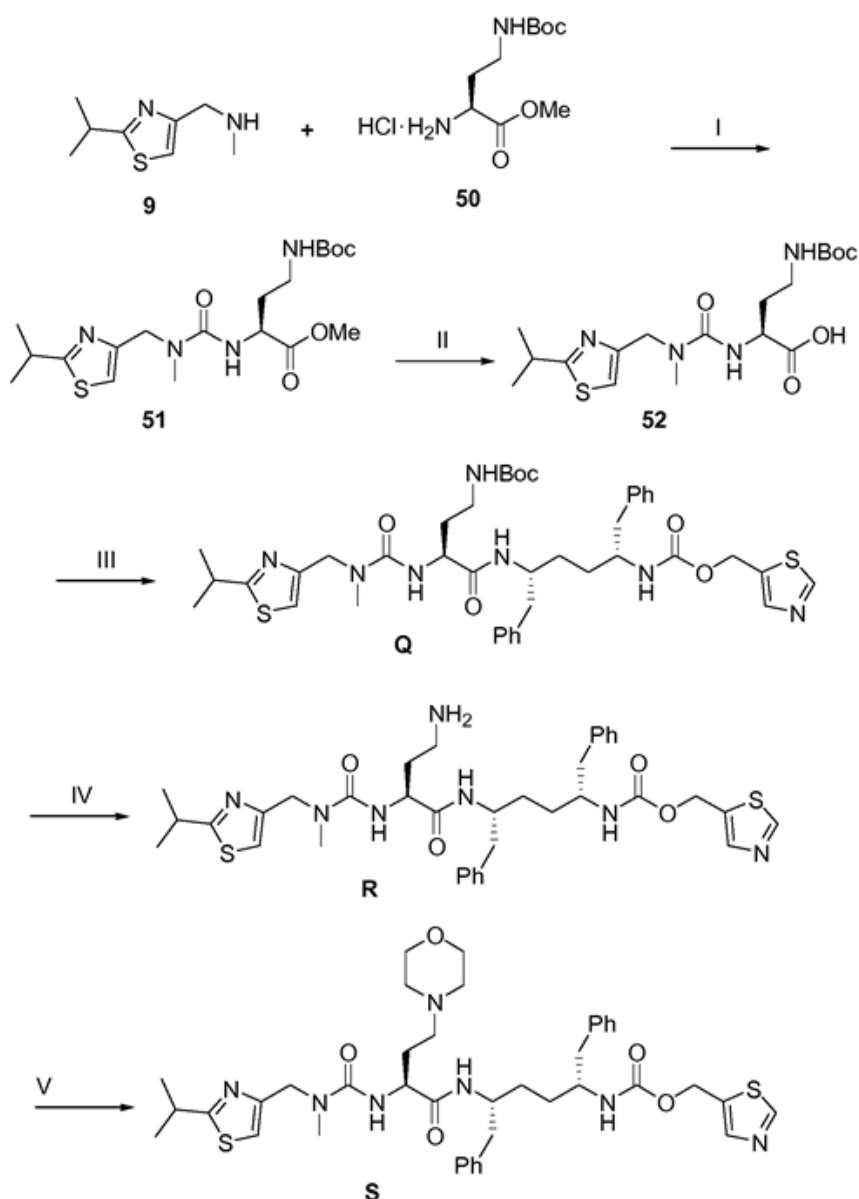
Ejemplo P

[0229] Al Ejemplo O (17 mg) se le agregó TFA (2 mL). La mezcla resultante se agitó por 3 horas y se concentró. La mezcla se diluyó con THF (2 mL) y se agregó solución 1.0N NaOH hasta un pH 11. La mezcla se agitó por 10 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se enjuagó con agua y salmuera. La purificación por cromatografía de columna flash (EtOAc) dio el Ejemplo P (12 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, broad), 5.42 (1 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m); m/z : 693.2 ($M+H$) $^+$.

Preparación de los Ejemplos Q, R y S

[0230]

Esquema 19



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. Cmpd. 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
 IV.a. HCl/dioxane; b. Na_2CO_3 ; V.
 (BrCH_2CH_2) $_2\text{O}$, NaHCO_3 , DMF

Compuesto 50

[0231] El Compuesto **50** se adquiere comercialmente en Chem Impex International, y se usó sin purificación.

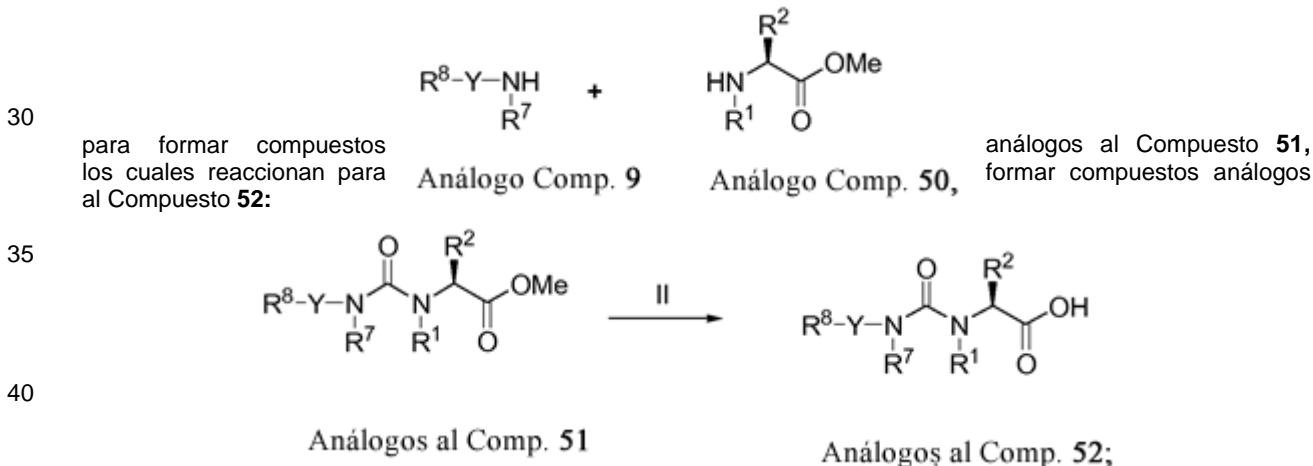
5 Compuesto 51

[0232] El Compuesto **50** (7.0 g, 26.0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (330 mL) y se agregó 1,1-carbonildiimidazol (4.22 g, 26.0 mmol), seguido por *i*-Pr₂NEt (19 mL, 104 mmol). La solución se agitó a 25°C por 12 horas. El Compuesto **9** (4.44 g, 26.0 mmol) se disolvió en 20 mL de CH₂Cl₂ y se agregó a la mezcla de la reacción. La solución se agitó a 25°C por 7 horas. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 66-100% EtOAc/gradiente hexano) dio el Compuesto **51** (7.34 g). m/z: 429.0 (M+H)⁺.

15 Compuesto 52

[0233] El Compuesto **51** (7.34 g, 17.13 mmol) se disolvió en THF (90 mL) y se agregó LiOH 1M acuoso (35 mL). La mezcla se agitó a 25°C por 0.5 horas. La reacción se refrescó con 1M HCl (51 mL) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y evaporaron para proporcionar el Compuesto **52** (7.00 g). El Compuesto **52** recuperado se usó en el siguiente paso sin purificación. m/z: 415.0 (M+H)⁺.

[0234] El profesional diestro reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema **19** puede usarse para preparar una variedad de compuestos análogos a los Compuestos **51** y **52**. Por ejemplo, aminas análogas al Compuesto **9** pueden reaccionar con el éster amino apropiado análogo al Compuesto **50**:



45 donde R₁, R₂, R₇, R₈ e Y son como se define aquí.

[0235] También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas distintas a las mostradas (es decir, enantiómeros o diastereómeros) pueden prepararse con la selección de los análogos del Compuesto **50** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en el centro quiral.

50

Ejemplo Q

[0236] El Compuesto **52** (2.57 g, 6.21 mmol) se diluyó en THF (67 mL). Se agregó el Compuesto **8** (2.10 g, 5.13 mmol) seguido por HOBT (1.04 g, 7.70 mmol), *i*-Pr₂NEt (3.67 mL, 20.52 mmol), y EDC (1.82 mL, 10.26 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación con cromatografía en columna flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 5% *i*PrOH/CH₂Cl₂) dio el Ejemplo **Q** (3.02 g). m/z: 806.2 (M+H)⁺.

60

Ejemplo R

[0237] El Ejemplo **Q** (3.02 g, 3.74 mmol) se suspendió en solución 4.0 N HCl/dioxano (30 mL) y se agitó a 25°C por 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y se vertió Et₂O en la mezcla de la reacción. La suspensión resultante se agitó vigorosamente por 1.5 horas. Se permitió que el sólido se depositara y se decantó

65

la capa de éter. Se repitió el enjuague del precipitado con Et₂O dos veces más. El producto se secó *in vacuo* para lograr un sólido blanco (3.18 g de rendimiento cuantitativo). Se agregó solución de Na₂CO₃ acuoso saturado encima del sólido (3.18 g) con agitación hasta que el sólido desapareció. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para lograr el Ejemplo R como una espuma amarilla (2.44 g, 81%). El Ejemplo R recuperado se usó sin purificación en el siguiente paso. m/z: 706.1 (M+H)⁺.

Ejemplo S

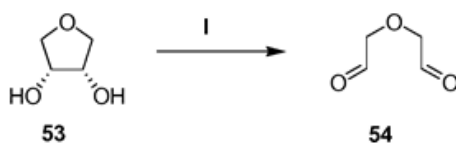
10 Método I:

15 **[0238]** El Ejemplo R (1.00g, 1.42 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) y se agregó éter de bromoetilo (196 mL, 1.56 mmol) gota a gota, seguido por NaHCO₃ (0.239 g, 2.84 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 2 horas. La solución se calentó a 65°C y se agitó por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 5-95% CH₃CN en agua) dio el Compuesto 70 (580 mg, 53%). ¹H NMR (CDCl₃) b 8.98 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H), 6.55 (br s, 1H); 5.58 (m, 1H); 5.28, 5.19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4.70-4.37 (m, 3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s, 1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.28 (br s, 1H); 1.91 (br s, 1H); 1.60-1.30 (m, 10H). m/z: 776.2 (M+H)⁺

Método II:

25 **[0239]**

Esquema 20



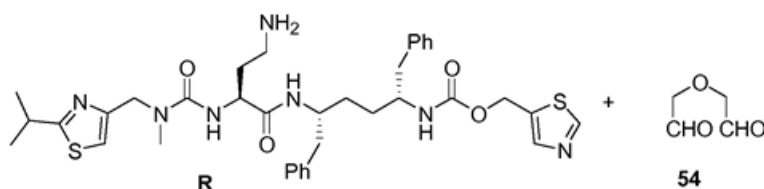
I. NaIO₄, H₂O

Compuesto 54

35 **[0240]** El Compuesto 54 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en T. Med. Chem. 1993, 36, 1384, (incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos).

40 **[0241]** A la solución del Compuesto 53 (0.550 g, 5.28 mmol) (Sigma-Aldrich) en H₂O (8.8 mL) a 0°C se agregó NaIO₄ (1.016 g, 4.75 mmol). Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a 25°C y se agitó por 12 horas. Se agregó NaHCO₃ sólido a la mezcla de reacción hasya pH 7. Se agregó CHCl₃ (16 mL) y se dejó que la mezcla se agitara por 5 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se enjuagó con CHCl₃ (6 mL). La solución combinada H₂O/CHCl₃ se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

45 Esquema 21



I. NaBH₃CN/CH₃CN/H₂O

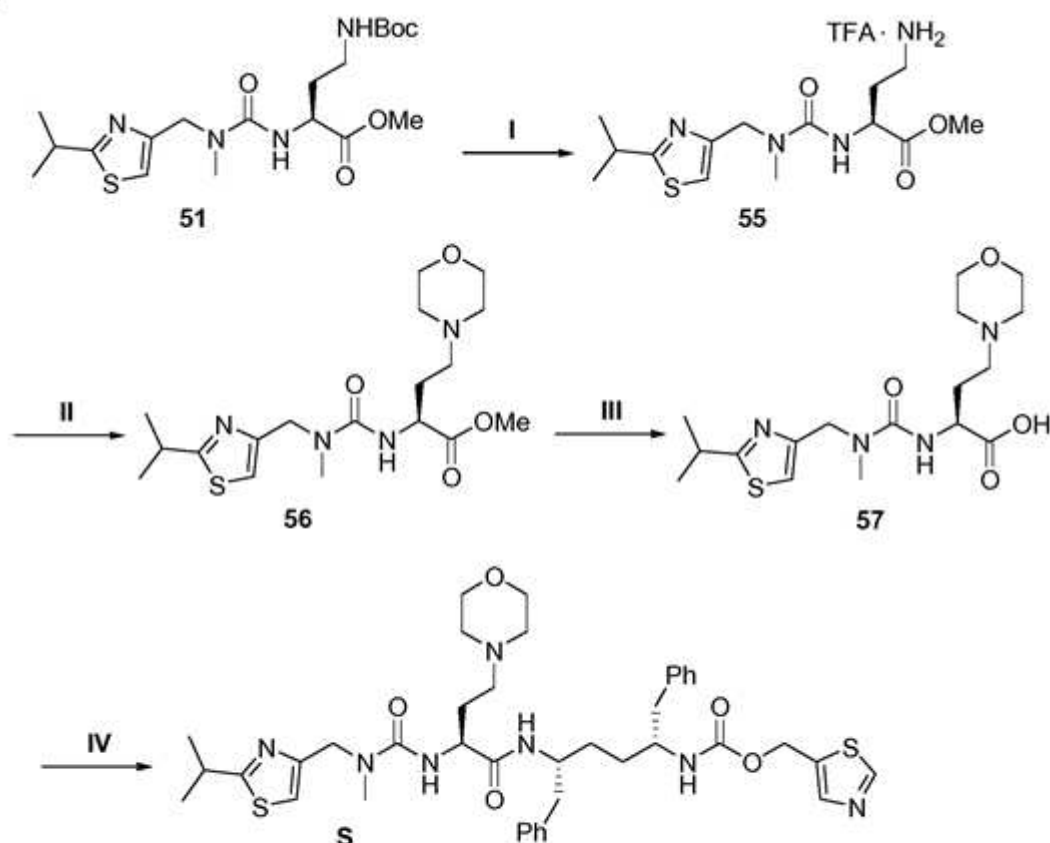
Ejemplo S

[0242] A una solución del Ejemplo S (70 mg, 0.1 mmol) en CH₃CN (5 mL) se agregó cianoborohidruro de sodio (50 mg) en agua (5 mL). A la mezcla anterior se agregó una solución de dialdehído del Compuesto 54 (0.6 mmol) en CHCl₃/H₂O (4 mL/ 1 mL). La mezcla se agitó por 12 horas y se alcalinizó con solución de Na₂CO₃ saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se enjuagó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación por HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS) dio el Ejemplo S (57 mg).

Método III

[0243]

Esquema 22



I. TFA, CH₂Cl₂; II. Cmpd 54, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O; IV. amina Cmpd 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF

Compuesto 55

[0244] El Compuesto 51 (0.28 g, 0.66 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL) y se agregó TFA (1 mL) gota a gota. La reacción se dejó agitar a 25°C por 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida para lograr el Compuesto 55 (0.39 g). m/z: 329.0 (M+H)⁺.

Compuesto 56

[0245] A una solución del Compuesto 55 (0.39 g, 0.89 mmol) en CH₃CN (45 mL) se agregó NaBH₃CN (0.45 g, 7.12 mmol) y H₂O (45 mL). A una solución del Compuesto 54 (0.55 g, 5.34 mmol) en CHCl₃/H₂O (40 mL) se agregó la mezcla se agitó a 25°C por 12 horas. La mezcla de la reacción se alcalinizó con Na₂CO₃ acuoso saturado y se extrajo secuencialmente con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron secuencialmente con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ gradiente) dio el Compuesto 56 (0.17 g). m/z: 399.1 (M+H)⁺.

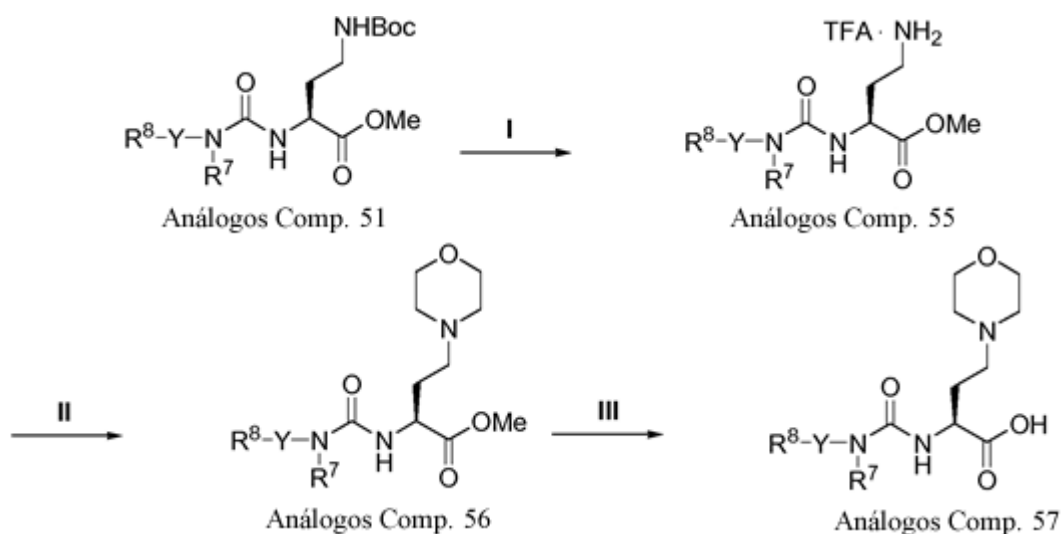
Compuesto 57

[0246] El Compuesto **56** (377 mg, 0.95 mmol) se disolvió en THF (4 mL) y se agregó LiOH 1M acuoso (1.90 mL). La mezcla se agitó a 25°C por 1 hora. La reacción se neutralizó con 1M HCl. El THF se removió bajo presión reducida y la solución acuosa se liofilizó para lograr el Compuesto **57** (365 mg). El material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. m/z: 385.1 (M+H)⁺.

Ejemplo S

[0247] El Ejemplo **S** (185 mg, 57%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo **Q**, excepto que se usó el Compuesto **57** (160 mg, 0.42 mmol) en vez del Compuesto **52**. masa m/z: 776.2 (M+H)⁺.

[0248] El profesional diestro reconocerá que el procedimiento descrito en el Esquema **22** puede usarse para preparar una variedad de compuestos análogos a los Compuestos **55-57**:



[0249] I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ex. R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O

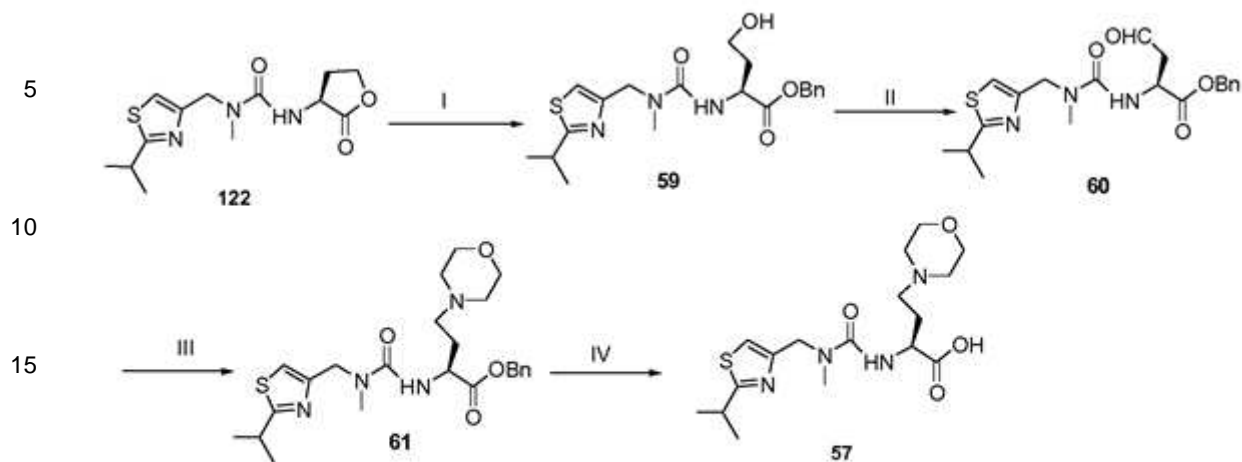
donde R1, R2, R7, R8 e Y son como se define aquí.

[0250] También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas distintas a las mostradas (es decir, enantiómeros o diastereómeros) pueden prepararse con la selección de los análogos del Compuesto **51** que tengan la configuración estereoquímica apropiada en el centro quiral.

Método IV

[0251]

Esquema 23



I. a. NaOH/H₂O; b. BnBr; II. SO₃/piridina; III. morfolina/NaBH(OAc)₃; IV. a. NaOH; b. HCl

Compuesto 59

[0252] A una solución del Compuesto **122** (33 g, 112 mmol) (ver Esquema **69**) en etanol (366 mL) a 0°C se agregó una solución de hidróxido de sodio (4.7 g, 117 mmol) en agua (62 mL). La mezcla se agitó por 1 hora a 25°C y los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla se coevaporó con etanol (3x400 mL), y se secó a 60°C por dos horas bajo alto vacío para dar un sólido blanco. A la solución anterior sólida en DMF (180 mL) se agregó bromuro de bencilo (16.2 mL, 136 mmol). La mezcla se agitó por 16 horas en oscuridad, y se refrescó con agua (300 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (4x300 mL). La fase orgánica se enjuagó con agua (5x) y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el Compuesto **59** (48 g), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación.

Compuesto 60

[0253] Una mezcla del Compuesto **59** (33 g, 74 mmol) en DMSO (225 mL) y Et₃N (36 mL) se agitó por 30 minutos.

La mezcla se enfrió a 0-10°C. Se agregó SO₃-pyridine (45 g), y se continuó agitando por 60 minutos. Se agregó hielo (300 g), y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se agregó EtOAc (300 mL) y se agregó Na₂CO₃ sat hasta que el pH fue 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x300mL). Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con Na₂CO₃ sat (2x), agua (3x) y salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto **60** (32 g), el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Compuesto 61

[0254] A una solución del Compuesto **60** (32 g) en CH₃CN(325 mL) se agregó morfolina (12.9 mL, 148 mmol) con un baño de agua alrededor del vaso de la reacción, seguido por HOAc (8.9 mL, 148 mmol), y NaBH(OAc)₃ (47 g, 222 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas. El CH₃CN se removió bajo presión reducida, y la mezcla se diluyó con EtOAc (300 mL). Se agregó Na₂CO₃ sat hasta que el pH fue 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x300mL). Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con Na₂CO₃ sat (2x), agua (1x) y salmuera (1x). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄. El residuo resultante se concentró y purificó por cromatografía de columna del gel de sílice (EtOAc a DCM/iPrOH =10/1) para dar el Compuesto **61** (30 g).

Compuesto 57

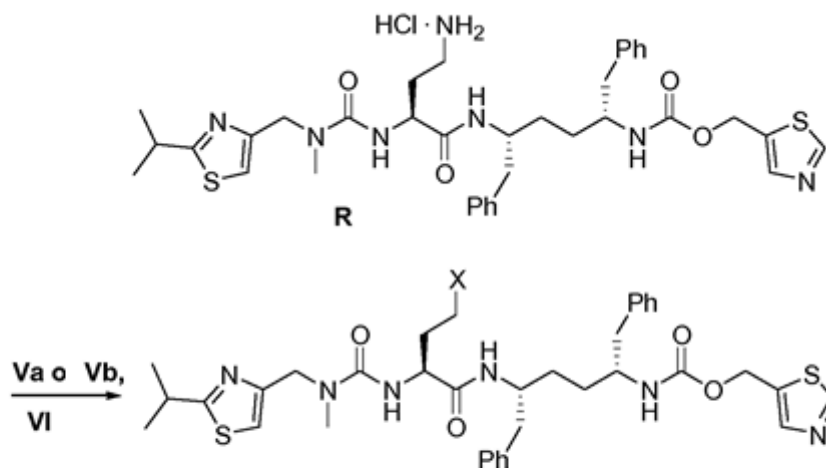
[0255] A una solución del Compuesto **61** (26.5 g, 56 mmol) en etanol (160 mL) a 0°C se agregó una solución de hidróxido de sodio (2.5 g, 62 mmol) en agua (30 mL). La mezcla se agitó por una hora a 25°C y los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (200 mL), y se enjuagó con CH₂CL₂ (6x100 mL). La fase acuosa se acidificó con 12N HCl (5.2 mL), y se secó bajo presión reducida para dar el Compuesto **57** (22 g).

Ejemplo S

[0256] El Compuesto **57** se convirtió al Ejemplo **S** usando el procedimiento descrito en el Método III anterior.
Preparación de los Compuestos T y U

[0257]

Esquema 24



Va. CH₃COCl, DIPEA, CH₂Cl₂; Vb.
CH₃COOH, DIPEA, EDC, HOBt, THF; VI.
MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂;

Compuestos:
Ex. T: X=NHAc
Ex. U: X=NHMs

Ejemplo T

Método I:

[0258] La sal de hidrocloreto del Ejemplo **R** (100 mg, 0.13 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se disolvió por adición de iPr₂NEt (69 mL). Se agregó cloruro de acetilo (11 mL) gota a gota y la mezcla se dejó agitar a 25°C por 4 horas. El solvente se removió *in vacuo*. La purificación del residuo con cromatografía en columna flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 8% iPrOH/CH₂Cl₂) dio el Ejemplo **T** (39 mg, 40%). m/z: 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 13H); 6.45 (br s, 1H); 5.70 (m, 1H); 5.32, 5.22 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.20-3.90 (m, 4H); 3.78 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.20-2.50 (m, 8H); 1.95 (s, 4H); 1.82 (m, 2H); 1.41 (m, 6H).

Método II

[0259] Se agregó Na₂CO₃ acuoso saturado a la sal de hidrocloreto del Ejemplo **R** (3.18 g, 3.46 mmol) mientras se agitó hasta que el sólido desapareció. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para lograr el Ejemplo **R** como una espuma amarilla (2.44 g, 81%). Este material se usó sin purificación en el siguiente paso. m/z: 706.1 (M+H)⁺.

[0260] El Ejemplo **R** (300 mg, 0.43 mmol) se diluyó en THF (5.5 mL). Se agregó ácido acético (37 mL, 0.64 mmol), seguido por HOBt (85 mg, 0.64 mmol), iPr₂NEt (304 mL, 1.70 mmol), y EDC (151 mL, 0.85 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar a 25°C por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 10% Me-OH/CH₂Cl₂) dio el Ejemplo **T** (249 mg, 77%). m/z: 748.2 (M+H)⁺.

Ejemplo U

[0261] El Ejemplo **R** (100 mg, 0.13 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se disolvió por adición de iPr₂NEt (69 mL). Se agregó cloruro de metanosulfonil (12 mL) gota a gota y la mezcla se dejó agitar a 25°C por 4 horas. El solvente se removió *in vacuo*. La purificación del residuo con cromatografía en columna flash (fase estacionaria:

gel de sílice; eluyente: 8% iPrOH/CH₂Cl₂) dio el Ejemplo **U** (55 mg, 54%). m/z: 784.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 12H); 6.54 (br s, 1H); 6.19 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.53 (s, 2H); 4.38 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.90 (m, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60-1.18 (m, 10H).

5

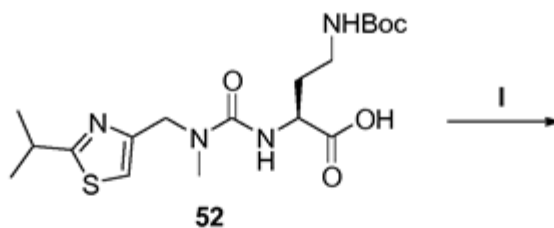
Preparación de los Ejemplos V, W, X e Y

[0262]

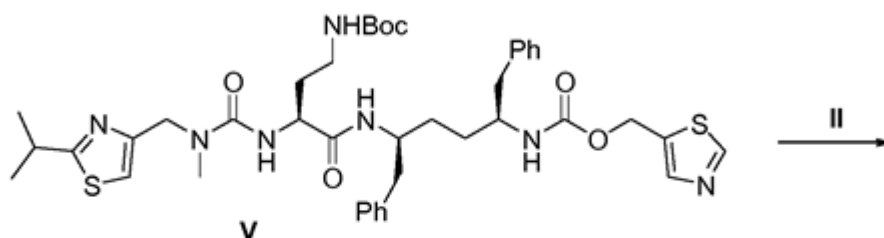
10

Esquema 25

15

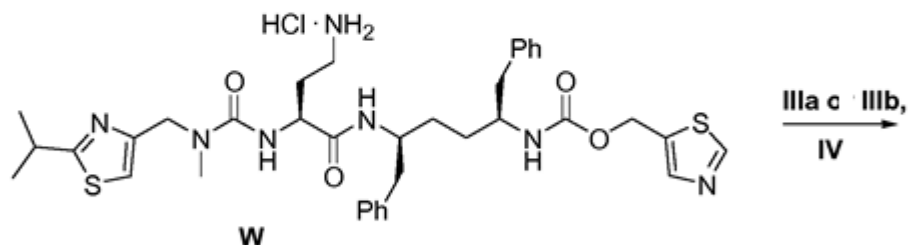


20



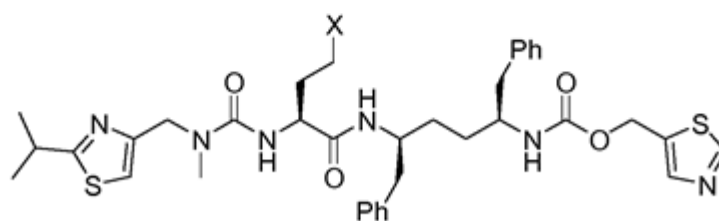
25

30



35

40



45

50

I. Cmpd. **46**, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
 II. HCl/dioxane; IIIa. CH₃COCl, DIPEA,
 CH₂Cl₂; IIIb. CH₃COOH, DIPEA, EDC,
 HOBt, THF; IV. MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂

Compuestos:
 Ex. X: X=NHAc
 Ex. Y: X=NHMs

Ejemplo V

60 [0263] El ejemplo **V** (692 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **Q**, excepto que se usó el Compuesto **46** en vez del Compuesto **8**. m/z: 806.2 (M+H)⁺.

Ejemplo W

[0264] El Ejemplo W (770 mg, rendimiento cuantitativo) se preparó siguiendo el mismo procedimiento para el Ejemplo R excepto que se usó el Ejemplo V en vez del Ejemplo Q. m/z: 706.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 9.86 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 5.29, 5.17 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.80-4.60 (m, 2H); 4.18 (s, 2H); 4.26 (m, 2H); 3.67 (br s, 1H); 3.55 (m, 2H); 3.03 (m, 3H); 2.90-2.60 (m, 8H); 2.53 (s, 2H); 2.00-1.80 (m, 2H); 1.85-1.30 (m, 10H).

Ejemplo X

Método I

[0265] El Ejemplo X (107 mg, 55%) se preparó siguiendo el procedimiento del Método I para el Ejemplo T excepto que se usó el Ejemplo W en vez del Ejemplo R. m/z: 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.38-7.00 (m, 10H), 6.94 (s, 1H); 6.30 (m, 2H); 5.75 (m, 1H); 5.30, 5.23 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.54, 4.46 (d_{AB}, J=8 Hz, 2H); 4.20-3.90 (m, 2H); 3.74 (br s, 1H); 3.46 (br s, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.83 (m, 3H); 2.72 (m, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.05-1.20 (m, 15H).

Método II:

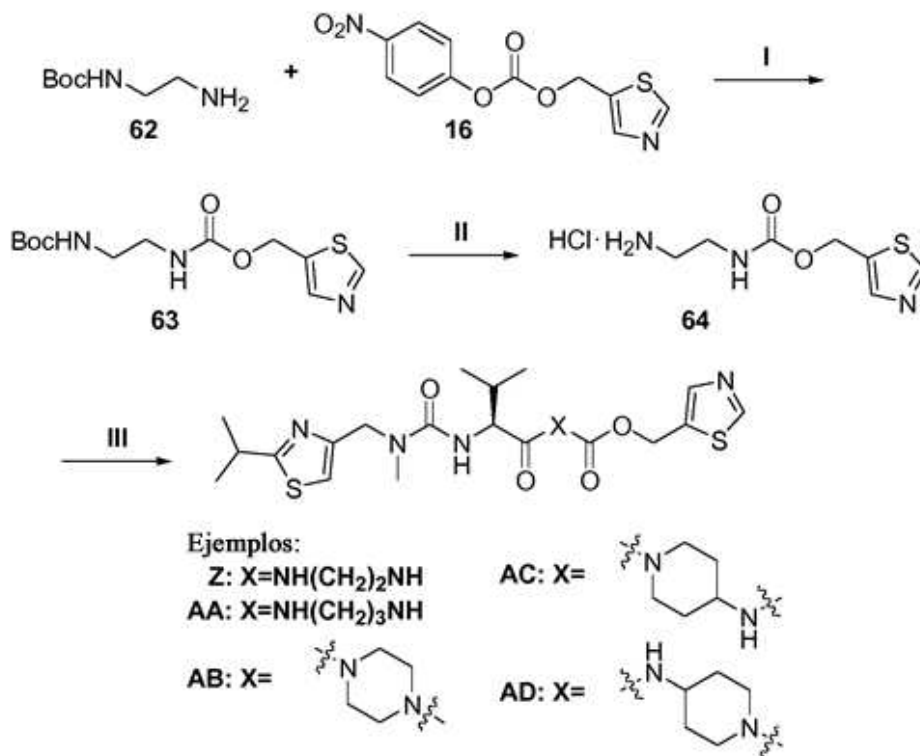
[0266] El Ejemplo X (205 mg, 65%) se preparó siguiendo el procedimiento del Método II para el Ejemplo T, excepto que se usó el Ejemplo W en vez del Ejemplo R. m/z: 748.2 (M+H)⁺.

Ejemplo Y

[0267] El Ejemplo Y (106 mg, 50%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo U, excepto que se usó el Ejemplo W en vez del Ejemplo R. m/z: 784.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.81 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40-7.05 (m, 10H), 6.98 (s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.78 (s, 1H); 5.25 (m, 4H); 4.29 (m, 2H); 4.33 (br s, 1H); 4.12 (br s, 1H); 3.77 (br s, 1H); 3.10 (br s, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00-1.20 (m, 12H).

Preparación de los Ejemplos Z-AD

[0268]
Esquema 26



I. DIPEA, CH₃CN; II. HCl/ dioxano, EtOAc; III. ácido 29, DIPEA, EDC, HOBT, THF

Compuesto 62

[0269] El tert-butil 2-aminoetilcarbamato (**62**) está disponible comercialmente en Aldrich, y se usó sin purificación.

Compuesto 63

[0270] A una solución del Compuesto **62** (2.0 mmol) en CH₃CN(15 mL) se agregó el Compuesto **16** (1.82 mmol), seguido por la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (0.61 mL). La mezcla se agitó a 25°C por 12 horas. El solvente fue removido *in vacuo*, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 25-100% EtOAc/gradiente hexano) dio el Compuesto 63. m/z: 301.9 (M+H)⁺.

Compuesto 64

[0271] A una solución del Compuesto **63** (1.05 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió solución de 4N HCl/dioxano (1.1 mL). La mezcla se dejó agitar a 25°C por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el Compuesto 64 se obtuvo como un polvo blanco. Este material se usó en el siguiente paso sin purificación. m/z: 216.0 (M+H)⁺.

Ejemplo Z

[0272] El Compuesto **64** (70 mg, 0.29 mmol) se disolvió en THF (2.2 mL). El Compuesto **29** (91 mg, 0.29 mmol) se agregó al matraz de la reacción como una solución 1.0M en THF, seguido por HOBt (59 mg, 0.44 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (207 mL, 1.16 mmol), y EDC (103 mL, 0.58 mmol). La reacción se dejó agitar a 25°C por 12 horas a 25°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ gradiente) dio el Ejemplo **Z** (54 mg, 38%). m/z: 497.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 6.99 (s, 1H); 6.80 (br s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.87 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.97 (m, 1H); 3.34 (m, 4H); 2.95 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 1.38 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97 (d, J=7 Hz, 6H).

Ejemplo AA

[0273] El Ejemplo **AA** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III (**Esquema 20**) para el Ejemplo **Z**, con la excepción que se usó tert-butil 3-aminopropilcarbamato en vez de tert-butil 2-aminoetilcarbamato (Compuesto **62**). Luego de la purificación con Combiflash®, se obtuvieron 38 mg (34%) del Ejemplo **AA**. m/z: 511.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.78 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 6.96 (s, 2H); 6.17 (br s, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.26 (m, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.40-3.10 (m, 5H); 2.97 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.36 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96 (d, J=7 Hz, 6H).

Ejemplo AB

[0274] El Ejemplo **AB** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III (**Esquema 20**) para el Ejemplo **Z**, con la excepción que se usó tert-butil 1-piperacincarboxilato en vez de tert-butil 2-aminoetilcarbamato (Compuesto **62**). Luego de la purificación con Combiflash®, se obtuvieron 64 mg (45%) del Ejemplo **AB**. m/z: 523.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.82 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 6.96 (s, 1H); 5.93 (br s, 1H); 5.35 (s, 2H); 4.62 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 3.80-3.40 (m, 8H); 3.34 (m, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.97 (m, 1H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96, 0.93 (d, J=7 Hz, 6H).

Ejemplo AC

[0275] El ejemplo **AC** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III (Esquema 20) para el Ejemplo **Z**, con la excepción que se usó 4-amino-1-piperidincarboxilato en vez de tert-butil 2-aminoetilcarbamato (Compuesto **62**). Luego de la purificación con Combiflash®, se obtuvieron 60 mg (44%) del Ejemplo **AC**. m/z: 537.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 6.97 (s, 1H); 5.82 (br s, 1H); 5.30 (m, 3H); 4.80-4.40 (m, 5H); 4.03 (m, 1H); 3.72 (br s, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.01 (s, 3H); 2.79 (m, 1H); 2.20-1.90 (m, 4H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97, 0.90 (d, J=7 Hz, 6H).

Ejemplo AD

[0276] El Ejemplo **AD** se preparó siguiendo los procedimientos I-III para el Ejemplo **Z**, con la excepción que se usó tert-butil 4- piperidinilcarbamato en vez de tert-butil 2-aminoetilcarbamato (Compuesto **62**). Luego de la

purificación con Combiflash®, se obtuvieron 49 mg (36%) del Ejemplo **AC**. m/z: 537.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.33 (br s, 1H); 6.11 (br s, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 4.20-3.80 (m, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.10-2.80 (m, 6H); 2.21 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97 (d, J=7 Hz, 6H).

5 Preparación de los Ejemplos AE-AG

[0277]
Esquema 27

10

15

20

25

30

35

40

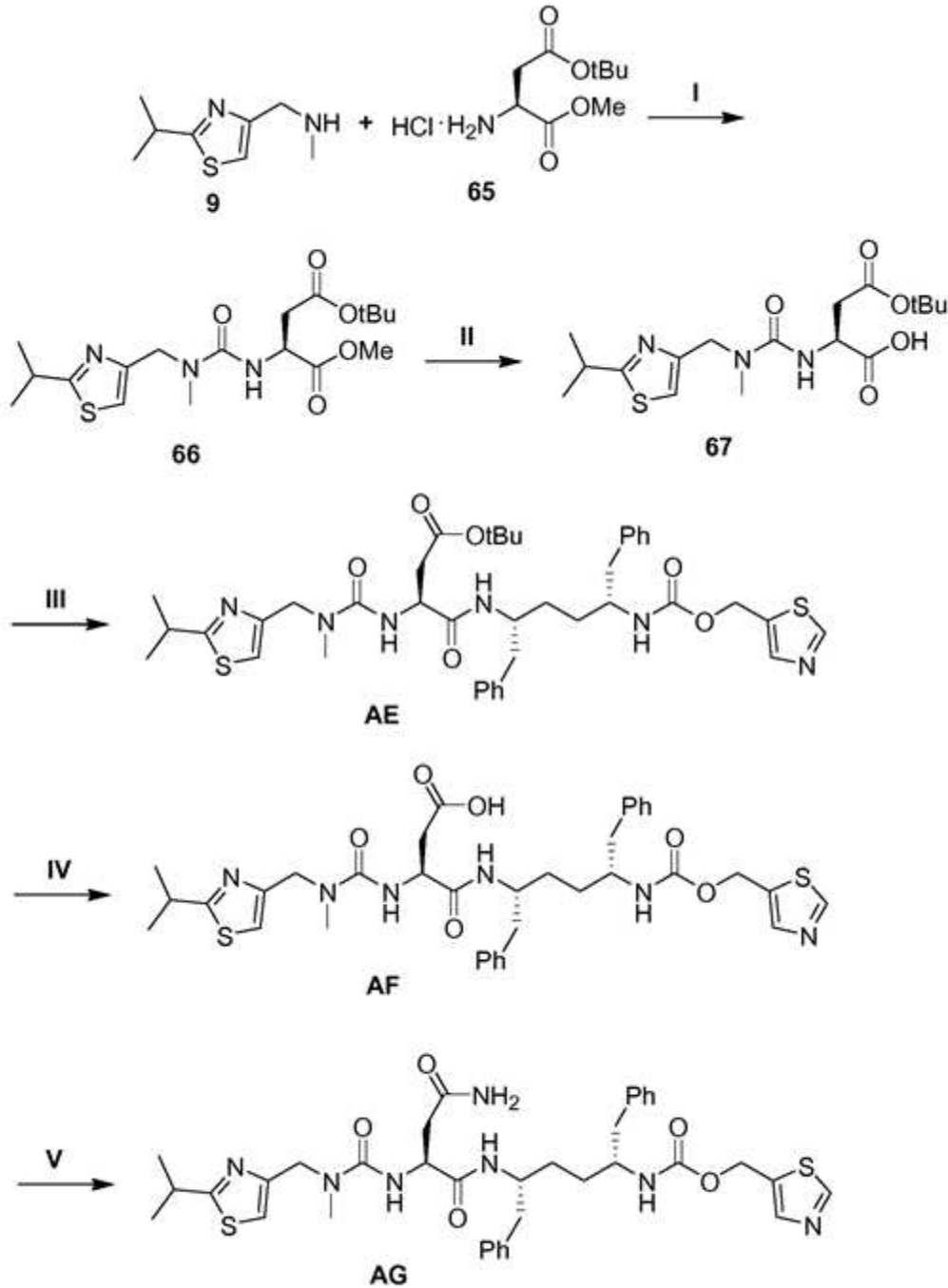
45

50

55

60

65



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. NaOH, THF/H₂O; III. Cmp . 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF; IV. puro; TFA; V. (Boc)₂O, NH₄HCO₃, piridina, dioxano, DMF

Compuesto 65

[0278] El Compuesto 65 se adquiere comercialmente en Chem Impex International, y se usó sin purificación.

Compuesto 66

5 [0279] El Compuesto 65 (956 mg, 4.0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (45 mL) y se agregó 1,1-carbonildiimidazol (648 mg, 4.0 mmol), seguido por *i*-Pr₂NEt (2.8 mL, 16 mmol). La solución se agitó a 25°C por 12 horas. El Compuesto 9 (679 mg, 4.0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se agregó a la reacción. La mezcla se dejó agitar por 5 horas. Luego, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celita. El acetato de etilo se removió luego *in vacuo*. La purificación con cromatografía en columna flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: EtOAc) dio el Compuesto 66 (841 mg). *m/z*: 400.0 (M+H)⁺.

Compuesto 67

15 [0280] El Compuesto 66 (841 mg, 2.11 mmol) se disolvió en THF (9 mL) y se agregó NaOH 2N acuoso. La solución se agitó a 25°C por 2 horas. La reacción se ajustó a pH 2 con 1N HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El Compuesto 67 (772 mg) se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. *m/z*: 386.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AE

20 [0281] El Compuesto 67 (569 mg, 1.48 mmol) se disolvió en THF (17 mL). Se agregó el Compuesto 8 (970 mg, 2.37 mmol), seguido por HOBt (300 mg, 2.22 mmol), *i*-Pr₂NEt (1.06 mL, 5.92 mmol), y EDC (0.52 mL, 2.96 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 36 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación con cromatografía en columna flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 8% *i*PrOH/CH₂Cl₂) dio el Ejemplo AE (3.02 g). *m/z*: 777.2 (M+H)⁺.

Ejemplo AF

30 [0282] El Ejemplo AE (100 mg, 0.13 mmol) se disolvió en TFA limpio (3 mL). La mezcla se agitó a 25°C por 2 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación por HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 5-95% CH₃CN/H₂O gradiente) dio el Ejemplo AF (20 mg, 21%). *m/z*: 721.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H); 6.41 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.40-5.00 (m, 3H); 4.70-4.50 (m, 3H); 4.05 (br s, 1H); 3.81 (br s, 1H); 3.51 (br s, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 1.41 (d, *J*=7 Hz, 10H).

Ejemplo AG

40 [0283] El Ejemplo AF (70 mg, 0.10 mmol) se disolvió en dioxano (0.5 mL). Se agregó DMF (83 mL), piridina (25 mL, 0.29 mmol), di-*tert*-butildicarbonato (27 mg, 0.13 mmol), y bicarbonato de amonio (15 mg, 0.19 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 48 horas, luego se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 5-95% CH₃CN/H₂O gradiente) dio el Ejemplo AG (35 mg, 50%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 7.08 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 5.40-5.10 (m, 4H); 4.60-4.40 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.45 (m, 1H); 1.70-1.20 (m, 10H).

Preparación de los Compuestos 68 y 69

[0284]

Esquema 28



15

68: R= metil

69: R= ciclopropil

60

I. a. MsCl, TEA, CH₃CN; b. MeNH₂/H₂O; c. ciclopropil amina

Compuesto 15

[0285] El Compuesto 15 se adquiere comercialmente en Molekula y se usó sin purificación.

Compuesto 68

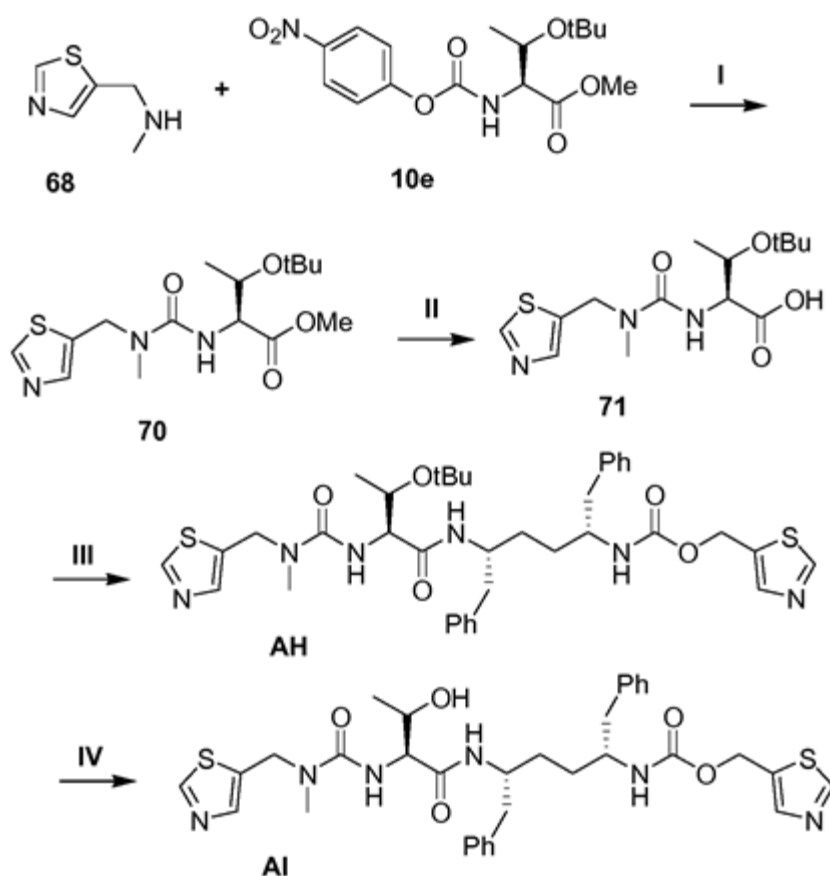
[0286] El Compuesto 15 (6.81 g, 59.1 mmol) se disolvió en CH₃CN (340 mL) y se agregó cloruro de metanosulfonilo (7.03 mL, 65.1 mmol), seguido por trietilamina (9.03 mL, 65.1 mmol). Luego que la mezcla se agitó por 20 min, se agregó metilamina/agua 40% wt. (516 mL) a la mezcla de la reacción. La mezcla se agitó por 12 horas a 25°C. El solvent se removió bajo presión reducida y el residuo se particionó entre Na₂CO₃ acuoso saturado y CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por cromatografía flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ gradiente) dio el Compuesto 68 (5.07 g). m/z: 128.9 (M+H)⁺.

Compuesto 69

[0287] El Compuesto 15 (10.0 g, 80 mmol) se disolvió en CH₃CN (500 mL) y se agregó cloruro de metanosulfonilo (7.0 mL, 88 mmol), seguido por trietilamina (12.3 mL, 88 mmol). Luego que la mezcla se agitó por 2h, se agregó ciclopropilamina (140 mL, 2000 mmol) en CH₃CN (500 mL) a la mezcla de la reacción. La mezcla se agitó por 36 horas a 25°C. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se particionó entre Na₂CO₃ acuoso saturado y 3:1 CH₂Cl₂:i-PrOH. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El Compuesto 69 (12.81 g) se usó en el siguiente paso sin purificación. m/z: 155.0 (M+H)⁺.

Preparación de los Ejemplos AH y AI

[0288]

Esquema 29

I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Cmpd. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. neat TFA; b. NaOH, THF, H₂O

Compuesto 70

[0289] El Compuesto **68** (1.00 g, 7.80 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (25 mL) y se agregó el Compuesto **10e** (2.51 g, 7.09 mmol), seguido por *N,N*-dimetaminopiridina (200 mg, 1.63 mmol), y trietilamina (4.34 mL, 31.2 mmol). La mezcla se dejó agitar a 60 °C por 6 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El residuo resultante se purificó por Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 20-100% EtOAc/gradiante hexano) dio el Compuesto **70** (2.14 g). m/z: 343.9 (M+H)⁺.

Compuesto 71

[0290] El Compuesto **70** (2.14 g, 6.23 mmol) se disolvió en THF (25 mL) y se agregó LiOH 1M acuoso (12.5 mL). La mezcla se agitó a 25°C por 2 horas. La reacción se refrescó con 1M HCl (15 mL) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron para proporcionar el Compuesto 71 (1.96 g). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación. m/z: 330.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AH

[0291] El Compuesto **71** (43 mg, 0.13 mmol) se disolvió en THF (1.5 mL). Se agregó el Compuesto **8** (50 mg, 0.12 mmol), seguido por HOBt (24 mg, 0.18 mmol), iPr₂NEt (86 mL, 0.48 mmol), y EDC (42 mL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación con cromatografía en columna flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 1-10% MeOH/CH₂Cl₂ gradiente) dio el Ejemplo **AH** (66 mg). m/z: 721.2 (M+H)⁺.

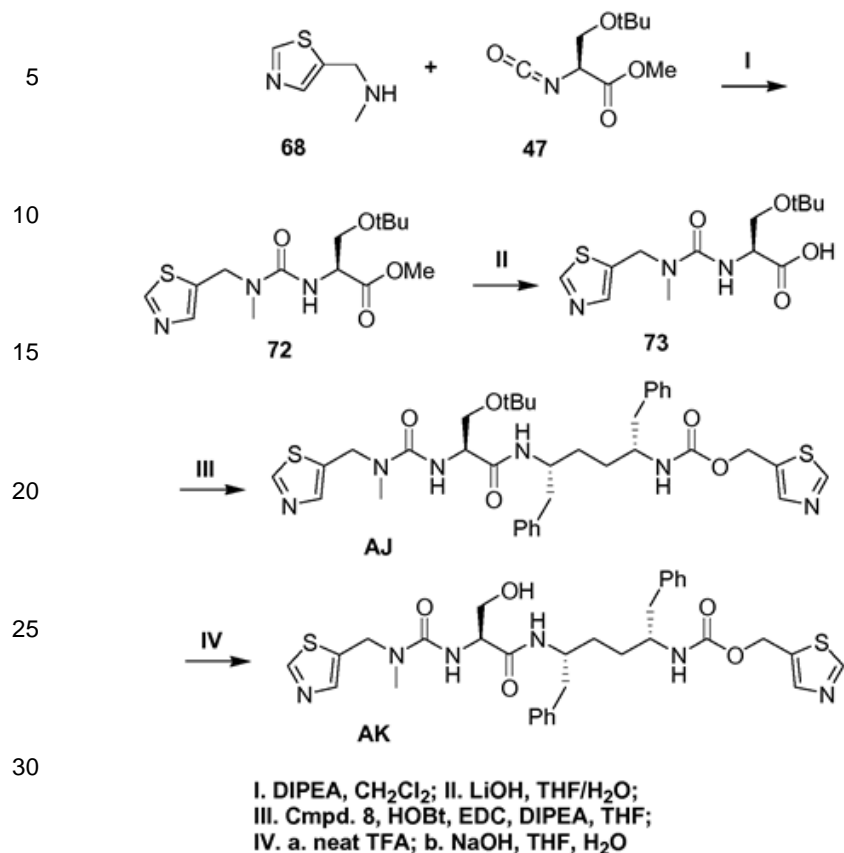
Compuesto AI

[0292] El Ejemplo **AH** (66 mg, 0.09 mmol) se disolvió en TFA y se dejó agitar a 25°C por 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se diluyó con THF (3 mL) y se agregó NaOH acuoso 2N hasta un pH 12. La mezcla se dejó agitar por 20 min y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó secuencialmente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por cromatografía flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0-20% i-PrOH/CH₂Cl₂ gradiente) dio el Ejemplo **AI** (71 mg, 97%). m/z: 665.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.69 (m, 1H); 5.34 (m, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.86 (m, 2H); 4.73, 4.59 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4.30 (s, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.86 (br s, 1H); 2.88 (s, 3H); 2.85-2.60 (m, 4H); 2.01 (s, 1H); 1.58 (s, 2H); 1.44 (s, 2H); 1.09 (d, J= 6 Hz, 3H).

Preparación de los Ejemplos AJ y AK

[0293]

Esquema 30

35 Compuesto 47

[0294] El Compuesto 47 se adquiere comercialmente en TCI America y se usó sin purificación.

40 Compuesto 72

[0295] El Compuesto 72 se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto 48, (Método II), con la excepción que se usó el Compuesto 68 en vez del Compuesto 9.

45 Compuesto 73

[0296] El Compuesto 73 se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto 49, con la excepción que se usó el Compuesto 72 en vez del Compuesto 48.

50 Ejemplo AT

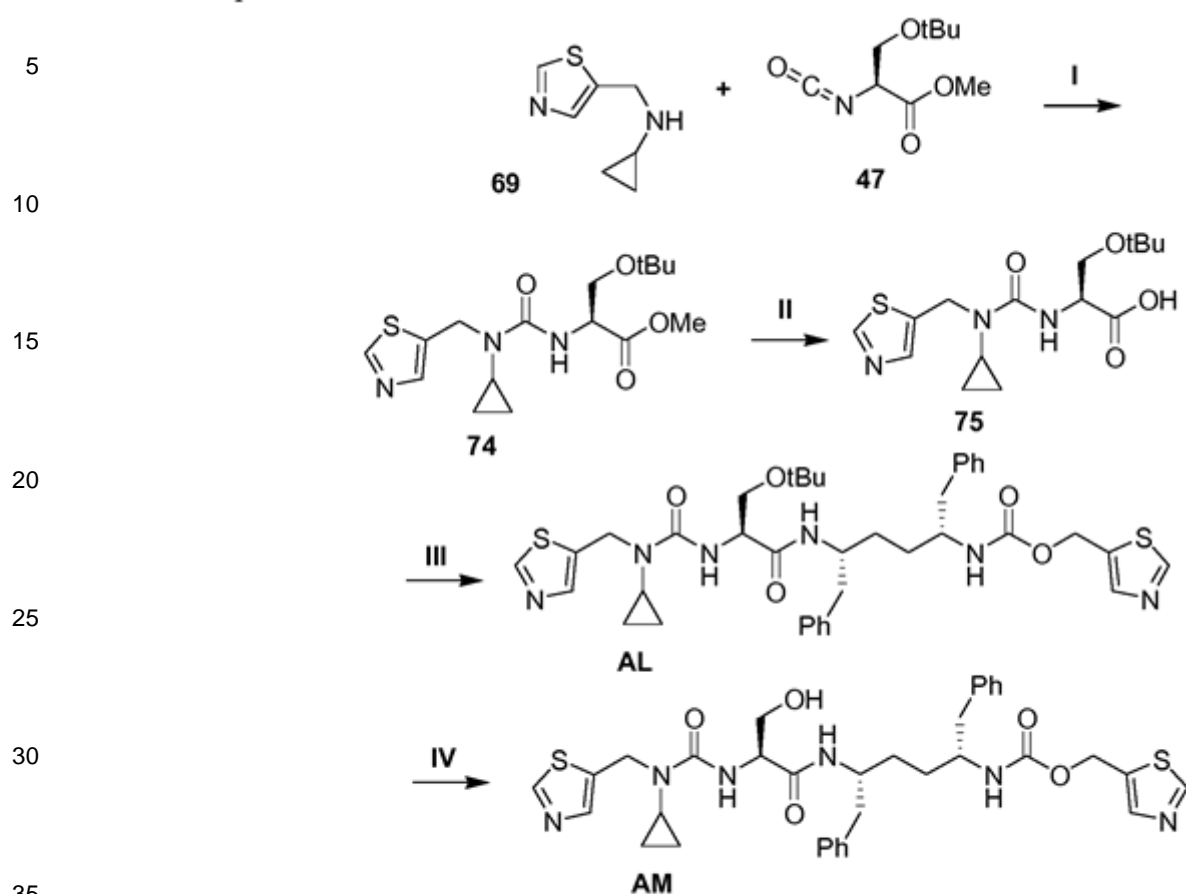
[0297] El ejemplo AJ (70 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo AH, excepto que se usó el Compuesto 73 (41 mg, 0.13 mmol) en vez del Compuesto 71. m/z: 707.2 (M+H)⁺.

55 Ejemplo AK

[0298] El ejemplo AK (43 mg, 67%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo AI, excepto que se usó el Ejemplo AJ (70 mg, 0.10 mmol) en vez del Ejemplo AH. m/z: 651.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.83 (s, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.65 (br s, 1H); 5.47 (br s, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.90 (m, 1H); 4.82-4.50 (m, 2H); 4.30-4.00 (m, 3H); 3.84 (br s, 1H); 3.49 (m, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.75 (br s, 5H); 1.60-1.20 (m, 4H).

60 Preparación de los Ejemplos AL y AM65 [0299]

Esquema 31



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Cmpd. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. neat TFA; b. NaOH, THF, H₂O

Compuesto 74

[0300] El Compuesto **69** (1.56 g, 10.1 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL). Se agregó el Compuesto **47** (1.7 g, 8.5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), seguido por *i*-Pr₂NEt (3.02 mL, 16.9 mmol). La reacción se agitó a 25 °C por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 50-100% EtOAc/gradiente hexano) dio el Compuesto **74** (2.92 g). *m/z*: 356.0 (M+H)⁺.

Compuesto 75

[0301] El Compuesto **74** (0.97 mmol) se absorbió en THF (3 mL) y se trató con 1M LiOH preparado al fesco (2 mmol) y se agitó vigorosamente por 1h. La reacción se refrescó con 1M HCl (2.5 mmol) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 mL). Los orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* para producir 0.331 g (cuant) del Compuesto **75** como una película incolora (*m/z* 342.0 (M+H)⁺).

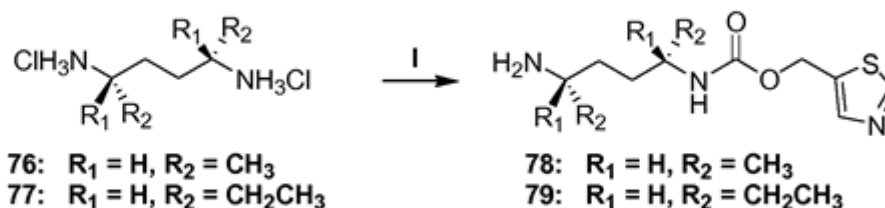
Ejemplo AL

[0302] El ejemplo **AL** (2.20 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **AH**, excepto que se usó el Compuesto **75** (2.00 g, 4.88 mmol) en vez del Compuesto **71**. *m/z*: 733.2 (M+H)⁺.

Ejemplo AM

[0303] El Ejemplo **AM** (1.88 g, 92%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **AI**, con la excepción que se usó el Ejemplo **AL** (2.20 g, 3.01 mmol) en vez del Ejemplo **AH**. m/z : 677.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.59 (m, 1H); 6.31 (m, 1H); 5.23 (s, 2H); 5.00 (m, 1H); 4.72, 4.60 (d_{AB}, $J=15$ Hz, 2H); 4.18 (s, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.84 (br s, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.85-2.60 (m, 4H); 2.37 (br s, 2H); 1.58 (s, 2H); 1.41 (s, 2H); 0.93 (m, 2H); 0.76 (m, 2H).

Esquema 32



I. compuesto 16, DIPEA, MeCN

Compuesto 76

[0304] El Compuesto **76** (m/z 117.0 (M+H)⁺ de diamina) se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Compuesto **22** (descrito en el Esquema **12**) excepto que se usó CBZ-L-alininol en vez de CBZ-L-fenilalaninol y el Paso **III** se realizó agregando 1M HCl.

Compuesto 77

[0305] El Compuesto **77** (m/z 145.0 (M+H)⁺ de diamina) se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar el Compuesto **76** excepto que se usó (S)-(+)-2-CBZ-amino-1-butanol en vez de CBZ-L-alininol.

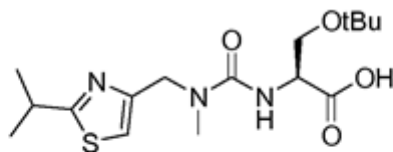
Compuesto 78

[0306] Se agregó el Compuesto **76** (7.93 mmol) a una solución de NaOH (16.7 mmol) en H₂O (5 mL) que se enfrió a 0°C y se diluyó con MeCN (40 mL). Se agregó DIPEA (2.1 mL, 11.9 mmol). El Compuesto **16** (7.9 mmol) se absorbe en MeCN (40 mL) y se agregó a la solución de reacción gota a gota a través de un embudo de adición en 1h. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se remueve *in vacuo* y el residuo se absorbió en un 3/1 CHCl₃/IPA (50 mL). La solución resultante se enjuagó con Na₂CO₃ sat. (50 mL), y se agregó agua hasta que la capa acuosa fue homogénea. La capa acuosa se extrajo con 3/1 CHCl₃/IPA (3 X 25 mL). Los orgánicos combinados se enjuagaron con Na₂CO₃ saturado (50 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se removió en *vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre SiO₂ (100% EtOAc, luego 0 a 20% MeOH/DCM) para producir 0.63 g (31%) de **78** como un sólido blanco. (m/z 258.0 (M+H)⁺).

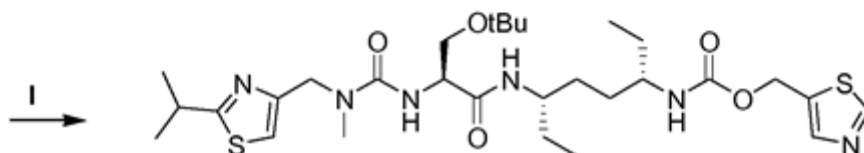
Compuesto 79

[0307] El Compuesto **79** (m/z 286.1 (M+H)⁺) se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto **78**, con la excepción que se usó el Compuesto **77** en vez del Compuesto **76**.

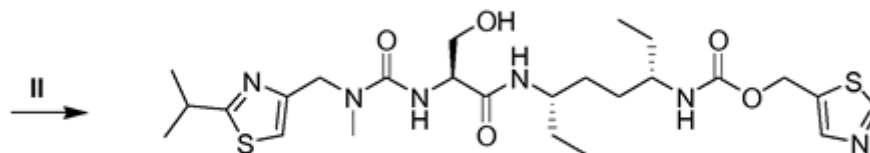
Esquema 33



49



AN



AO

I. Cmpd. 79, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 II. a. neat TFA; b. NaOH, THF, H₂O

Ejemplo AN

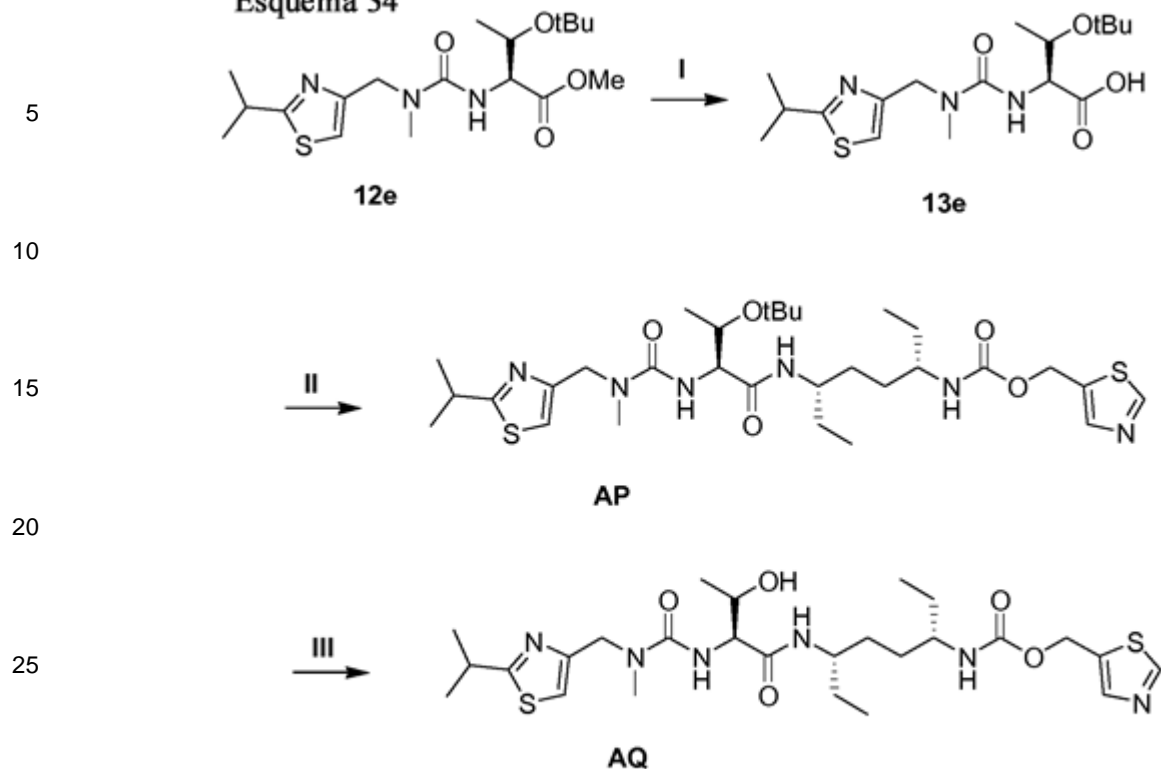
[0308] El Ejemplo AN (68 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo AH, con las excepciones que el Compuesto 49 (68 mg, 0.19 mmol) se usó en vez del Compuesto 71, y el Compuesto 79 (50 mg, 0.18 mmol) se usó en vez del Compuesto 8. m/z: 625.2 (M+H)⁺.

Ejemplo AO

[0309] El ejemplo AO (66 mg, 76%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo AI, excepto que se usó el Ejemplo AN (43 mg, 0.13 mmol) en vez del Ejemplo AH. m/z: 569.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.85 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.81 (m, 1H); 5.29 (s, 2H); 4.87 (m, 1H); 4.63, 4.48 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.76 (m, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.02 (m, 4H); 1.60-1.20 (m, 14H); 1.00-0.70 (m, 6H).

Preparación de los Ejemplos AP y AQ**[0310]**

Esquema 34



I. LiOH, THF/H₂O; II. Cmpd. 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
III. a. neat TFA; b. NaOH, THF, H₂O

Compuesto 13e

[0311] El Compuesto **13e** (1.39 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **71**, excepto que se usó el Compuesto **12e** (1.53 g, 3.97 mmol) en vez del Compuesto **70**. *m/z*: 372.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AP

[0312] El ejemplo **AP** (87 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **AH**, excepto que se usó el Compuesto **13e** (71 mg, 0.19 mmol) en vez del Compuesto **71**, y el Compuesto **79** (50 mg, 0.18 mmol) en vez del Compuesto **8**. *m/z*: 639.2 (M+H)⁺.

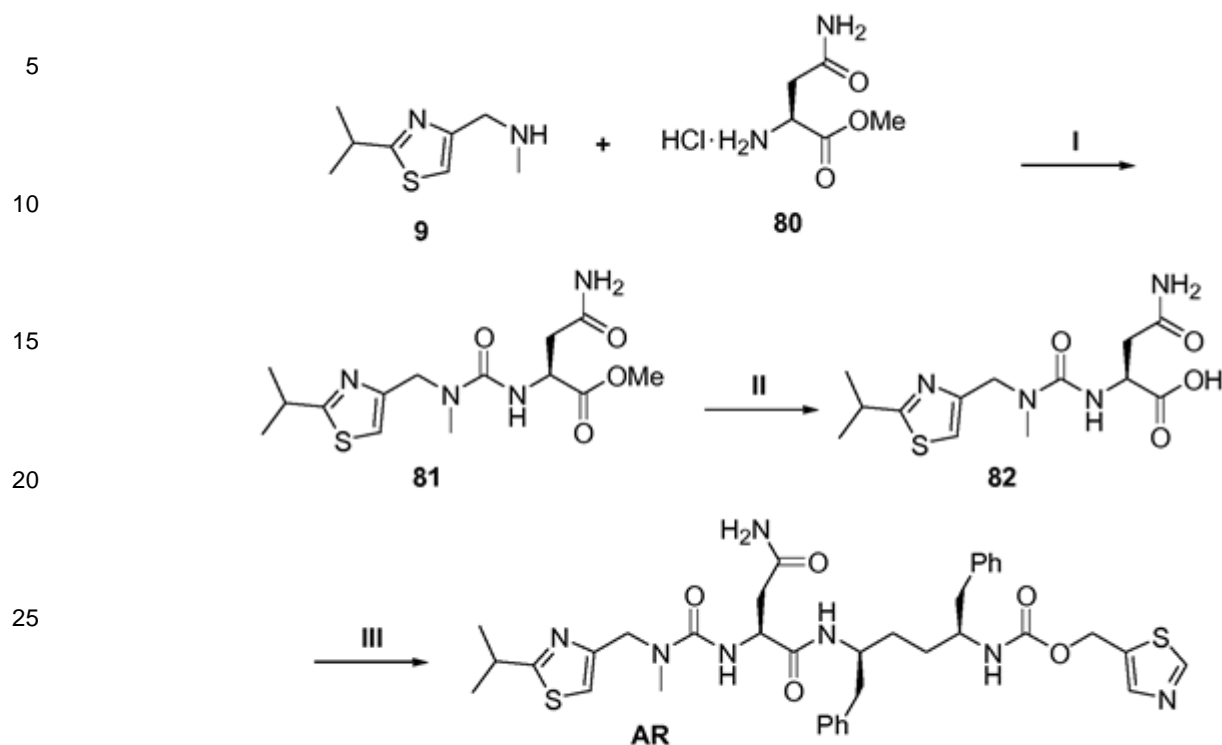
Compuesto AQ

[0313] El Ejemplo **AQ** (61 mg, 76%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **AI**, con la excepción que se usó el Ejemplo **AP** (87 mg, 0.14 mmol) en vez del Ejemplo **AH**. *m/z*: 583.2 (M+H)⁺.
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.52 (s, 1H); 5.28 (m, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.59, 4.43 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.17 (br s, 1H); 3.75 (br s, 1H); 3.52 (br s, 1H); 3.35 (br s, 1H); 3.01 (m, 3H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.10 (m, 17H); 1.00-0.70 (m, 6H).

Preparación del Ejemplo AR

[0314]

Esquema 35



Compuesto 80

[0315] El Compuesto **80** se adquiere comercialmente en Chem Impex International, y se usó sin purificación.

Compuesto 81

[0316] El Compuesto **80** (2.0 g, 11.0 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (170 mL) y se agregó 1,1-carbonildiimidazol (1.78 g, 11.0 mmol), seguido por iPrNEt (7.83 mL, 43.8 mmol). La solución se dejó agitar a 25°C por 12 horas. El Compuesto **9** (1.86 g, 11.0 mmol) se disolvió en 20 mL de CH₂Cl₂ y se agregó a la mezcla de la reacción. La solución se agitó a 25°C por 12 horas. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 66-100% EtOAc/gradiente hexano) dio el Compuesto **81** (0.252 mg). m/z: 343.0 (M+H)⁺.

Compuesto 82

[0317] El Compuesto **82** (0.252 g, 0.74 mmol) se disolvió en THF (4 mL) y se agregó LiOH 1M acuoso (1.48 mL). La mezcla se agitó a 25°C por 3 horas. La reacción se refrescó con 1M HCl (2 mL) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron para lograr el Compuesto **82** (0.18 g). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación. m/z: 329.1 (M+H)⁺.

Ejemplo AR

[0318] El Compuesto **82** (182 mg, 0.55 mmol) se disolvió en THF (7.15 mL). Se agregó el Compuesto **46** (225 mg, 0.55 mmol), seguido por HOBt (112 mg, 0.83 mmol), iPr₂NEt (393 mL, 2.20 mmol), y EDC (194 mL, 1.10 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación con cromatografía en columna flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 5-10% MeOH/CH₂Cl₂ gradiente) dio el Ejemplo **AR** (208 mg, 53%). m/z: 720.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.97 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65

(br s, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.40-5.10 (m, 4H); 4.52 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 5H); 2.50-2.40 (br s, 1H); 1.80-1.20 (m, 10H).

Preparación de lo ejemplo AS

5

[0319]

Esquema 36

10

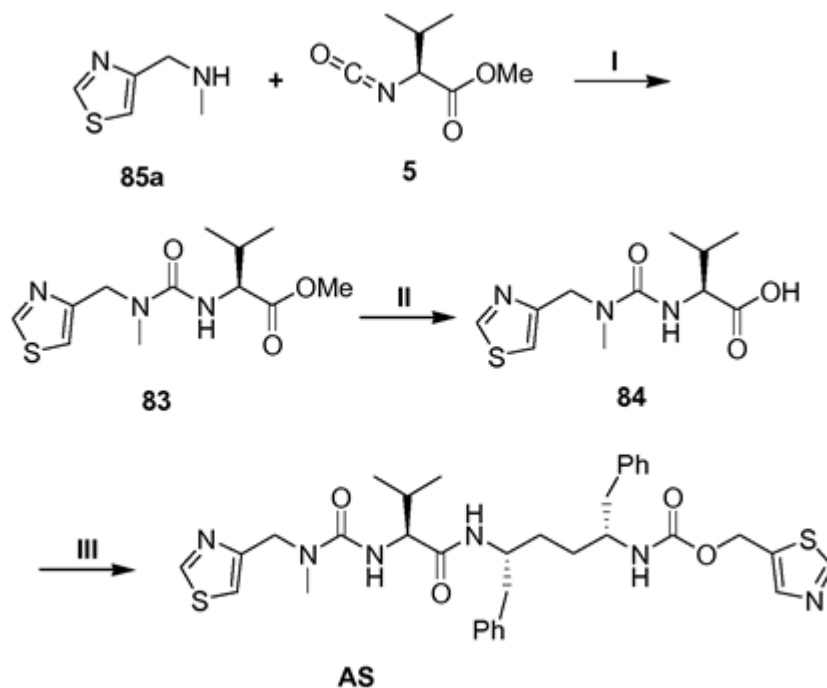
15

20

25

30

35



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O; III. Cmpd. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Compuesto 85a

40

[0320] El Compuesto **85a** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el Compuesto **4**, excepto que se usó 4-clorometiltiazol (adquirido en TCI America) en vez del Compuesto **3** y metilamina en vez de isopropilamina.

Compuesto 83

45

[0321] Al Compuesto **85a** (0.40 g, 3.12 mmol) en CH₂Cl₂ (9 mL) se le agregó *N, N*-diisopropyletilamina (1.04 mL, 5.85 mmol), seguido por el Compuesto **5** (280 mL, 1.95 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por 3.5 horas a 25 °C . El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 90-100% EtOAc/gradiante hexano) dio el Compuesto **83** (0.51 g). m/z: 286.0 (M+H)⁺.

50

Compuesto 84

[0322] El Compuesto **83** (0.51 g, 1.77 mmol) se disolvió en THF (10 mL) y se agregó LiOH 1M acuoso (3.54 mL). La mezcla se agitó a 25°C por 2 horas. La reacción se refrescó con 1M HCl (4.8 mL) y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron para proporcionar el Compuesto **84** (0.430 g). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación. m/z: 272.0 (M+H)⁺.

60

Ejemplo AS

[0323] El Compuesto **84** (150 mg, 0.55 mmol) se disolvió en THF (7.15 mL). Se agregó el Compuesto **8** (225 mg, 0.55 mmol), seguido por HOBt (112 mg, 0.83 mmol), iPr₂NEt (393 mL, 2.20 mmol), y EDC (198 mL, 1.11 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó en

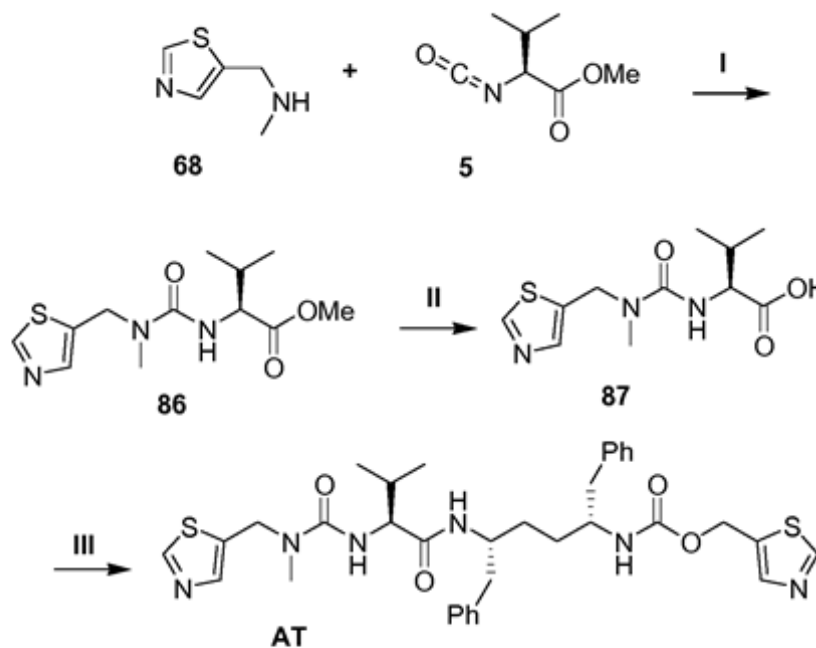
65

acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación con cromatografía en columna flash (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 7% i-PrOH/CH₂Cl₂ gradiente) dio el Ejemplo **AS** (219 mg, 60%). m/z: 663.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.87 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.22 (br s, 1H); 5.73 (br s, 1H); 5.22 (m, 2H); 4.50 (m, 2H); 4.16 (br s, 1H); 4.05 (br s, 1H); 3.75 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 5H); 2.90 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 6H).

Preparación de lo ejemplo AT

[0324]

Esquema 37

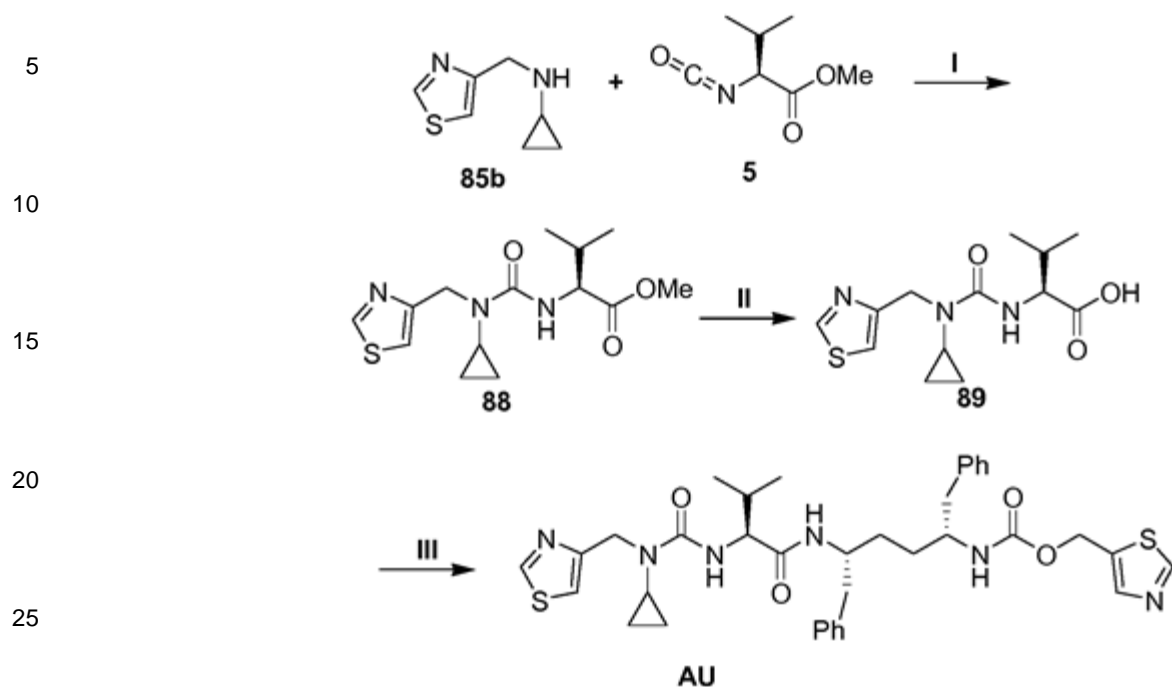


I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
III. Cmpd 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Compuesto 87

[0325] El Compuesto **87** (386 mg) se preparó a partir del Compuesto **86** siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **7** a partir del Compuesto **6**, excepto que se usó el Compuesto **68** en vez del Compuesto **4**. m/z 286.0 (M+H)⁺ Preparación del Ejemplo AU

Esquema 38



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ; III. Cmpd. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Compuesto 85b

35 [0326] El Compuesto **85b** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el Compuesto **4**, excepto que se usó 4-clorometiltiazol (adquirido en TCI America) en vez del Compuesto 3.

Compuesto 88

40 [0327] El Compuesto **88** (341 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **83**, excepto que se usó el Compuesto **85b** (300 mg, 1.95 mmol) en vez del Compuesto **85a**. m/z: 312.0 (M+H)⁺.

Compuesto 89

45 [0328] El Compuesto **89** (341 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto **84**, con la excepción que se usó el Compuesto **88** (293 mg, 0.99 mmol) en vez del Compuesto **83**. m/z: 298.0 (M+H)⁺.

Ejemplo AU

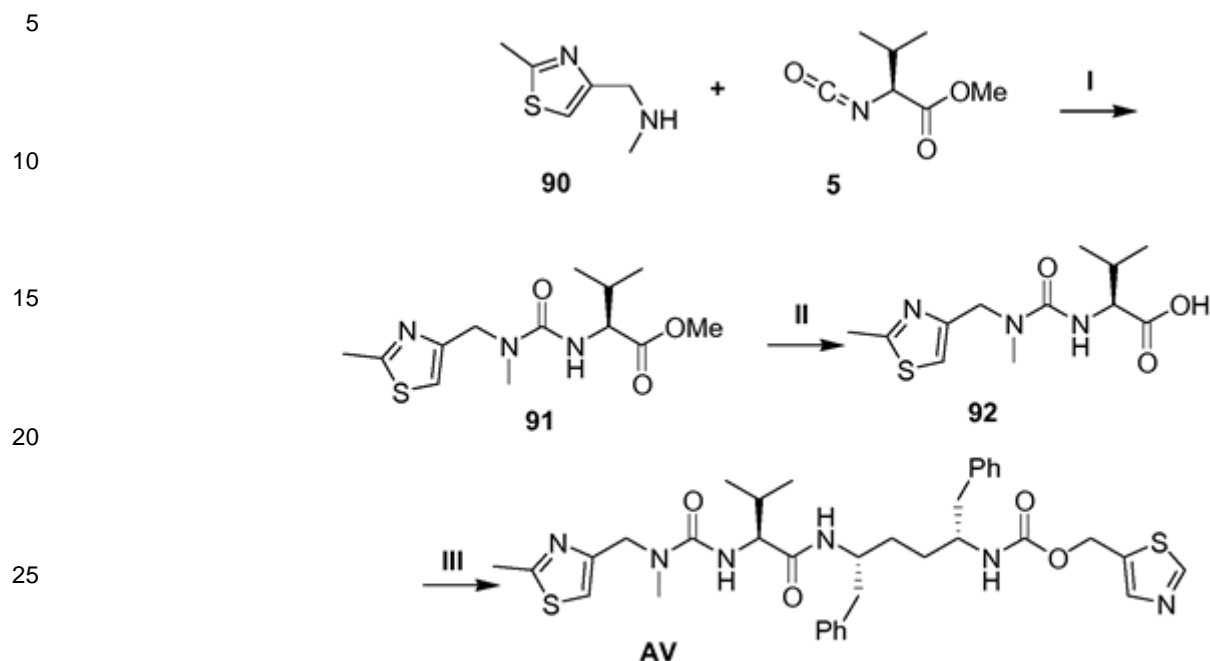
50 [0329] El ejemplo **AU** (226 mg, 64%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **AS**, excepto que se usó el Compuesto **89** (150 mg, 0.51 mmol) en vez del Compuesto **84**. m/z: 689.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) b 8.87 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.21 (m, 1H); 5.73 (m, 1H); 5.29 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 4.88 (d, $J=16$ Hz, 1H); 4.47 (d, $J=16$ Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.75 (br s, 1H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.51 (br s, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 10H).

55

Preparación de lo ejemplo AV**[0330]**

60

Esquema 39

Compuesto 90

[0331] El Compuesto **90** (190 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto **4**, con la excepción que se usó 4-(clorometil)-2-metiltiazol en vez del Compuesto **3**. (m/z 141.1 (M-H)

Compuesto 91

[0332] El Compuesto **91** (400 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **6**, excepto que se usó el Compuesto **90** en vez del Compuesto **4**. m/z 300.0 (M+H)⁺

Compuesto 92

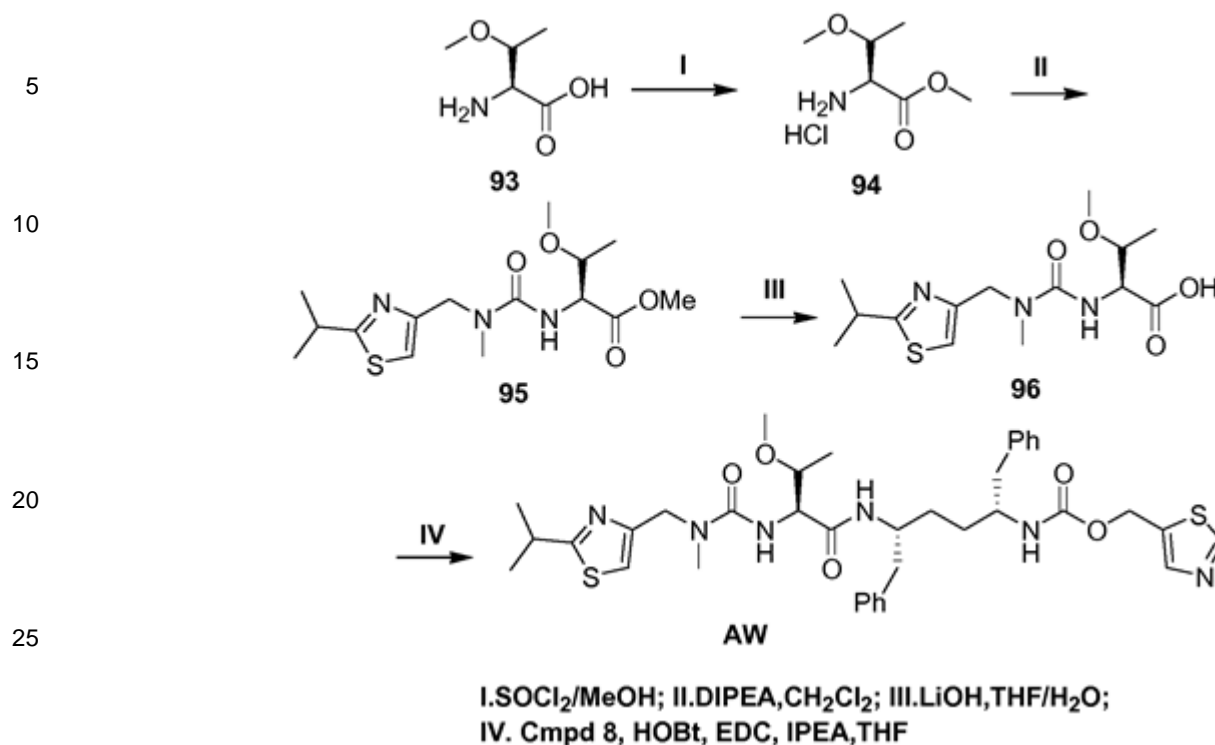
[0333] El Compuesto **92** (188 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto **7**, con la excepción que se usó el Compuesto **91** en vez del Compuesto **6**. m/z 284.0 (M-H)⁻

Ejemplo AV

[0334] El ejemplo **AV** (107 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **92** en vez del Compuesto **7**. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27-7.07 (m, 10H), 6.93 (s, 1H), 6.25 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.65 (br s, 7H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 4H), 0.82 (m, 6 H): m/z 677.2 (M+H)⁺

Preparación de lo ejemplo AW**[0335]**

Esquema 40

Compuesto 93

[0336] El Compuesto **93** se adquiere comercialmente en TCI America y se usó sin purificación.

Compuesto 94

[0337] A una solución del Compuesto **93** (500 mg, 3.76 mmol) en metanol (20 mL) se agregó cloruro de tionilo (0.5 mL, 6.6 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 60°C por 20 minutos, y se concentró *in vacuo* para dar el Compuesto **94**.

40

Compuesto 95

[0338] A una solución agitada del Compuesto **94** (3.7 mmol) y diisopropiletanolamina (1.4 mL, 8.3 mmol) en diclorometano (50 mL) se agregó CDI (609 mg, 3.7 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas. Se agregó el Compuesto **9** y la mezcla se agitó por 12 horas más. La concentración y purificación por cromatografía de columna flash (0-100%: EtOAc/hexano) dio el Compuesto **95** (100 mg). m/z 344.3 (M+H)⁺

45

Compuesto 96

[0339] El Compuesto **96** (39 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **7**, excepto que se usó el Compuesto **95** en vez del Compuesto **6**. m/z 328.3 (M-H)⁻

50

Ejemplo AW

[0340] El ejemplo **AW** (107 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **96** en vez del Compuesto **7**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 4.35-4.0 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 4H), 2.0-1.4 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.05 (m, 4H): m/z 721.3 (M+H)⁺

55

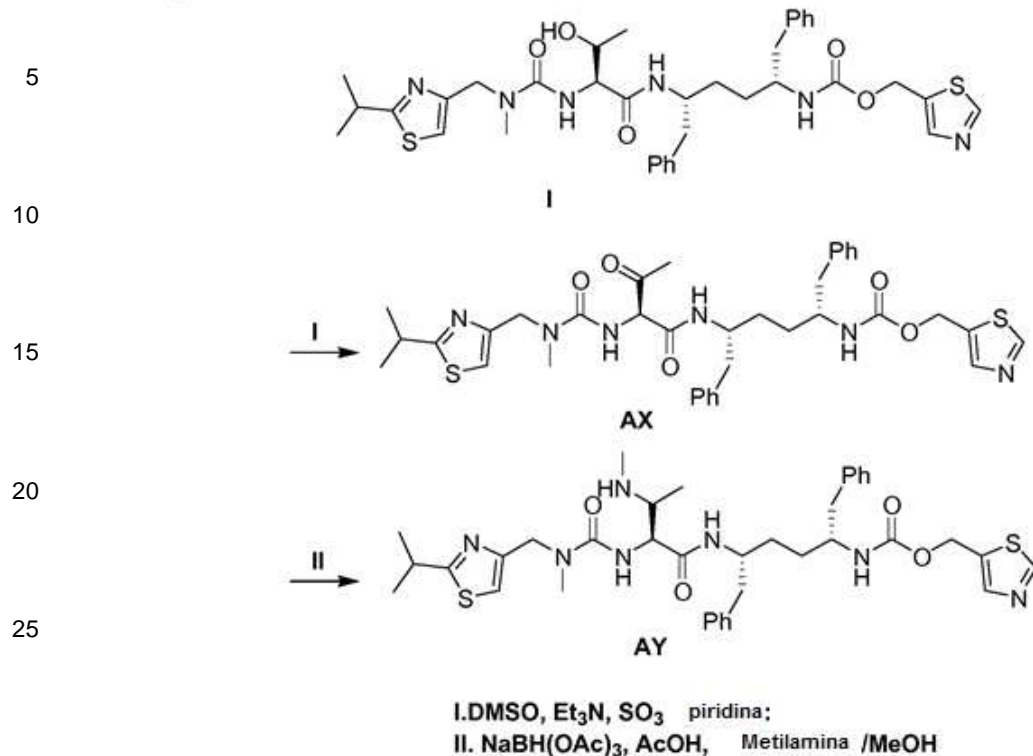
Preparación de los Ejemplos AX y AY

60

[0341]

65

Esquema 41

Ejemplo AX

35 **[0342]** A una solución del Ejemplo I (650 mg, 1.00 mmol) en DMSO (3.5 mL) se agregó trietilamina (0.5 mL). La mezcla se agitó por 30 minutos. Se agregó SO₃ de piridina a la mezcla a 5°C luego se agitó por 60 minutos. La mezcla se vertió en agua con hielo, luego se agitó por 30 minutos. El concentrado se diluyó con EtOAc y se enjuagó con agua, NaHCO₃ sat y salmuera. La concentración dio el Ejemplo AX. m/z 705.2 (M+H)⁺

Ejemplo AY

40 **[0343]** A una solución agitada del Ejemplo AX (70 mg, 0.099 mmol) y metilamina (1.5 mL, 2M) en MeOH (1.5 mL) se le agregó AcOH (119 mg, 1.99 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas. Se agregó NaBH(OAc)₃ (94 mg), y la mezcla se agitó por 2 horas. La concentración y purificación por prep. HPLC dio el Ejemplo AY (30 mg). ¹H NMR (CDCl₃) b 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.35-4.0 (m, 4 H), 3.8 (m, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.93 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 4 H), 2.0-1.4 (m, 4 H), 1.25 (m, 4 H), 1.05 (m, 4H): m/z 720.3 (M+H)⁺

45

Preparación del Ejemplo AZ

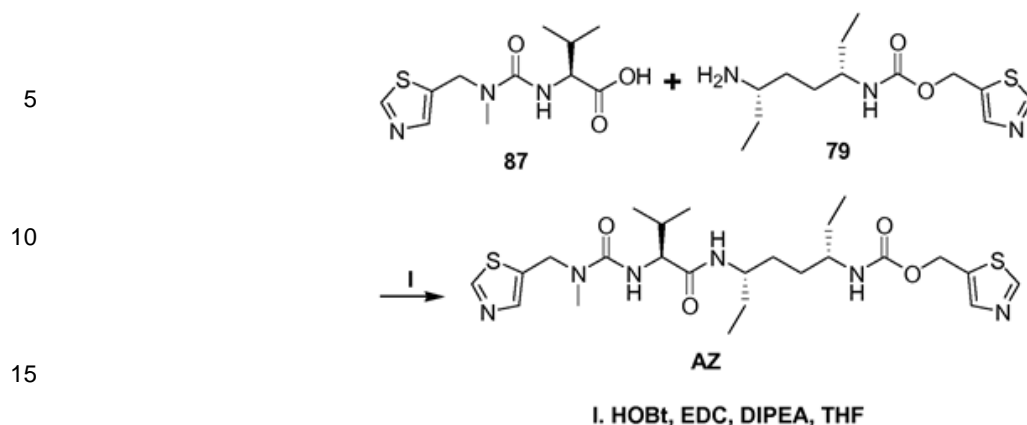
50 **[0344]**

55

60

65

Esquema 42



Ejemplo AZ

20

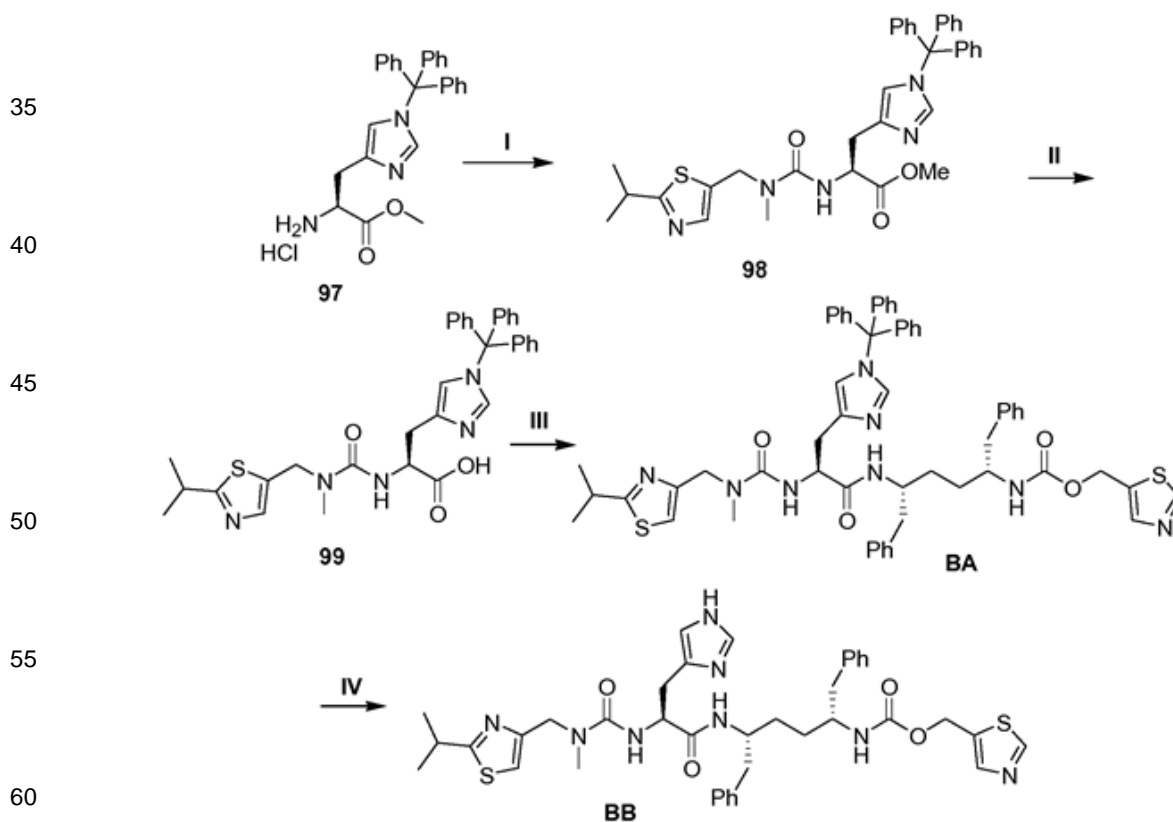
[0345] El Compuesto **AZ** (61 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **79** en vez del Compuesto **8**. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.28-5.24 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.71-4.57 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 8H), 0.93-0.80 (m, 12 H): m/z 539.2 (M+H)⁺

25

Preparación de los ejemplos BA y BB

[0346]

Esquema 43



I. a. CDI/*i*Pr₂NEt; b. Compuesto 9 ; II.a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
 III. Cmpd 8/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et₃SiH, TFA

65

Compuesto 97

[0347] El Compuesto 97 se adquiere comercialmente en TCI y se usó tal como se recibió.

5 Compuesto 98

[0348] A una solución agitada del Compuesto **97** (1 g, 2.2 mmol) y diisopropiletilamina (1.6 mL, 8.9 mmol) en diclorometano (26 mL) se le agregó CDI (362 mg, 2.2 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas. Se agregó el Compuesto **9**, y la mezcla se agitó por 12 horas más. La concentración y purificación por cromatografía de columna flash (0-8%: MeOH/DCM) dio el Compuesto **98** (1.2 g). m/z 608.1 (M+H)⁺

Compuesto 99

[0349] El Compuesto **99** (1.2 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **67**, excepto que se usó el Compuesto **98** en vez del Compuesto **66** m/z 592.2 (M-H)⁻

Ejemplo BA

[0350] El ejemplo **BA** (111 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **99** en vez del Compuesto **7**. m/z 986.1 (M+H)⁺

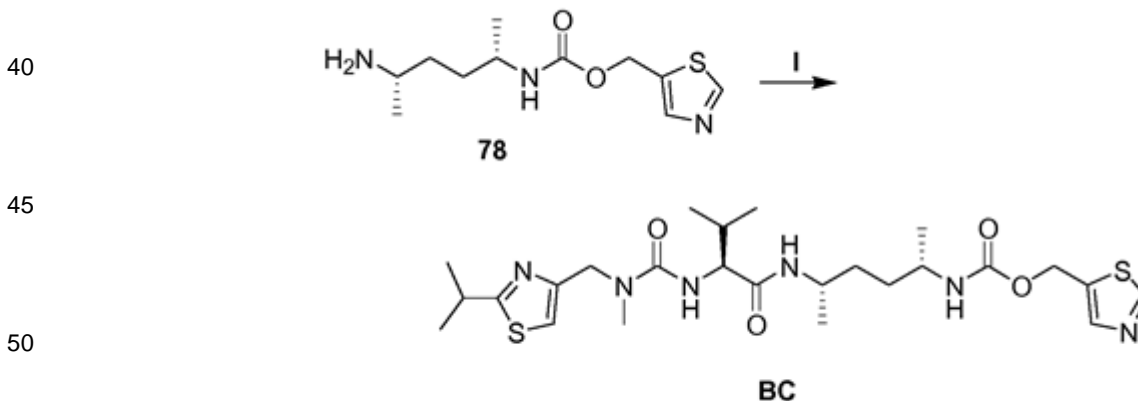
Ejemplo BB

[0351] A una solución agitada del Ejemplo **BA** (111 mg, 0.113 mmol) y TFA (1.4 mL) se agregó Et₃SiH (0.1 mL). La mezcla se agitó por 60 minutos, luego se concentró y particionó con EtOAc y NaHCO₃ sat., seguido por extracción con EtOAc (2X) y se cado sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación por cromatografía de columna flash (0-15%: MeOH/DCM) dio el Ejemplo **BB** (50 mg).

[0352] ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.75 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1 H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1 H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.74 (br s 1 H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6 H), 3.65-2.58 (m, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.36-1.20 (m, 8 H); m/z 743.2 (M+H)⁺

Preparación de lo ejemplo BC

35 [0353]

Esquema 44

I. HOBt, EDC, DIPEA, THF, Cmpd 29

55

Ejemplo BC

[0354] El Compuesto **BC** (95 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **29** en vez del Compuesto **7**, y el Compuesto **78** se usó en vez del Compuesto **8**. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 3H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 10H), 1.09-1.01 (m, 6 H), 0.94-0.86 (m, 6 H); m/z 553.1 (M+H)⁺

Preparación de los jemplos BDy BE

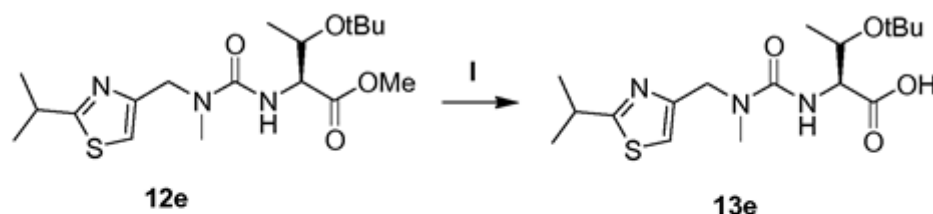
[0355]

5

Esquema 45

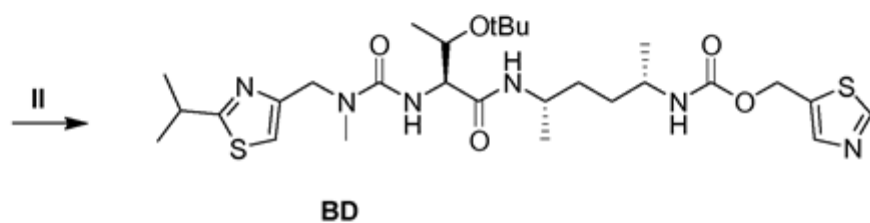
10

15



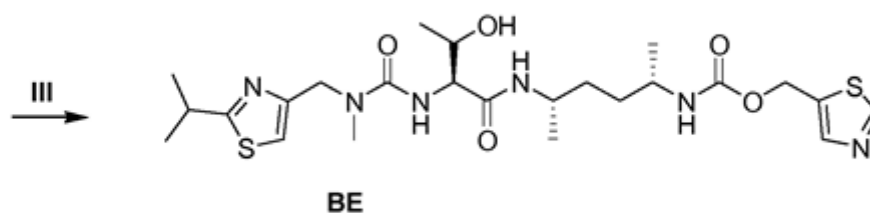
20

25



30

35



40

I. LiOH, THF/H₂O; II. Cmpd. 78, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
III. a. neat TFA; b. NaOH, THF, H₂O

45

Ejemplo BD

[0356] El ejemplo **BD** (148 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **13e** en vez del Compuesto **7**, y se usó el Compuesto **78** en vez de la amina **8**. m/z 611.1 (M+H)⁺

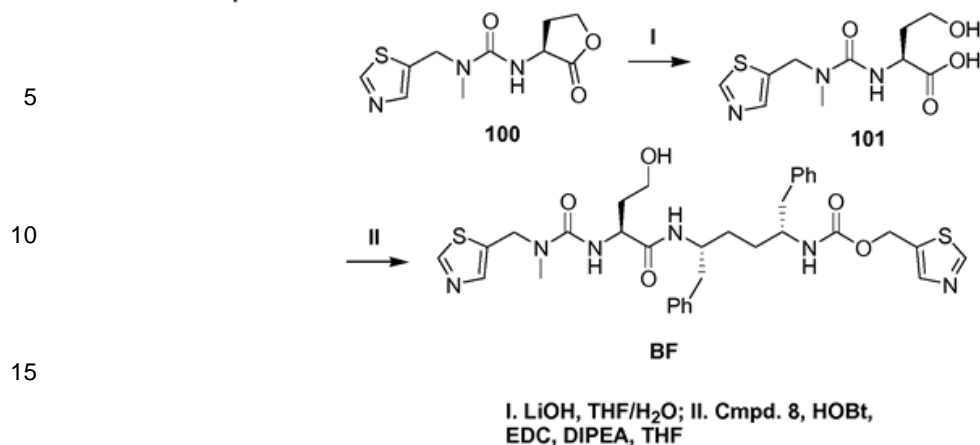
Ejemplo BE

[0357] El Ejemplo **BD** (148 mg, 0.242 mmol) se disolvió en TFA (3 mL) y se dejó agitar a 25°C por 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se diluyó con THF (3 mL) y se agregó NaOH acuoso 2N hasta un pH 10. La mezcla se dejó agitar por 20 min y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó secuencialmente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. La purificación por cromatografía flash (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) dio el Ejemplo **BE** (109 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97-6.94 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.26-5.22 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 10H), 1.13-1.00 (m, 9H). m/z: 555.1 (M+H)⁺.

Preparation of Example BF

65 [0358]

Esquema 46



20 Compuesto 100

[0359] El Compuesto **100** se preparó siguiendo el mismo método usado para preparar el Compuesto **122**, excepto que el Compuesto **9** se reemplazó con el Compuesto **68**. (ver Esquema 70).

25 Compuesto 101

[0360] El Compuesto **100** (108 mg, 0.423 mmol) se disolvió en THF (2 mL), luego se agregaron 847 ml de LiOH/H₂O 1M. Luego de agitar toda la noche, se agregaron 843 ml de HCl 1N. La concentración dio el Compuesto **101**.

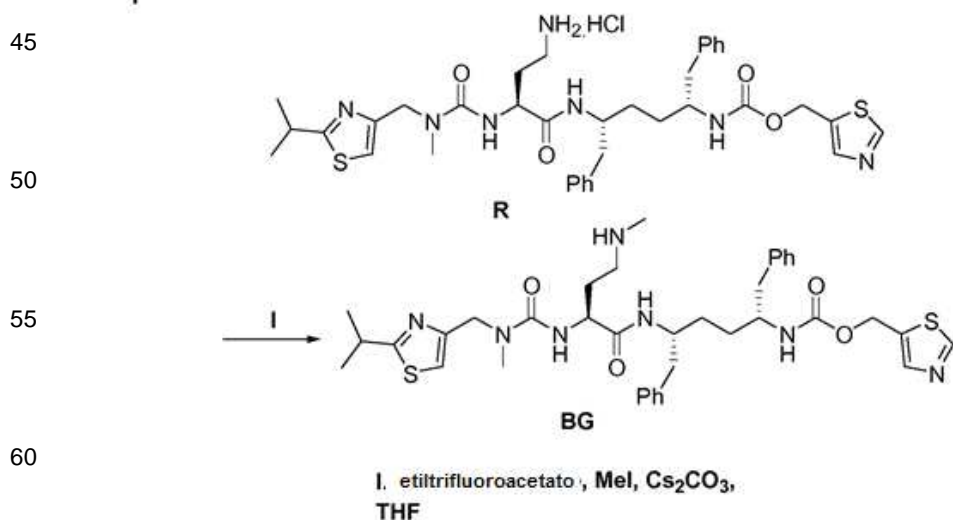
30 Ejemplo BF

[0361] El ejemplo **BF** (24 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **101** en vez del Compuesto **7**. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27-7.10 (m, 10H), 6.55-6.52 (d, 1H), 5.84 (d, 1 H), 5.21-5.19 (m, 3 H), 4.77-4.53 (m, 2H), 4.39 (br s, 1 H), 4.11-3.99 (m, 2 H), 3.81 (br s, 1H), 3.58 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.81-1.72 (m, 5H), 2.04 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.66-1.37 (m, 6 H): m/z 665.2 (M+H)⁺

40 Preparación de lo ejemplo BG

[0362]

Esquema 47

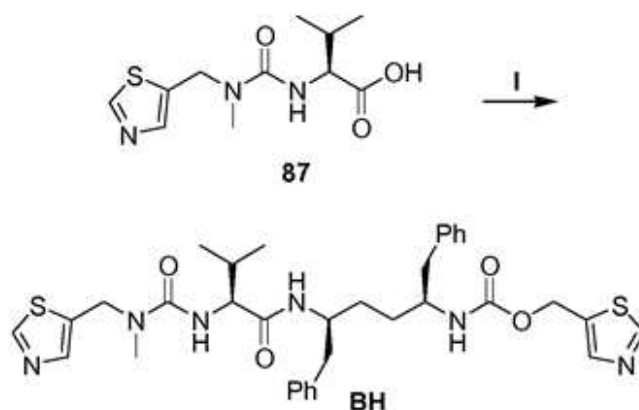


[0363] El Ejemplo R (102 mg, 0.137 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y se agregaron 2 mL de etiltrifluoroacetato. Luego se agregaron 1.3 eq de Mel y exceso de Cs₂CO₃. Luego de agitar por 1 día, la mezcla se particionó con EtOAc y Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2X) y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación por cromatografía flash (0-20% MeOH/CH₂Cl₂) dio el Ejemplo **BG** (6.5 mg). ¹H NMR (CD₃OD) b 9.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 5.29, 5.17 (d 2H), 4.72 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 10H). m/z: 720.2 (M+H)⁺.

Preparación de lo ejemplo BH

[0364]

Esquema 48



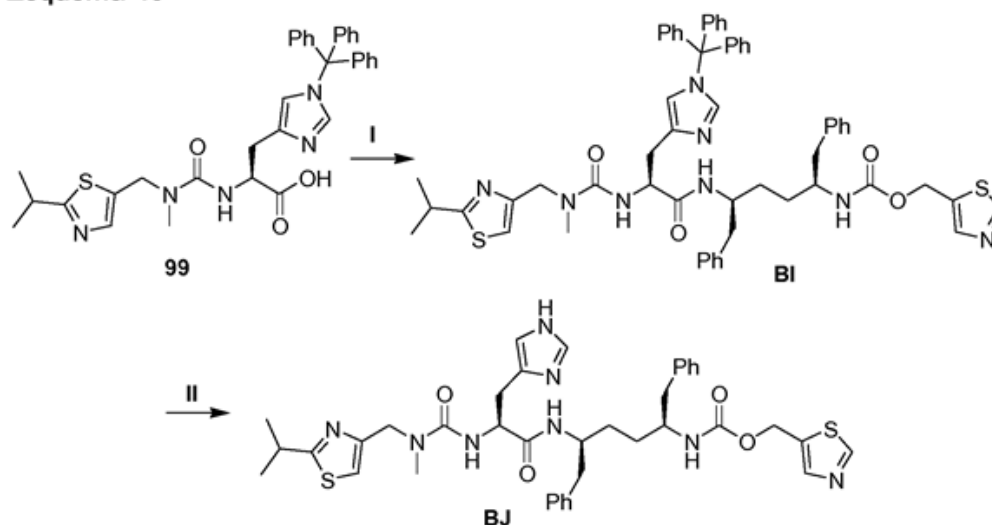
I. amino **59**, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Ejemplo BH

[0365] El ejemplo **BH** (78 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **87** en vez del Compuesto **7**, y el Compuesto **46** en vez del Compuesto **8**. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 10H), 6.26 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.22-5.18 (m, 4H), 4.71-4.65 (d, 1H), 4.46-4.40 (d, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.76-2.52 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 6 H) m/z 663.2 (M+H)⁺.

Preparación de los jemplos BI y BJ

[0366] **Esquema 49**



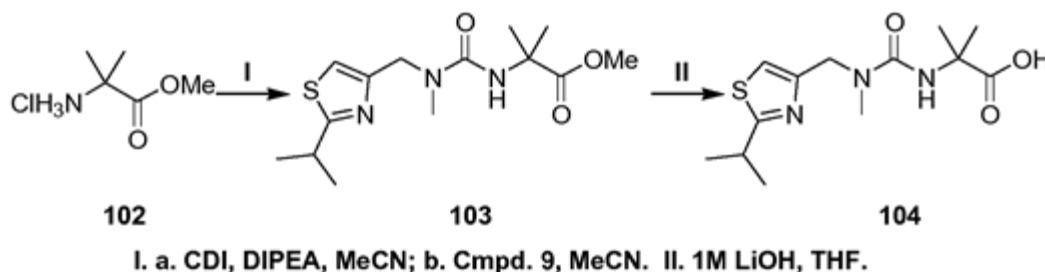
I. Cmpd. 46/EDC/HOBt, IPEA, THF; II. Et₃SiH, TFA

Ejemplo BD

[0367] El ejemplo **BI** (1.78 g) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto **99** en vez del Compuesto **7**, y el Compuesto **46** en vez del Compuesto **8**. m/z 986.1 (M+H)⁺

Ejemplo BJ

[0368] El ejemplo **BJ** (728 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **BB**, excepto que se usó el Ejemplo **BI** en vez del Ejemplo **BA**. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1 H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1 H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.74 (br s 1 H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6 H), 3.65-2.58 (m, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.36-1.20 (m, 8 H); m/z 743.2 (M+H)⁺

Preparación de los Compuestos 104-115[0369]**Esquema 50**Compuesto 102

[0370] El Compuesto **102** se adquiere comercialmente en Aldrich Chemical Co., y se usó sin purificación.

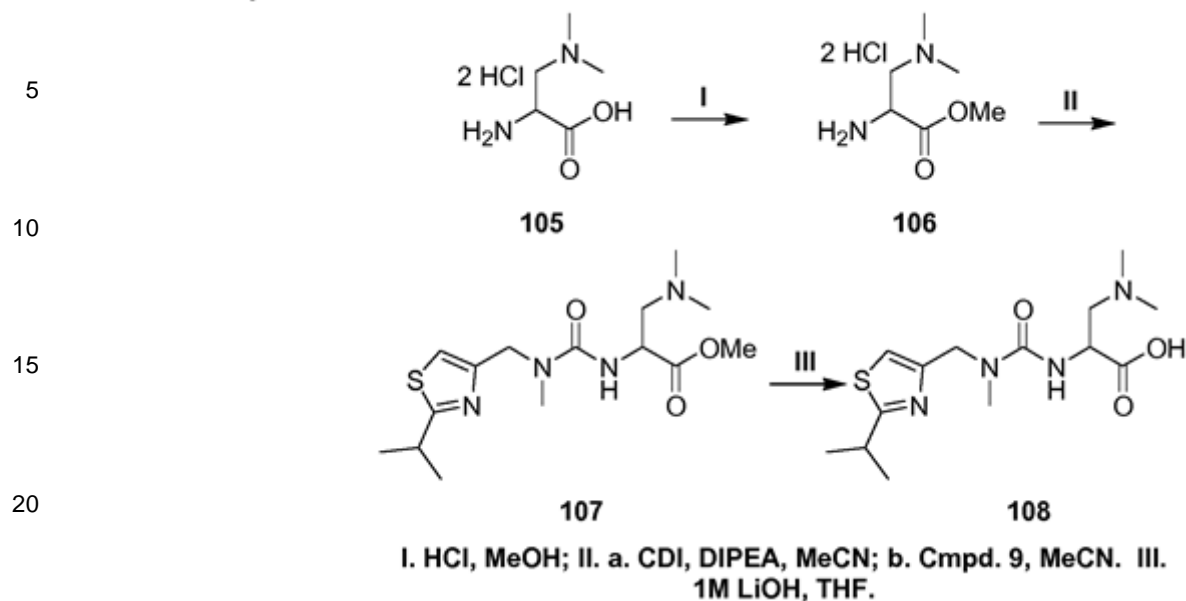
Compuesto 103

[0371] El Compuesto **102** (5.5 mmol) se diluyó en MeCN (55 mL) y se agregó DIPEA (8.25 mmol). Se diluyó diimidazol (5.5 mmol) en MeCN (20 mL) y la solución se agregó lentamente a la mezcla de la reacción en 45 min. La mezcla resultante se dejó reposando toda la noche. El Compuesto **9** (5.5 mmol) se diluyó en MeCN (10 mL) y se trató con DIPEA (8.25 mmol) antes de ser añadido a la mezcla de la reacción, la cual se dejó reposar toda la noche. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se absorbió en EtOAc (50 mL) y se enjuagó con 1M HCl (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con Na₂CO₃ sat hasta que el pH del enjuagado fue ~ pH 8. Un enjuague con salmuera (30 mL) se siguió con secado sobre MgSO₄ anhidro. Luego de la concentración *in vacuo*, el residuo se purificó sobre SiO₂ (0-65% EtOAc/hex) para proporcionar 0.340 g (20%) del Compuesto **103** como un sólido blanco amorfo (m/z 314.0 (M+H)⁺).

Compuesto 104

[0372] El Compuesto **103** (1.1 mmol) se diluyó en THF (5 mL) y se trató con 1M LiOH (2.2 mmol) preparado al fresco. La reacción bifásica fue agitada vigorosamente por 2h antes de refrescarse con 1M HCl (3 mmol). La reacción se extrajo con EtOAc (% X 15 mL) y los orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar 0.282 g (86%) del Compuesto **104** como un polvo blanco amorfo que se usó con purificación posterior ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.06 (s, 1H); 4.37 (s, 1H); 3.28 (p, J = 6.9 Hz, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.62 (s, 6H); 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

Esquema 51

Compuesto 105

[0373] El Compuesto **105** se adquiere comercialmente en Aldrich Chemical Co., y se usó sin purificación.

Compuesto 106

[0374] El Compuesto Racémico **105** (12.2 mmol) se diluyó en MeOH (100 mL). Se agregó solución HCl/dioxano (4M, 25 mmol) y la solución se condensó por reflujo toda la noche. Los volátiles se removieron *in vacuo* para producir 2.60 g (97%) de Compuesto **106** como una mezcla racémica. El sólido blanco espumoso se usó sin purificación posterior (m/z 147.0 (M+H)⁺).

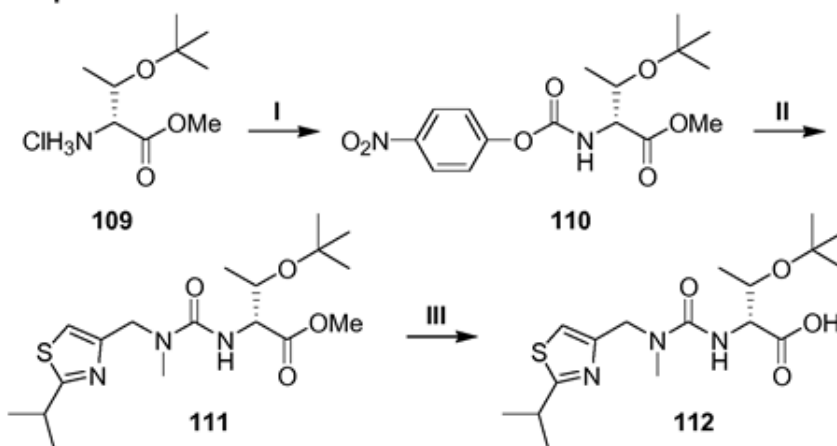
Compuesto 107

[0375] El Compuesto **106** (5 mmol) se diluyó en MeCN (65 mL) y se trató con DIPEA (25 mmol). La solución resultante se agregó lentamente a través de un embudo de adición a una solución de CDI (5 mmol) en MeCN (30 mL) y se le permitió reposar toda la noche. El Compuesto **9** (5 mmol) y DIPEA (3 mmol) se agregaron a la solución de la reacción la cual se permitió reposar toda la noche. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se absorbió en EtOAc y Na₂CO₃ sat. (30 mL cada uno). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL) y los orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Luego de la concentración *in vacuo*, la purificación por cromatografía en columna en SiO₂ (0-10% MeOH(DCM)) proporcionó 0.36 g (21%) del Compuesto racémico **107** como un aceite amarillo (m/z 343.1 (M+H)⁺).

Compuesto 108

[0376] El Compuesto **107** (1.05 mmol) se absorbió en THF (5 mL) y se trató con 1M LiOH (2.1 mmol) preparado al fresco. La solución fue agitada vigorosamente por 2h y se refrescó con 1M HCl (2.1 mmol). Los volátiles se removieron *in vacuo*, y el aceite resultante fue azeotropado con tolueno hasta que se produjo un rendimiento cuantitativo de Compuesto racémico **108** como un sólido blanco amorfo que se usó sin purificación (m/z 329.1 (M+H)⁺).

Esquema 52



I. $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CO})\text{Cl}$, NMM, DCM, 0°C to rt; II. Cmpd. 9, Et_3N , DMAP, THF, 70°C ; III. 1M LiOH, THF

Compuesto 109

[0377] El Compuesto **109** se adquiere comercialmente en Bachem y se usó tal como se recibió. Compuesto 110

[0378] El Compuesto **109** (4.1 mmol) se diluyó en DCM (5 mL) y se trató con N-metilmorfolina (8.2 mmol). Esta solución se agregó lentamente a una solución DCM (5 mL) de 4-nitrofenil cloroformato (4.1 mmol) a 0°C . Luego se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente toda la noche. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se absorbió en EtOAc y Na_2CO_3 sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y los orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera (30 mL) antes de secarse sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de la concentración *in vacuo*, el residuo se purificó por cromatografía en columna en SiO_2 (0-25% EtOAc/Hex) para producir 0.75 g (51%) del Compuesto **110** como un sólido blanco amorfo (m/z 354.8 (M+H)⁺).

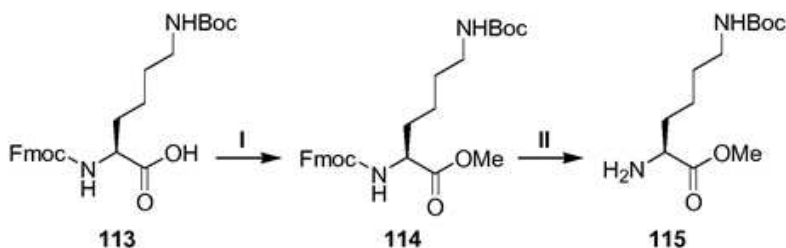
Compuesto 111

[0379] El Compuesto **110** (1.1 mmol) se diluyó en THF (3.5 mL). El Compuesto **9** (1.4 mmol) se diluyó en THF (3 mL), se trató con Et_3N (2.8 mmol) y se transfirió a la solución de la reacción. Se agregó DMAP (0.11 mmol) y la reacción se calentó a 70°C por 2h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó EtOAc (10 mL) y Na_2CO_3 sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y los orgánicos combinados se enjuagaron con Na_2CO_3 , H_2O y salmuera (15 mL cada uno). Luego de secar sobre MgSO_4 anhidro, los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (0-50% Ea/hex) para producir 0.346 g (82%) del Compuesto **111** (m/z 386.0 (M+H)⁺).

Compuesto 112

[0380] El Compuesto **111** (0.88 mmol) se absorbió en THF (4 mL) y se trató con 1M LiOH (1.8 mmol) preparado al fresco. La mezcla de la reacción fue agitada vigorosamente por 1.5 h y se refrescó con 1M HCl (2.5 mmol). La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y los orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera (30 mL), se secaron Na_2SO_4 anhidro. La concentración *in vacuo* produjo 0.300 g (92%) del Compuesto **112** como una película incolora que se usó sin purificación (m/z 372.0 (M+H)⁺).

Esquema 53



I. TMSCHN_2 , THF/MeOH; II. piperidina, DMF

Compuesto 113

[0381] El Compuesto **113** se adquiere comercialmente en Chem-Impex, y se usó sin purificación.

5 Compuesto 114

[0382] El Compuesto **113** (3.2 mmol) se diluyó en THF (15 mL). Se agregó lentamente TMSCHN₂ (3.2 mmol), seguido por MeOH (5 mL). La solución rápidamente se hizo incolora, y se observó una fuerte evolución del gas. Luego de reposar toda la noche, los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (0-50% EtOAc/hex) para producir 0.805 g (52%) del Compuesto **114** (*m/z* 505.2 (M+Na)⁺).

Compuesto 115

[0383] El Compuesto **114** (1.7 mmol) se diluyó en DMF (4 mL) y se agregó piperidina (1 mL). Luego de 30 min, los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (0-5% MeOH/DCM) para proporcionar 0.414 (94%) del Compuesto **115** como un sólido blanco amorfo (*m/z* 261.0 (M+H)⁺).

Preparación del Ejemplo BK

20

[0384]

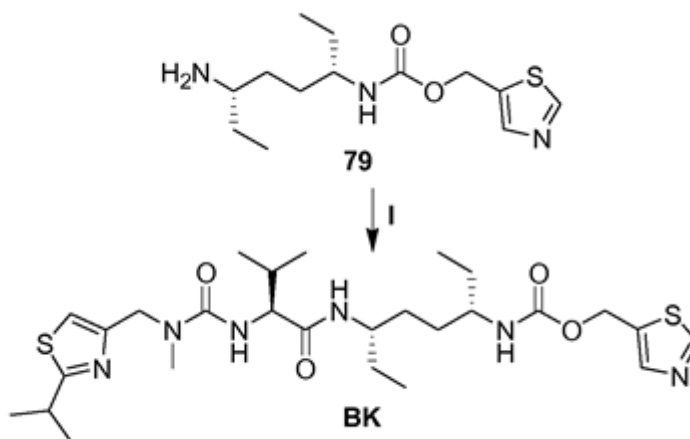
25

Esquema 54

30

35

40



I. Cmpd. 29/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

45

Compuesto BK

[0385] El Compuesto **79** (0.70 mmol) y el Compuesto **29** (0.91 mmol) se combinaron en THF (7 mL). Se agregaron consecutivamente HOBt (0.91 mmol), DIPEA (1.05 mmol) y EDC (0.91 mmol) a temperatura ambiente y se dejó que la reacción reposara toda la noche. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se absorbió en 3/1 CHCl₃/IPA y Na₂CO₃ sat (15 mL cada uno). La capa acuosa se extrajo con 3/1 CHCl₃/IPA (3 X 10 mL) y los orgánicos combinados se enjuagaron con Na₂CO₂ sat agua y salmuera (15 mL cada uno). Luego de secar sobre MgSO₄ anhidro, los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (0-10% MeOH/DCM) para producir 8.5 mg (2%) del Compuesto **BK** (*m/z* 581.2 (M+H)⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.91 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.52-6.0 (br m, 2H); 5.26 (s, 2H); 5.18 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 4.55 (s, 2H); 4.06 (br s, 1H); 3.79 (br s, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.09 (s, 3H, rotámero secundario); 3.01 (s, 3H, rotámero principal); 2.34 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 8H); 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); 0.86 (m, 6H).

55

60

Preparación de lo ejemplo BL

[0386]

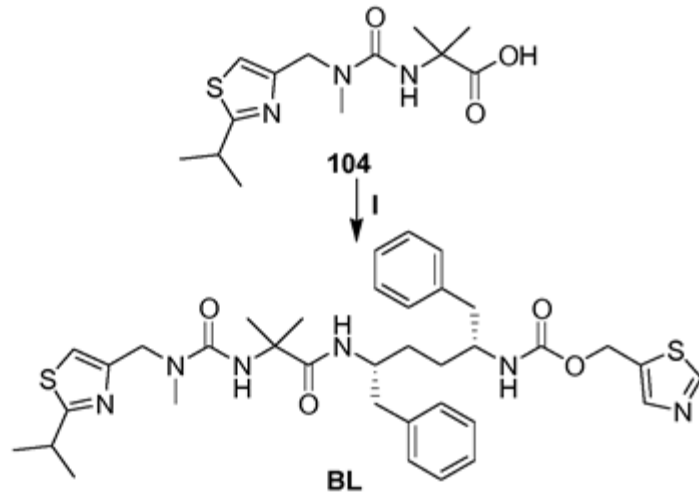
Esquema 55

5

10

15

20



I. Cmpd. 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

25

Ejemplo BL

30

[0387] El Ejemplo **BL** se preparó de forma similar al Ejemplo **BK** usando el Compuesto **104** (0.26 mmol) y el Compuesto 8 (0.29 mmol) para producir 0.087 g (64%) del Ejemplo **BL** como un sólido blanco amorfo m/z 691.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.82 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.30-7.10 (m, 11H); 7.06 (s, 1H); 6.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H); 5.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 5.22 (s, 1H); 5.07 (m, 1H); 4.45 (AB d, $J = 16.5$ Hz, 1H); 4.37 (AB d, $J = 15.6$ Hz, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 3H, minor rotamer); 2.89 (s, 3H, major rotamer); 2.90-2.54 (m, 4H); 1.60-1.25 (m, 16H).

35

Preparación de los Ejemplos BMa y BMb

[0388]

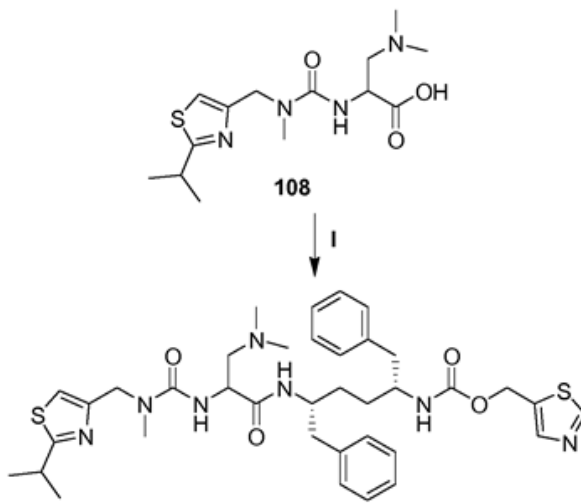
Esquema 56

40

45

50

55



BMa y BMb

I. Cmpd. 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

60

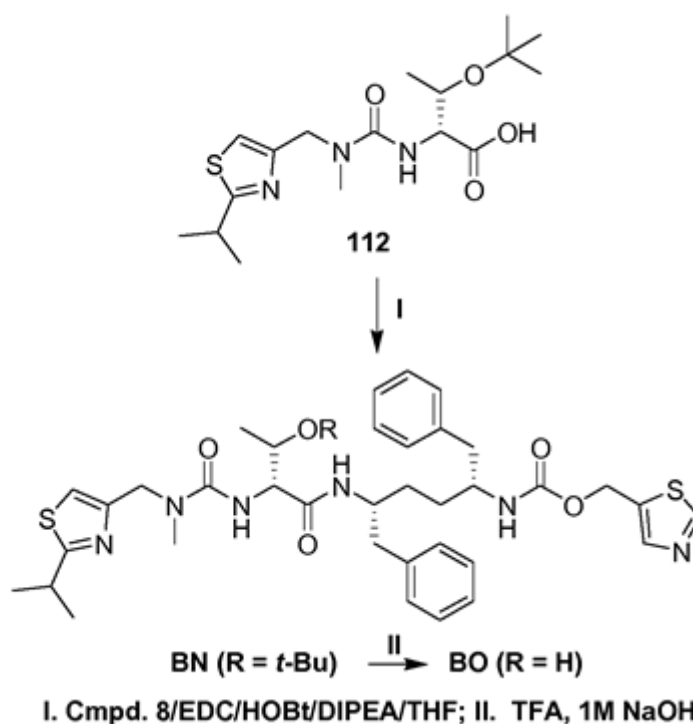
Ejemplos BMa y BMb

[0389] Los Ejemplos **BMa** y **BMb** se prepararon de forma similar al Compuesto **BK** usando el Compuesto racémico **108** (0.36 mmol) y el Compuesto **8** (0.28 mmol). Los productos enantioméricos se separaron por HPLC preparatoria (Chiralcel OD-H (250 X 4.6 mm, 70:30 Heptano/IPA, 30 min) para producir 0.008 g (4%) del enantiómero **BMa** (HPLC R_T = 11.71 min) m/z 720.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.73 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.41 (br s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.94 (s, 1H); 5.40 (br s, 1H); 5.18 (br s, 2H); 4.56 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4.48 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.39 (br s, 1H); 4.05 (br s, 1H); 3.73 (br s, 1H); 3.25 (s, 3H, rotámero menor); 3.23 (m, 1H); 2.98 (s, 3H, rotámero mayor); 2.82-2.30 (m, 10H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.32 (d, J = 7 Hz, 6H) y 0.010 g (5%) del enantiómero **BMb** (HPLC R_T = 15.41 min). (m/z 720.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.38 (br d, J = 8 Hz, 1H); 7.30-7.7.05 (m, 11H); 7.02 (s, 1H); 5.52 (d, J = 9 Hz, 1H); 5.25 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.21 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4.85-4.62 (m, 2H); 4.44 (d, J = 16 Hz, 1H); 3.99 (br s, 1H); 3.78 (br s, 1H); 3.37 (br s, 3H, rotámero menor); 3.26 (m, 1H); 3.07 (s, 3H, rotámero mayor); 2.77 (s, 6H); 2.86-2.60 (m, 4H); 1.6-1.3 (m, 6H); 1.35 (d, J = 7 Hz, 6H).

Preparación de los ejemplos BN y BO

[0390]

Esquema 57



Ejemplo BN

[0391] El Ejemplo **BN** se preparó de forma similar al Ejemplo **BK** usando el Compuesto **112** (0.78 mmol) y el Compuesto **8** (0.60 mmol) para producir 0.227 g (50%) del Compuesto **BN** como una película incolora. (m/z 763.3 (M+H)⁺).

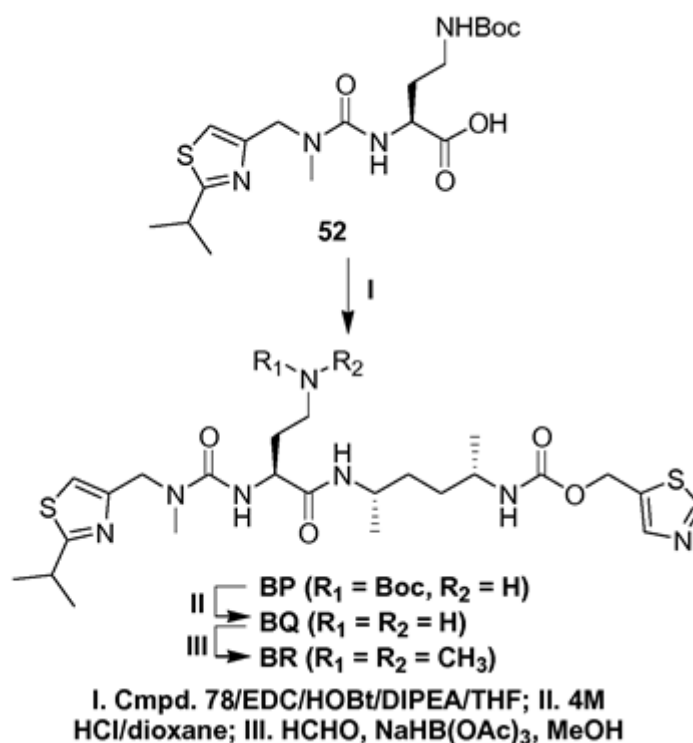
Ejemplo BO

[0392] El Ejemplo **BN** se preparó de forma similar al Ejemplo **AM** usando el Ejemplo **BN** (0.29 mmol) para producir 0.149 g (72%) del Ejemplo **BO** como un sólido blanco amorfo. (m/z 707.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.82 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.26-7.03 (m, 11H); 6.99 (s, 1H); 6.69 (d, J = 9.6, 1H); 6.42 (br s, 1H); 5.47 (br d, J = 8.7 Hz, 1H); 5.27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.22 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4.55 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.43 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 3.72 (br s, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.84-2.60 (m, 3H); 2.54-2.42 (m, 1H); 1.64-1.12 (m, 4H); 1.37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1.11 (d, J = 6 Hz, 3H).

Preparación de los ejemplos BP-BR

[0393]

Esquema 58

Ejemplo BP

35 [0394] El Ejemplo **BP** se preparó de forma similar al Ejemplo **BK** usando el Compuesto **52** (0.22 mmol) y el Compuesto 78 (0.20 mmol) para producir 0.091 g (71%) del Ejemplo **BP** como una película incolora (m/z 654.2 (M+H)⁺).

Ejemplo BO

40 [0395] El Ejemplo **BP** (0.14 mmol) se trató con 4M HCl en dioxano (2 mL) para producir un precipitado blanco en 5 min. Los sólidos fueron removidos, y el sólido fue absorbido en MeOH. La concentración *in vacuo* logró 0.083 g (99%) de la sal de HCl del Ejemplo **BQ** como una película incolora (m/z 554.1 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): 10.03 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 5.48 (s, 2H, minor rotamer); 5.35 (s, 2H, major rotamer); 4.74 (s, 2H); 4.34 (br s, 1H); 3.90 (br s, 1H); 3.78-3.54 (m, 2H); 3.20-2.98 (m, 5H); 2.20 (br s, 1H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.4 (m, 10H); 1.12 (m, 6H).

Ejemplo BR

50 [0396] El Ejemplo **BQ** (0.11 mmol) se absorbió en MeOH (1.5 mL). Se agregó formaldehído (37% en H₂O, 13.4 mmol) y se dejó reposar 10 min. Se agregó NaHB(OAc)₃ (0.324 mmol), y la mezcla de la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó más formaldehído (13.4 mmol) y NaHB(OAc)₃ (0.324 mmol) y se dejó reposar por 6 h más a temperatura ambiente. Los solventes se removieron *in vacuo* y el producto se aisló por HPLC preparatoria para producir 0.058 g (77%) de la sal de TFA del Ejemplo **BR** como un sólido amorfo. m/z 582.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): 9.07 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 5.47 (s, 2H, minor rotamer); 5.28 (s, 2H, major rotamer); 4.59 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.53 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.31 (dd, $J = 9.2, 5$ Hz, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.59 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.89 (br s, 6H); 2.23 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.44 (m, 4H); 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1.10 (m, 6H).

Preparación de los ejemplos BS y BT

[0397]

Esquema 59

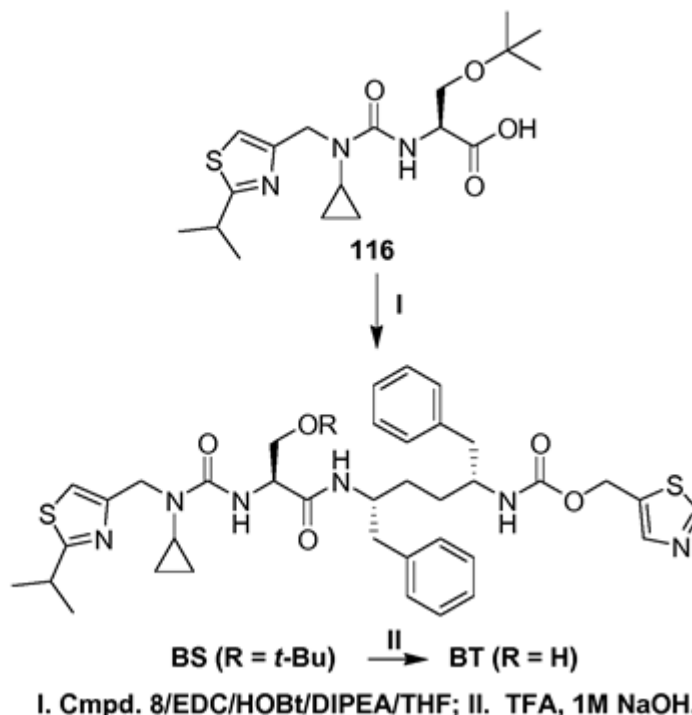
5

10

15

20

25

30 Compuesto 116

[0398] El Compuesto **116** se preparó de forma similar al Compuesto BK usando el Compuesto **4** (0.76 mmol) y el Compuesto **47** (0.64 mmol) para producir 0.218 g (90%) del Compuesto **116** como un sólido blanco espumoso (m/z 384.1 (M+H)⁺).

35

Ejemplo BS

[0399] El Ejemplo **BS** se preparó de forma similar al Ejemplo BK usando el Compuesto **116** (0.28 mmol) y el Compuesto **8** (0.25 mmol) para producir 0.139 g (72%) del Ejemplo **BS** como una película incolora (m/z 775.3 (M+H)⁺).

40

Ejemplo BT

[0400] El Ejemplo **BT** se preparó de forma similar al Ejemplo AM usando el Ejemplo **BS** (0.18 mmol) para producir 0.080 g (62%) del Ejemplo **BT** como un sólido blanco amorfo. m/z 719.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.0 (m, 10H); 6.98-6.82 (m, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.44 (br s, 1H); 5.30 (s, 2H, minor rotamer); 5.22 (s, 2H, major rotamer); 5.04 (br s, 1H); 4.62 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.54 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.27 (br s, 1H); 4.11 (br s, 1H); 3.97 (br d, $J = 10$ Hz, 1H); 3.82, br s, 1H); 3.57 (br s, 1H); 3.40-3.10 (m, 2H); 2.80-2.60 (m, 4H); 2.55 (m, 1H); 1.54 (m, 2H); 1.46-1.30 (m, 2H); 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 0.94-0.72 (m, 4H).

50

Preparación de los jemplos BU y BV55 **[0401]**

Esquema 60

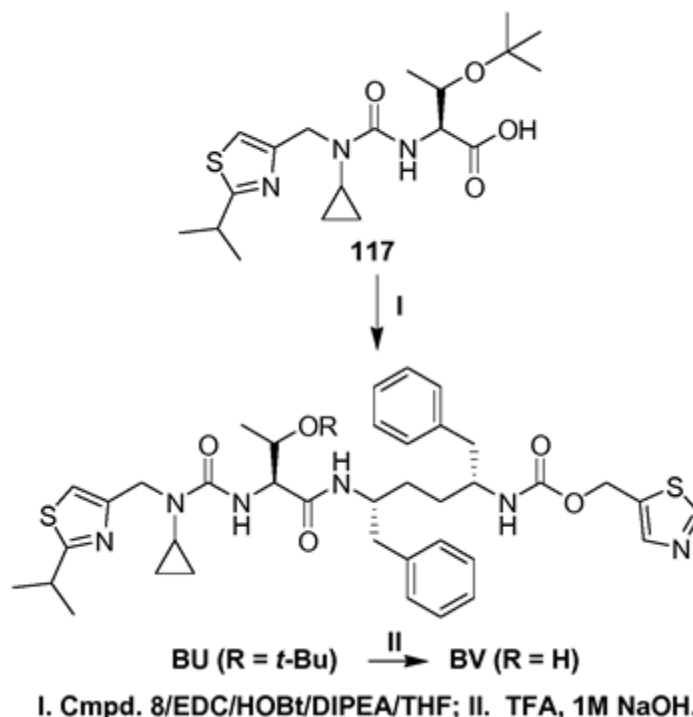
5

10

15

20

25



30

Compuesto 117

35

[0402] El Compuesto **117** se preparó de forma similar al Compuesto **13d** excepto que el Compuesto **4** (1.5 mmol) y el enantiómero L del Compuesto **10d** (1.15 mmol) para producir finalmente 0.328 g (88%) del Compuesto **190** como un sólido blanco espumoso (m/z 398.1 (M+H)⁺).

Ejemplo BU

35

[0403] El Ejemplo **BU** se preparó de forma similar al Ejemplo **AL** usando el Compuesto **117** (0.33 mmol) y el Compuesto **8** (0.30 mmol) para producir 0.196 g (84%) del Ejemplo **BU** como un sólido blanco amorfo m/z 789.3 (M+H)⁺.

40

Ejemplo BU

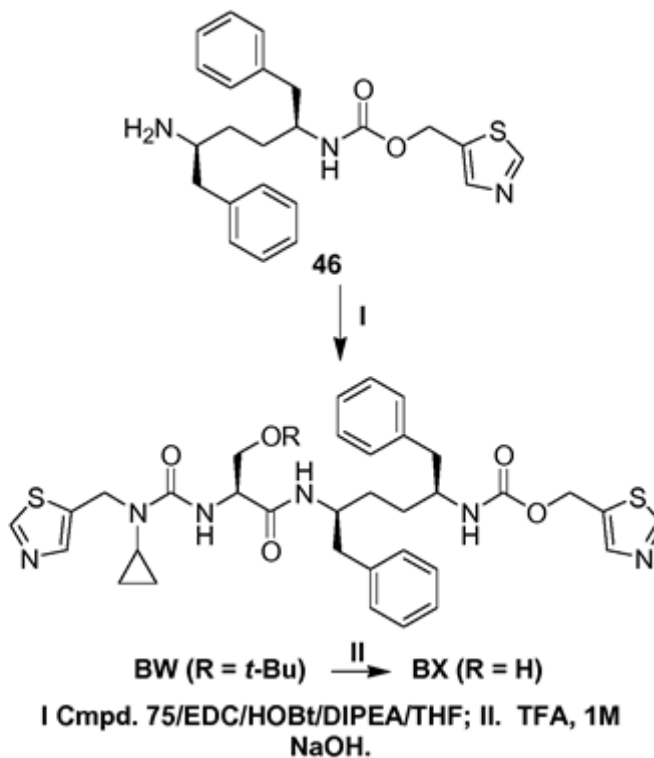
45

[0404] El Ejemplo **BV** se preparó de forma similar al Ejemplo **AM** usando el Ejemplo **BU** (0.29 mmol) para producir 0.140 g (77%) del Ejemplo **BV** como un sólido blanco amorfo. m/z 733.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.70-6.10 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.20 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.81 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 4.82 (s, 2H); 4.34 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 4.16 (br s, 1H); 4.07 (br d, $J = 6$ Hz, 1H); 3.86 (br s, 1H); 3.38 (br s, 1H); 2.69 (m, 6H); 1.62-1.50 (m, 2H); 1.50-1.34 (m, 2H); 1.38 (m, 6H); 1.13 (d, $J = 6$ Hz, 3H); 0.98-0.76 (m, 4H).

50

Preparación de los ejemplos BW y BX**[0405]**

Esquema 61

Ejemplo BW

35 **[0406]** El Ejemplo **BW** se preparó de forma similar al Ejemplo **BK** usando el Compuesto **75** (0.27 mmol) y el Compuesto **46** (0.24 mmol) para producir 0.154 g (86%) del Ejemplo **BW** como un sólido blanco amorfo (m/z 733.3 (M+H)⁺).

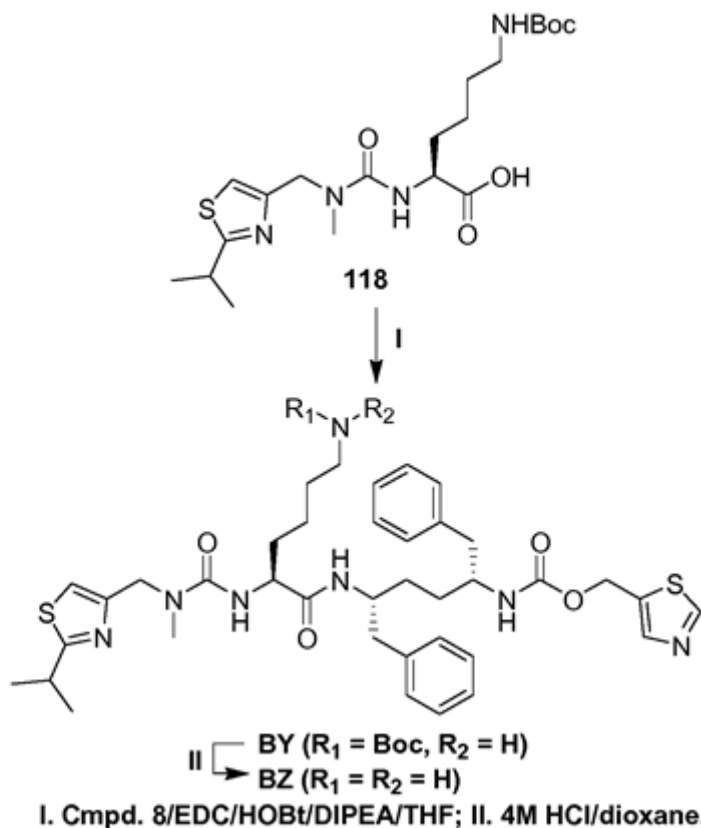
Ejemplo BX

40 **[0407]** El Ejemplo **BX** se preparó de forma similar al Ejemplo **AM** usando el Ejemplo **BW** (0.21 mmol) para proporcionar 0.091 g (98%) de la sal de TFA del Ejemplo **BX** como un sólido blanco amorfo. m/z 677.5 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.83 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.27-7.00 (m, 10H); 6.62 (d, J = 9 Hz, 1H); 6.44 (d, J = 6 Hz, 1H); 5.35 (d, J = 10 Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.69 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4.62 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.14 (br m, 2H); 3.96-3.78 (m, 2H); 3.51 (dd, J = 11, 4.5 Hz, 1H); 3.38 (br s, 1H); 2.82-2.58 (m, 4H); 2.41 (m, 1H); 1.70-1.24 (m, 4H); 1.20-0.88 (m, 2H); 0.88-0.54 (m, 2H).

Preparación de los jemplos BY y BZ**[0408]**

50

Esquema 62

Compuesto 118

35 **[0409]** El Compuesto **118** se preparó de forma similar al Compuesto **104** excepto que se usó el Compuesto **115** (0.40 mmol) en vez del Compuesto 102, el cual reaccionó con el Compuesto **9** (0.48 mmol) para proporcionar finalmente 0.075 g (89%) del Compuesto **118** como un sólido blanco espumoso (m/z 443.4 (M+H)⁺).

Ejemplo BY

40 **[0410]** El Ejemplo **BY** se preparó de forma similar al Ejemplo **BM** usando el Compuesto **118** (0.17 mmol) y el Compuesto **8** (0.15 mmol) para producir 0.079 g (62%) del Ejemplo BY como un sólido blanco amorfo (m/z 834.3 (M+H)⁺).

Ejemplo BZ

45 **[0411]** El Ejemplo **BZ** se preparó de forma similar al Ejemplo **BQ** usando el Ejemplo **BY** (0.095 mmol) para proporcionar 0.082 g (99%) de la sal de HCl del Ejemplo **BZ** como un sólido blanco amorfo (m/z 734.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.08 (s, 1H); 7.86 (br m, 3H); 7.58 (d, J = 9 Hz, 1H); 7.25-7.00 (m, 11H); 6.32 (br s, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.99 (br m, 4H); 4.48 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4.43 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.22 (hep, J = 7 Hz, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.76-2.56 (m, 4H); 1.58-1.15 (m, 10H); 1.29 (d, J = 7 Hz, 6H).

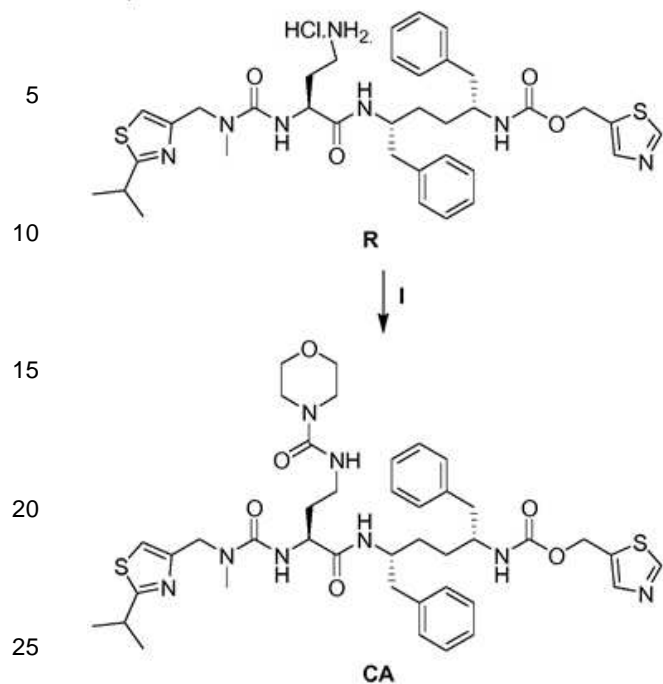
Preparación del Ejemplo CA

55 **[0412]**

60

65

Esquema 63



I. 4-Cloruro de morfolinacarbonilo, DIPEA, DCM.

Ejemplo CA

30

[0413] El Ejemplo **R** (0.11 mmol) se diluyó en DCM (1 mL) y se trató con cloruro de 4-morfolinacarbonil (0.13 mmol) y DIPEA (0.16 mmol). Luego de 2h, los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (0-20% MeOH/DCM) para lograr 0.068 g (76%) del Ejemplo **CA** como un sólido blanco amorfo m/z 819.1 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.82 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.27-7.07 (m, 2H); 6.94 (s, 1H); 6.26 (br s, 1H); 5.73 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 5.28 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5.22 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4.50 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.44 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 3.98 (br s, 1H); 3.76 (br s, 1H); 3.68 (br s, 1H); 3.60 (m, 4H); 3.40 (m, 2H); 3.32 (m, 4H); 2.97 (s, 3H); 2.87 (dd, $J = 13, 5$ Hz, 2H); 2.73, (m, 2H); 2.57 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

40 Preparación del Compuesto CB

[0414]

45

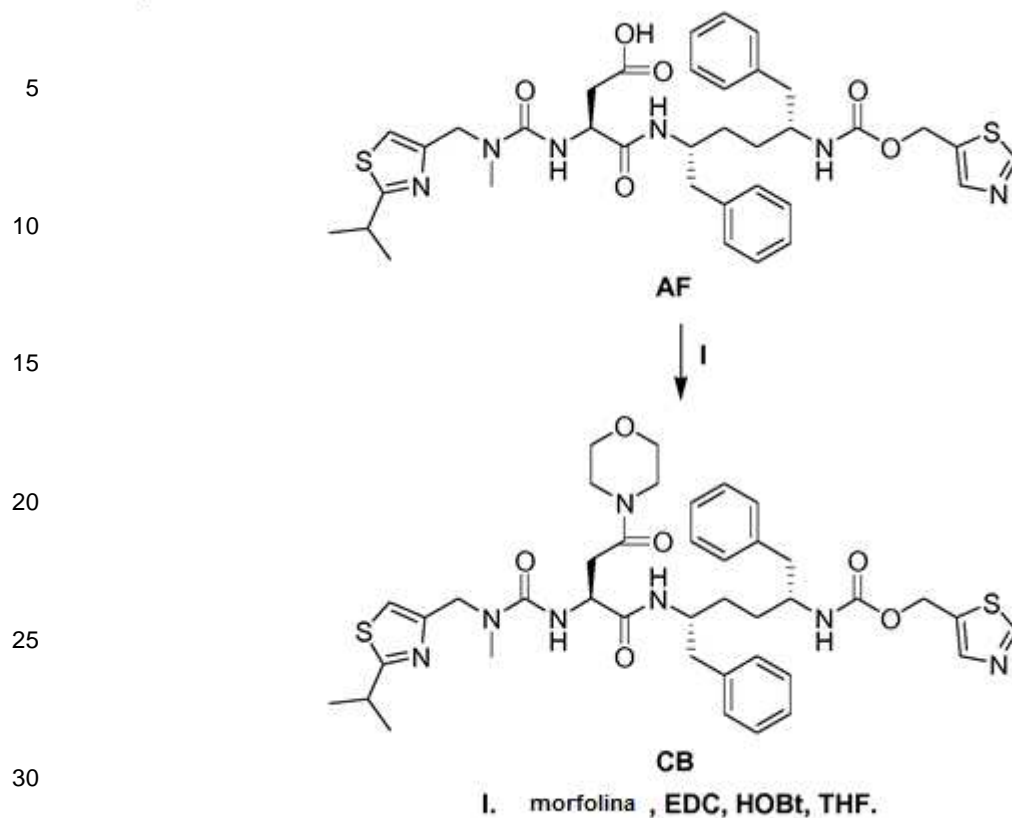
50

55

60

65

Esquema 64

Ejemplo CB

35

40

45

[0415] El Ejemplo **AF** (0.15 mmol) se diluyó en THF (1 mL) y se trató con morfolina (0.61 mmol), HOBT (0.18 mmol) y finalmente EDC (0.18 mmol). La mezcla de la reacción se dejó reposar toda la noche. La mezcla de la reacción se diluyó luego en EtOAc y Na₂CO₃ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado a través de HPLC preparatoria para proporcionar 0.024 g (20%) del Ejemplo **CB** como un sólido blanco amorfo. *m/z* 790.4 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.81 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.96 (s, 1H); 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6.67 (s, 1H); 5.36 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 5.27 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5.20 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4.59 (s, 1H); 4.51 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.80-3.30 (m, 10H); 2.98 (s, 3H); 2.90-2.45 (m, 6H); 1.52 (m, 2H); 1.39 (d, *J* = 7 Hz, 6H); 1.32 (m, 2H).

Preparación del Compuesto CC**[0416]**

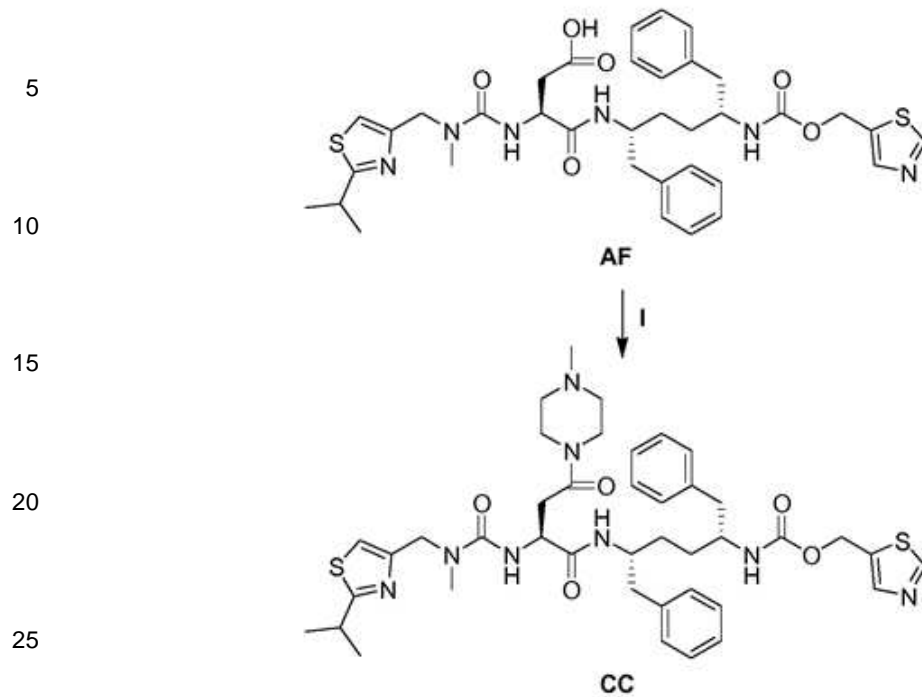
50

55

60

65

Esquema 65



I. N-metilpiperazina, EDC, HOBT, DIPEA, THF.

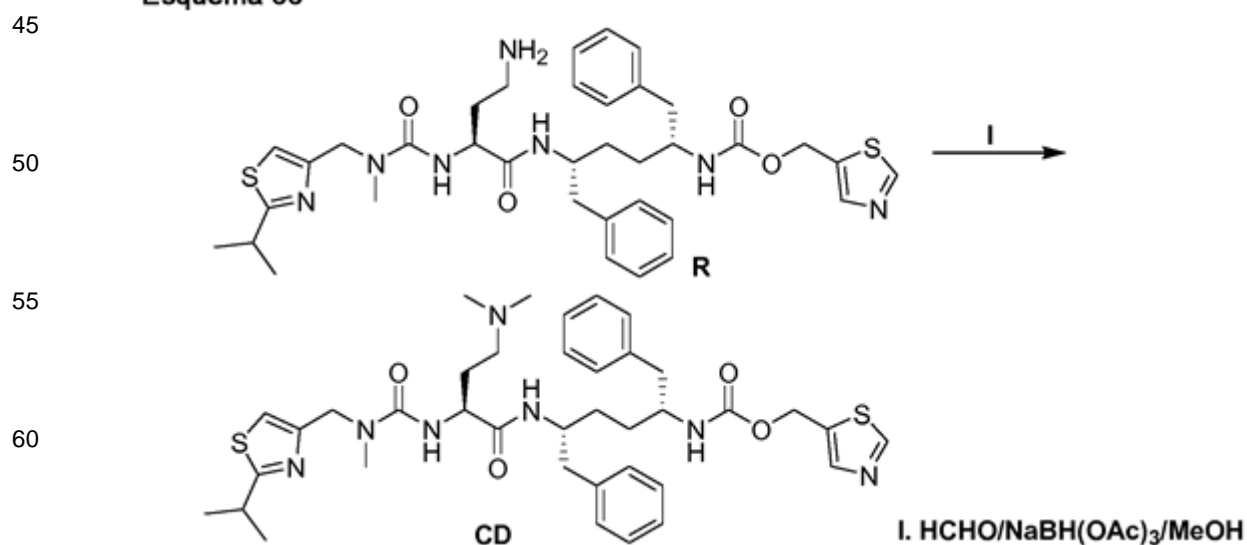
30 Ejemplo CC

[0417] El Ejemplo **CC** se preparó de forma similar al Ejemplo **CB** excepto que se hizo reaccionar N-metilpiperacina (0.16 mmol) con el Compuesto **AF** (0.10 mmol) en vez de morfolina y se agregó DIPEA (0.19 mmol) para producir 0.009 g (11%) del Ejemplo **CC** como un sólido blanco amorfo m/z 803.4 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 11H); 6.91 (s, 1H); 6.78 (m, 2H); 5.27 (AB d, $J=13$ Hz, 1H); 5.21 (AB d, $J=13$ Hz, 1H); 4.59 (m, 1H); 4.49 (AB d, $J=16$ Hz, 4.44 (AB d, $J=16$ Hz, 1H); 4.01 (m, 1H); 3.90-3.40 (m, 4H); 3.27 (hep, $J=7$ Hz, 1H); 3.10-2.90 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.30 (m, 11H); 1.60-1.25 (m, 6H); 1.37 (d, $J=7$ Hz, 6H).

40 Preparación de lo ejemplo CD

[0418]

Esquema 66

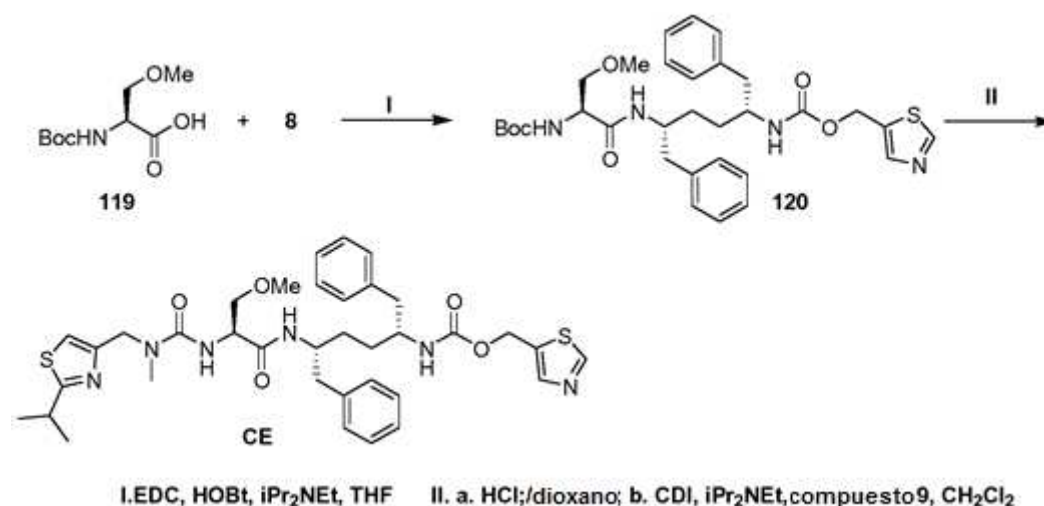


Ejemplo CD

[0419] A una solución del Ejemplo R (30.5 mg, 0.043 mmol) en metanol (1.5 mL) se agregó formaldehído (1 mL, 37% en H₂O)). Luego de agitar por 10 minutos, se agregó NaBH(OAc)₃ (49 mg, 0.23 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 10 h. La reacción se monitorizó con LC/MS. Cuando el LC/MS indicó la ausencia de material de inicio del Ejemplo R, la mezcla de la reacción se evaporó hasta la sequedad, y se filtró a través de un tapón de algodón. El producto crudo se purificó luego a través de CombiFlash (10% MeOH/CH₂Cl₂) para dar 29.7 mg del Ejemplo CD. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.12-7.22 (m, 10H); 6.85 (s, 1H); 5.83 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 5.23 (d_{AB}, 2H, J = 13.1 Hz); 4.49 (d_{AB}, 2H, J=16.5 Hz); 4.29 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.87 (dd, 1H, J1 = 5.5 Hz, J2 = 13.5 Hz); 2.72 (m, 2H); 2.66 (dd, J1 = 7.3 Hz, J2 = 13.3 Hz), 2.47 (br s, 1H), 2.36 (br s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.40 (d, 6H, J = 6.8 Hz). *m/z* 734 (M+H)⁺; 756 (M+Na)⁺;

Preparación de lo ejemplo CE

[0420]

Esquema 67Compuesto 119

[0421] El Compuesto 119 se adquiere comercialmente en Aldrich y se usó tal como se recibió.

Compuesto 120

[0422] Una mezcla del Compuesto 119 (200 mg, 0.91 mmol), Compuesto 8 (373.7 mg, 0.91 mmol), EDC (212 mg, 1.37 mmol), HOBT (160.3 mg, 1.19 mmol) y iPr₂NEt (794.7 mL, 4.56 mmol) en THF se agitó por 10h a temperatura ambiente. La mezcla luego se evaporó a un volumen pequeño y se purificó por Combiflash (eluido con 1 to 10 % MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones que contenían los Compuestos de meta se recolectaron y repurificaron por Combiflash (40-100% EtOAc/hexanos) para dar 449 mg del Compuesto 120 como un aceite. (*m/z* 611.0 (M+H)⁺).

Ejemplo CE

[0423] El Compuesto 120 (449 mg, 0.74 mmol) se trató con HCl/dioxano (3 mL). La mezcla resultante se evaporó hasta la sequedad y se liofilizó para proporcionar 373.6 mg de un sólido blanco.

[0424] A una solución del compuesto blanco anterior (52.5 mg, 0.096 mmol) en CH₂Cl₂(10 mL) se agregó el Compuesto 9 (19.8 mg, 0.096 mmol), CDI (15.6 mg, 0.096 mmol) seguido por iPr₂NEt (33.4 mL, 0.192 mmol). La mezcla resultante se agitó por 20 h antes que se evaporara hasta la sequedad. A la mezcla se le agregó CH₂Cl₂, luego se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se evaporó hasta la sequedad y se purificó por Combiflash. Las fracciones con el Ejemplo CE se recolectaron y repurificaron sobre el TLC para dar 15.1 mg del Ejemplo CE. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.09-7.27 (m, 10H), 6.94 (s, 1H); 6.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 5.23 (s, 2H); 5.17 (br s, 1H); 4.43 (d_{AB}, 2H, J = 16.5 Hz); 4.29 (m, 1H); 4.13 (m, 1H), 3.76 (m, 2H);

3.48 (m, 1H); 3.29 (s, 3H); 3.25 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.65-2.82 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (d, 5H, J = 6.9 Hz). m/z 707 (M+H)⁺; 729 (M+Na)⁺.

Preparación de lo ejemplo CF

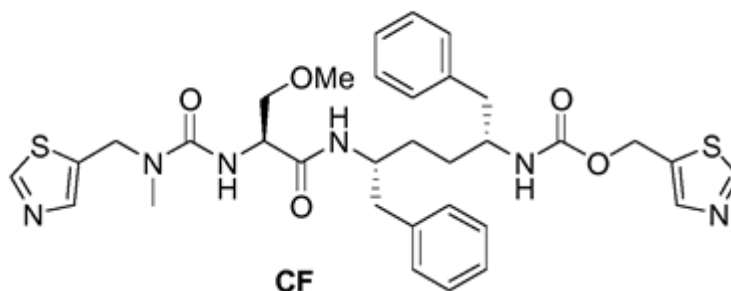
5

[0425]

Esquema 68

10

15



20

Ejemplo CF

[0426] El Ejemplo **CF** se preparó usando el mismo método que el Ejemplo **CE**, excepto que el Compuesto 9 se reemplazó con el Compuesto **68**. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.79 (s, 1H); 8.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.15 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.39 (d, 1H, J = 6.8 Hz); 5.21 (s, 2H), 5.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.64 (d_{AB}, 2H, J = 15.5 Hz); 4.28 (m, 1H); 4.134 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.70 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 2.87 (s, 3H); 2.72 (m, 4H); 1.57 (m, 2H); 1.50 (m, 2H). m/z 665.2 (M+H)⁺; 687.3 (M+Na)⁺.

25

Preparación del Compuesto CG

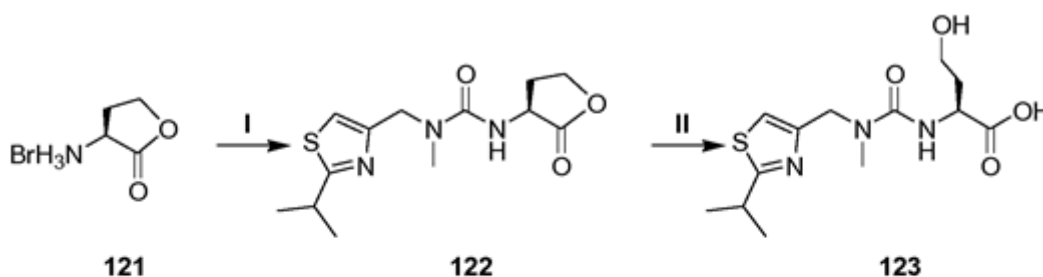
30

[0427]

Esquema 69

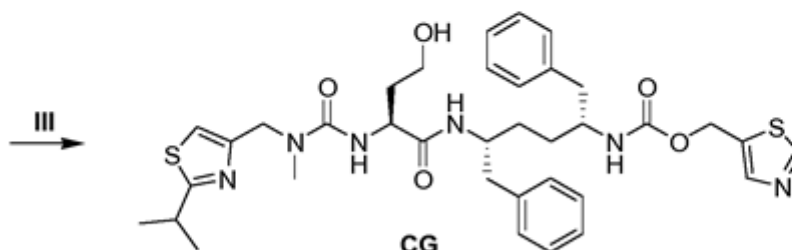
35

40



45

50



55

I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. compuesto 9, MeCN. II. 1M LiOH, THF. III. EDCI, HOBT, iPr₂NEt, compuesto 8

Compuesto 121

[0428] El Compuesto 121 se adquiere comercialmente en Aldrich y se usó tal como se recibió.

Compuesto 122

[0429] A una suspensión del Compuesto 121 (2.05 g, 11.3 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se agregó iPr₂NEt (5.87 mL, 33.9 mmol) seguido por CDI (1.86 g, 11.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por

6h, luego se agregó el Compuesto 9 (2.33g, 11.3 mmol) . La mezcla resultante se agitó por otras 10h antes que se evaporara hasta la sequedad. La mezcla se redisolvió en CH₂Cl₂ y el sólido se removió por filtración. El filtrado se evaporó hasta la sequedad y se purificó por Combiflash (eluido con 20-80% EtOAc/hexanos) para dar 3.2 g del Compuesto **207** como un aceite amarillo pálido.

5 *m/z* 298.0 (M+H)⁺.

Compuesto 123

10 **[0430]** A una solución del Compuesto **122** (3.2g, 10.8 mmol) en THF (100 mL) 1M LiOH preparado al fresco (10.8 mmol). La reacción bifásica fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 16h antes de refrescarse con 1M HCl. El pH de la mezcla se ajustó a 2.5-3 y luego se evaporó a un pequeño volumen. La mezcla se particionó entre CH₂Cl₂ y salmuera (50 mL), la capa acuosa se separó y extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las capas combinadas de CH₂Cl₂ se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar 3.37 g del Compuesto **123** un aceite amarillo pálido que se usa con purificación. *m/z* 316.0 (M+H)⁺; 338 (M+Na)⁺;

15

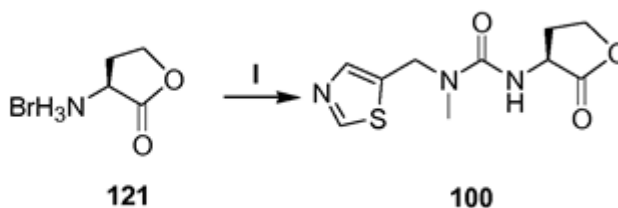
Ejemplo CG

20 **[0431]** El ejemplo **CG** se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto **123** en vez del Compuesto 7. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.83 (s, 1H), 7.11-7.26 (m, 10H), 6.96 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.52 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.44 (d_{AB}, 2H, J = 15.5 Hz), 4.39 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.28 (sep, 1H, J = 7.0 Hz); 2.94 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H, J₁ = 6.1 Hz, J₂=13.4 Hz); 2.71 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.38 (d, 6H, J = 7.0 Hz) 1.37 (m, 1H). (:)+; *m/z* 707.3 (M+H)⁺, 729.2 (M+Na)⁺.

25 Preparación del Compuesto 100

[0432]

Esquema 70



I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

40

45 **[0433]** El Compuesto **100** (188 mg) se preparó usando el mismo método que para preparar el Compuesto **122**, excepto que el Compuesto **9** fue reemplazado con el Compuesto **68**.

Preparación del Ejemplo CH

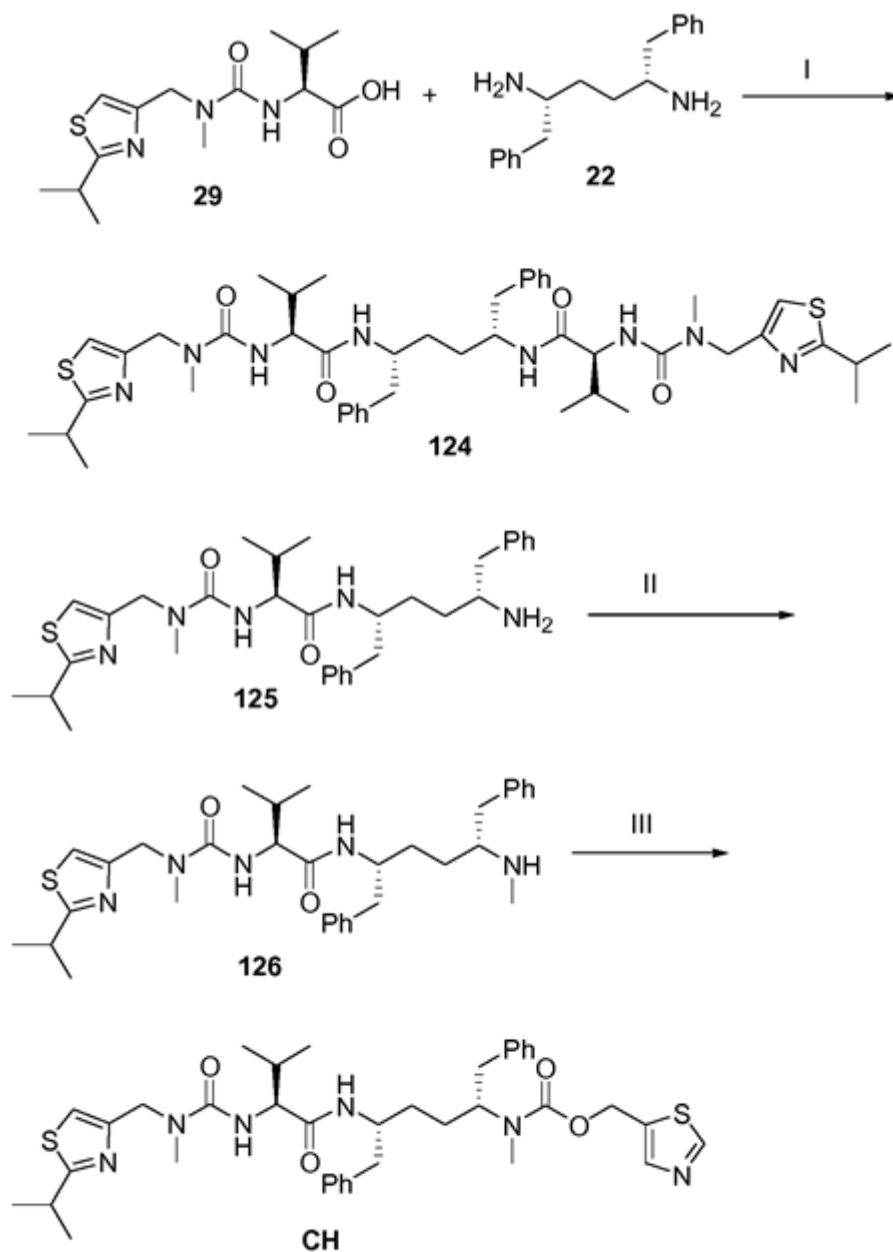
[0434]

50

55

60

Esquema 71



I. EDCI/HOBt/*i*Pr₂NEt/THF; II. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN;
 III. Cmpd. 16/*i*Pr₂NEt/CH₃CN

Compuestos 124 y 125

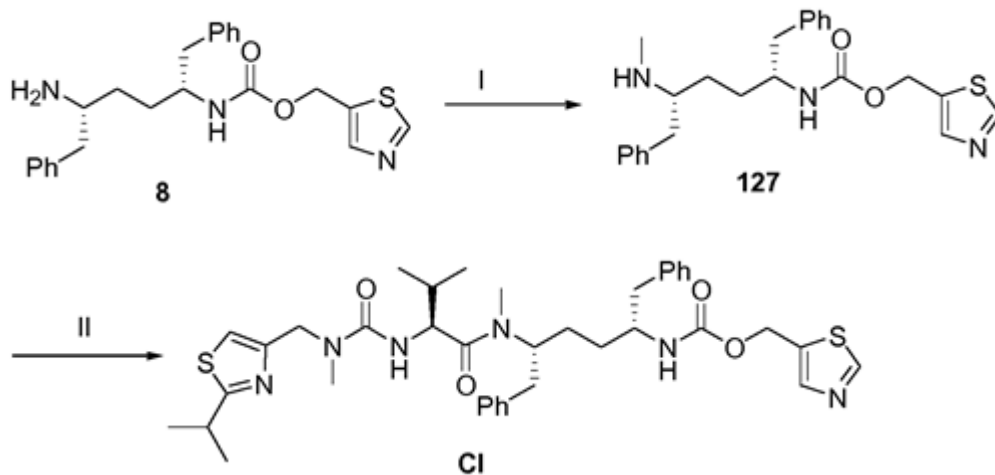
[0435] A una solución del Compuesto **29** (135 mg; 0.43 mmol) y Compuesto **22** (116 mg, 0.43 mmol) en THF (5 mL) se agregó HOBt (70 mg, 0.52 mmol), EDC (94 mg, 0.52 mmol) y diisopropiletilamina (150 mL, 0.83 mmol). La mezcla resultante se agitó por 12 horas y se concentró. La purificación por HPLC inversa dio el Compuesto **124** (70 mg) y el Compuesto **125** (120 mg). Compuesto **124**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.2-7.1 (10 H, m), 7.0 (2 H, s), 6.45 (2 H, m), 6.15 (2 H, m), 4.45 (4 H, s), 4.1 (2 H, m), 3.96 (2 H, m), 3.3 (2 H, m), 2.98 (6 H, s), 2.7 (4 H, m), 2.1 (2 H, m), 1.6-1.3 (16 H, m), 0.90 (12 H, m). m/z 859.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Compuesto **125**: m/z 564.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 126

[0436] A una solución del Compuesto **125** (120 mg, 0.21 mmol) en CH_3CN (1 mL) se agregó solución de formaldehído al 37% (17 mL, 0.23 mmol), seguido por HOAc (24 mL, 0.42 mmol). La mezcla resultante se agitó por 2 horas y se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0.63 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se enjuagó con solución de Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración dio el Compuesto **126**, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación. m/z 578.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo CH

[0437] El ejemplo **CH** (26 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **L**, excepto que se usó el Compuesto **126** en vez del Compuesto **22**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.91 (1 H, m), 7.82 (1 H, m), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, s), 6.2 (1 H, s), 6.2 (1 H, m), -5.05 (2 H, m), 4.44 (2 H, s), 4.44 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.32 (1 H, s), 2.98 (3 H, s), 2.8-2.5 (7 H, m), 2.15 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.88 (6 H, m). m/z 719.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Preparación de lo ejemplo CI**[0438]****Esquema 72**

I. $\text{HCHO}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}/\text{CH}_3\text{CN}$; II. Cmpd. **29**/EDCI/HOBt/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ /THF

Compuesto 127

[0439] El Compuesto **127** (110 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **126**, excepto que se usó el Compuesto **8** en vez del Compuesto **125**. m/z 424.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo CI

[0440] El ejemplo **CI** (7 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **127** y **29** en vez de los Compuestos **8** y **7**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.0 (1 H, s), 8.92 (1 H, s),

7.4-7.0 (11 H, m), 5.25 (2 H, m), 4.6-4.0 (5 H, m), 3.4 (1 H, m), 3.1-2.6 (10 H, m), 1.9 (1 H, m), 1.8 (10 H, m), 0.9 (6 H, m); m/z 719.2 (M+H)⁺

Preparación de lo ejemplo CJ

5

[0441]

Esquema 73

10

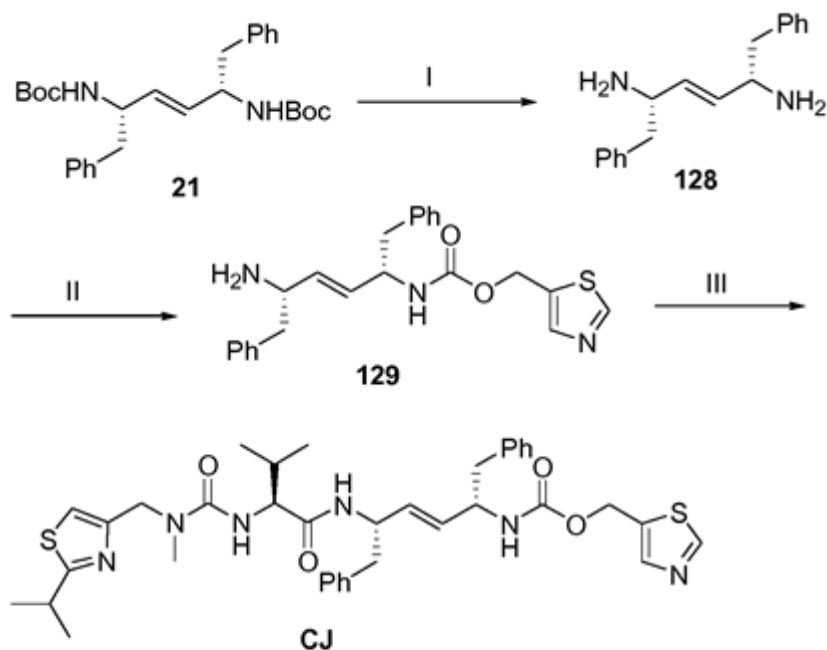
15

20

25

30

35



I. a. TFA/CH₂Cl₂; b. Na₂CO₃; II. Cmpd. 16/*i*Pr₂NEt/CH₃CN;
III. Cmpd. 29/EDCI/HOBT/*i*Pr₂NEt/THF

40 Compuesto 128

[0442] A una solución del Compuesto **21** (100 mg) en diclorometano (5 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó por 3 horas y los reactivos en exceso se evaporaron. El aceite se diluyó con EtOAc, y luego se enjuagó con solución de Na₂CO₃ saturado (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el Compuesto **128** (46 mg). m/z 267.1 (M+H)⁺

Compuesto 129

[0443] El Compuesto **129** (44 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto **8**, excepto que se usó el Compuesto **128** en vez del Compuesto **22**. m/z 408.10 (M+H)⁺

Ejemplo CJ

[0444] El ejemplo **CJ** (55 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **C**, excepto que se usaron los Compuestos **129** y **29** en vez de los Compuestos **8** y **7**. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.81 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, m), 6.12 (1 H, m), 5.44 (2 H, m), 5.26 (2 H, s), 4.85 (1 H, m), 4.70 (1 H, m), 4.4 (3 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.78 (4 H, m), 2.21 (1 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z 703.2 (M+H)⁺

Preparación de los jemplos CK y CL

60

[0445]

Esquema 74

5

10

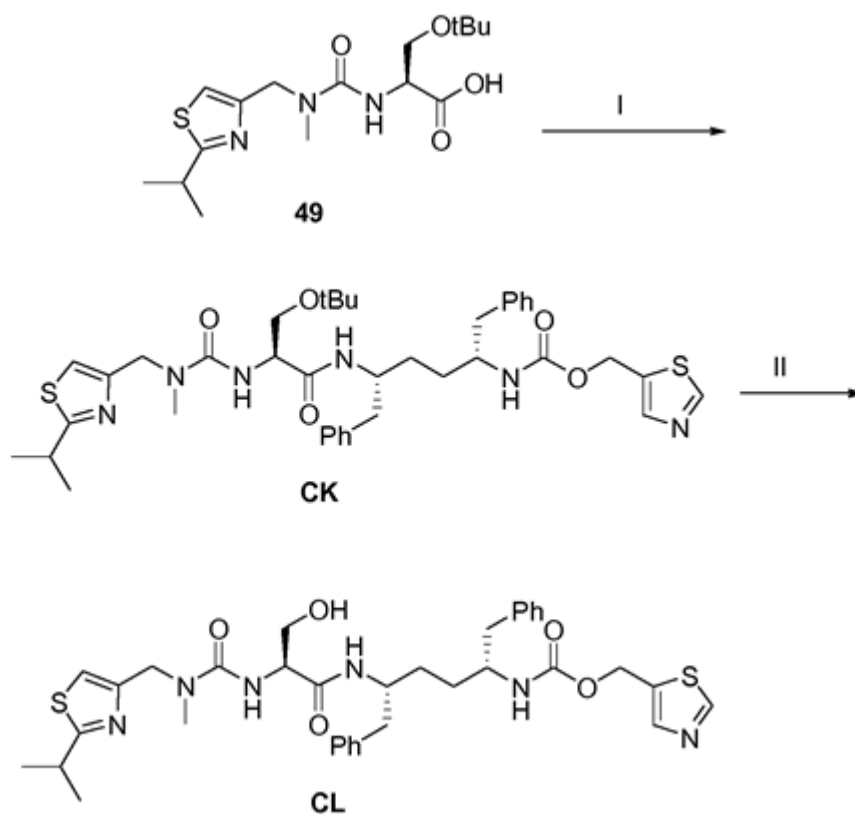
15

20

25

30

35



I. Cmpd 8/EDC/HOBt; II. a. TFA; b. NaOH/THF

Ejemplo CK

[0446] El ejemplo **CK** (88 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **49** en vez del Compuesto **7**. m/z 749.2 (M+H)⁺.

Ejemplo CL

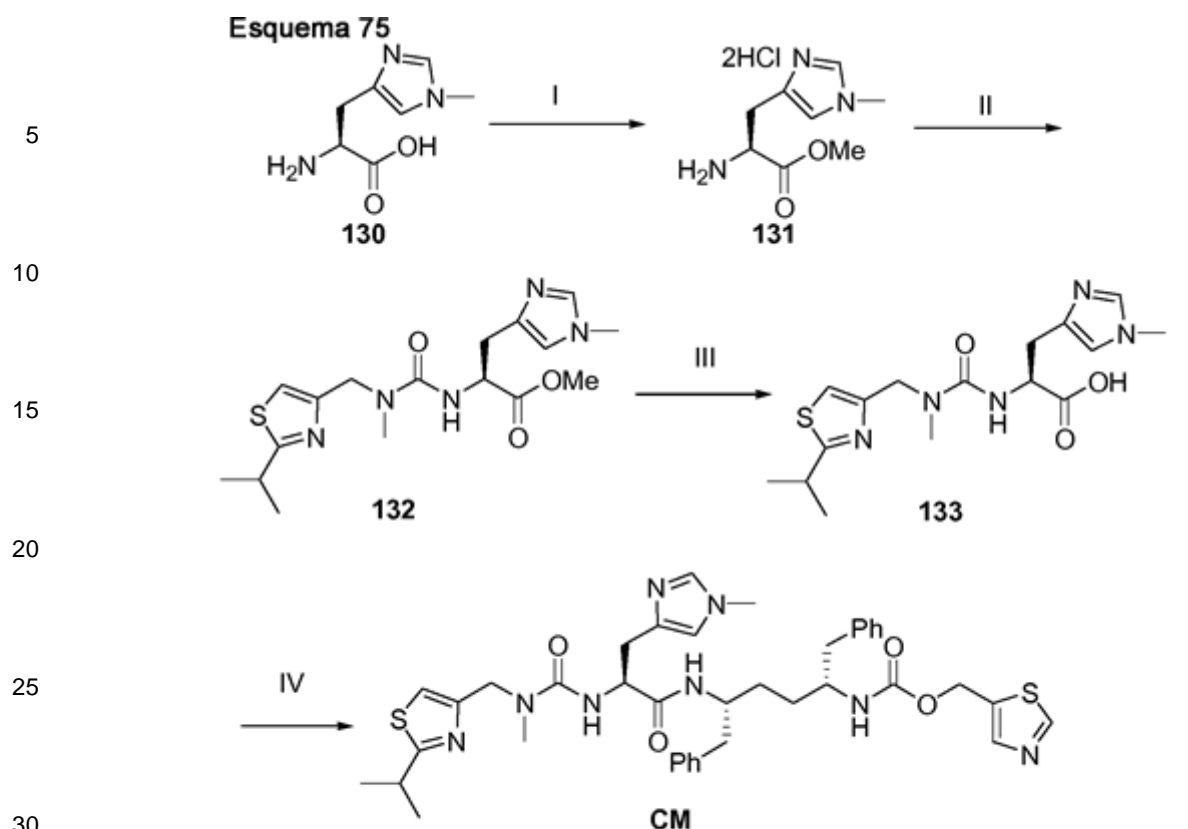
[0447] Una mezcla del Ejemplo **CK** (85 mg) y TFA (5 mL) se agitó por 3 horas. EL TFA en exceso se evaporó la mezcla se secó bajo alto vacío. La mezcla se diluyó en THF (5 mL) y se agregó solución 1.0N NaOH hasta un pH 11. La mezcla se agitó por 10 horas y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se enjuagó con agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄.

[0448] La concentración y purificación por cromatografía de columna flash (EtOAc) dio el Ejemplo **CL** (66 mg). ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.81 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 7.30-6.96 (11 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.90 (1 H, m), 4.45 (1 H, m), 4.35-4.0 (4 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.6 (1 H, m), 3.21 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.0-1.4 (4 H, m), 1.25 (6H, m). m/z 693.2 (M+H)⁺.

Preparación de lo ejemplo CM

55

[0449]



Compuesto 130

[0450] El Compuesto **130** se adquiere comercialmente en TCI y se usó tal como se recibió.

Compuesto 131

[0451] A la solución del Compuesto **130** (510 mg, 3 mmol) en metanol (12 mL) a 0°C se agregó cloruro de tionilo (0.5 mL, 6.6 mmol), gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C por 30 minutos, y se trajo a reflujo por 3 horas. La concentración dio el Compuesto **131** como un sólido blanco.

Compuesto 132

[0452] A una solución agitada del Compuesto **131** (3 mmol) y diisopropiletanolamina (2 mL, 12 mmol) en diclorometano (35 mL) se agregó CDI (486 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas. Se agregó el Compuesto 9 y la mezcla se agitó por 12 horas más. La concentración y purificación por cromatografía en columna flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH} = 10/1$) dio el Compuesto **132** (414 mg). m/z 380.0 (M+H)⁺

Compuesto 133

[0453] El Compuesto **133** se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto **67**, con la excepción que se usó el Compuesto **132** en vez del Compuesto **66**. m/z 364.0 (M-H)⁻

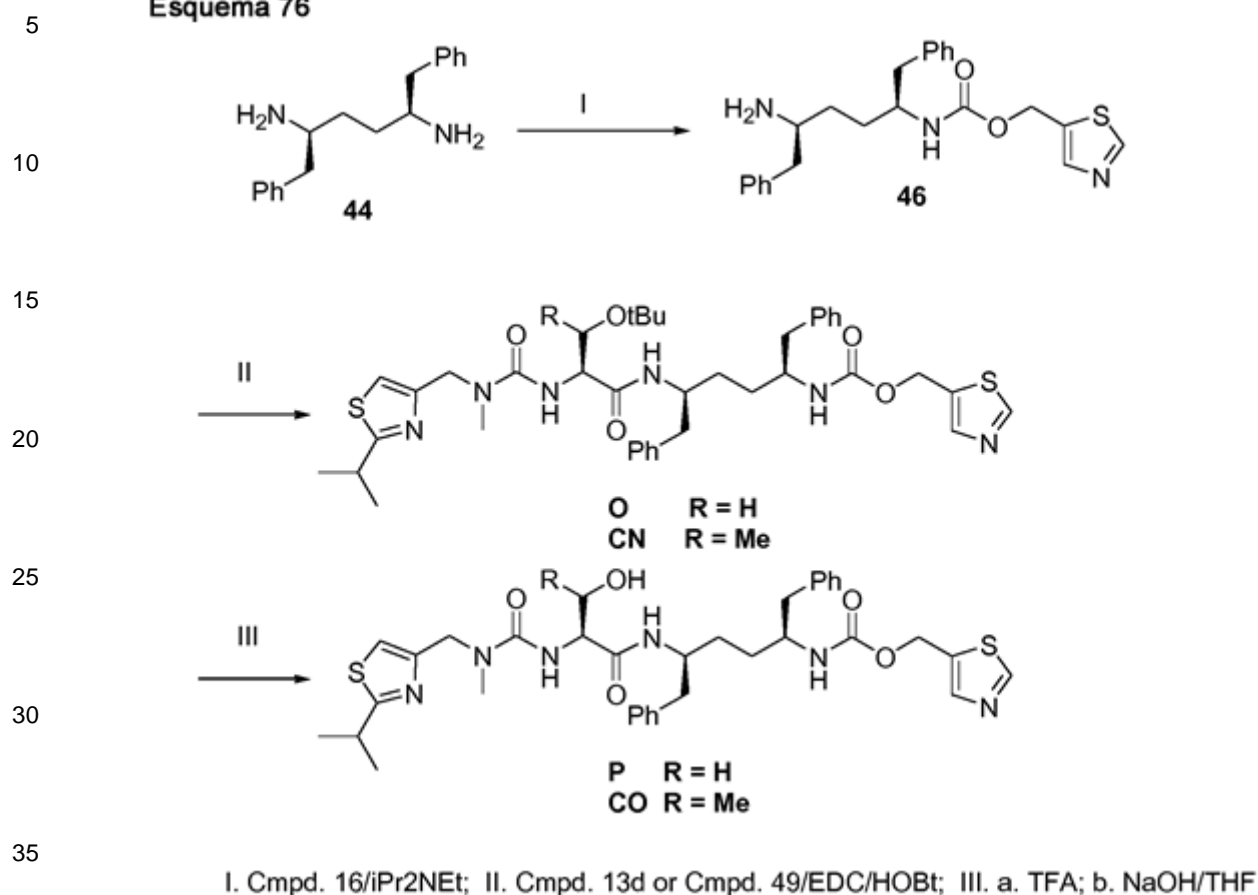
Ejemplo CM

[0454] El ejemplo CM (600 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **C**, excepto que se usó el Compuesto **133** en vez del Compuesto 7. ¹H-NMR (CDCl₃) b 9.18 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.6 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 5.22 (2 H, m), 4.70 (1 H, m), 4.50 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.80 (2 H, m), 3.55 (1 H, m), 3.10 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.45 (10 H, m); m/z 757.3 (M+H)⁺

Preparación de los ejemplos O, P, CN, y CO

[0455]

Esquema 76

Ejemplo O

40

40 [0456] El ejemplo **O** (17 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **C**, excepto que se usaron los Compuestos **46** y **49** en vez de los Compuestos **8** y **7**. m/z 749.3 (M+H)⁺

Ejemplo CN

45 [0457] El ejemplo **CN** (22 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usaron los Compuestos los Compuestos **46** y **13e** en vez de los Compuestos **8** y **7**. m/z 763.2 (M+H)⁺

Ejemplo BP

50 [0458] El ejemplo **P** (12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **CL**, excepto que se usó el Ejemplo **O** en vez del Ejemplo **CK**. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, broad), 5.42 (1 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m); m/z: 693.2 (M+H)⁺.

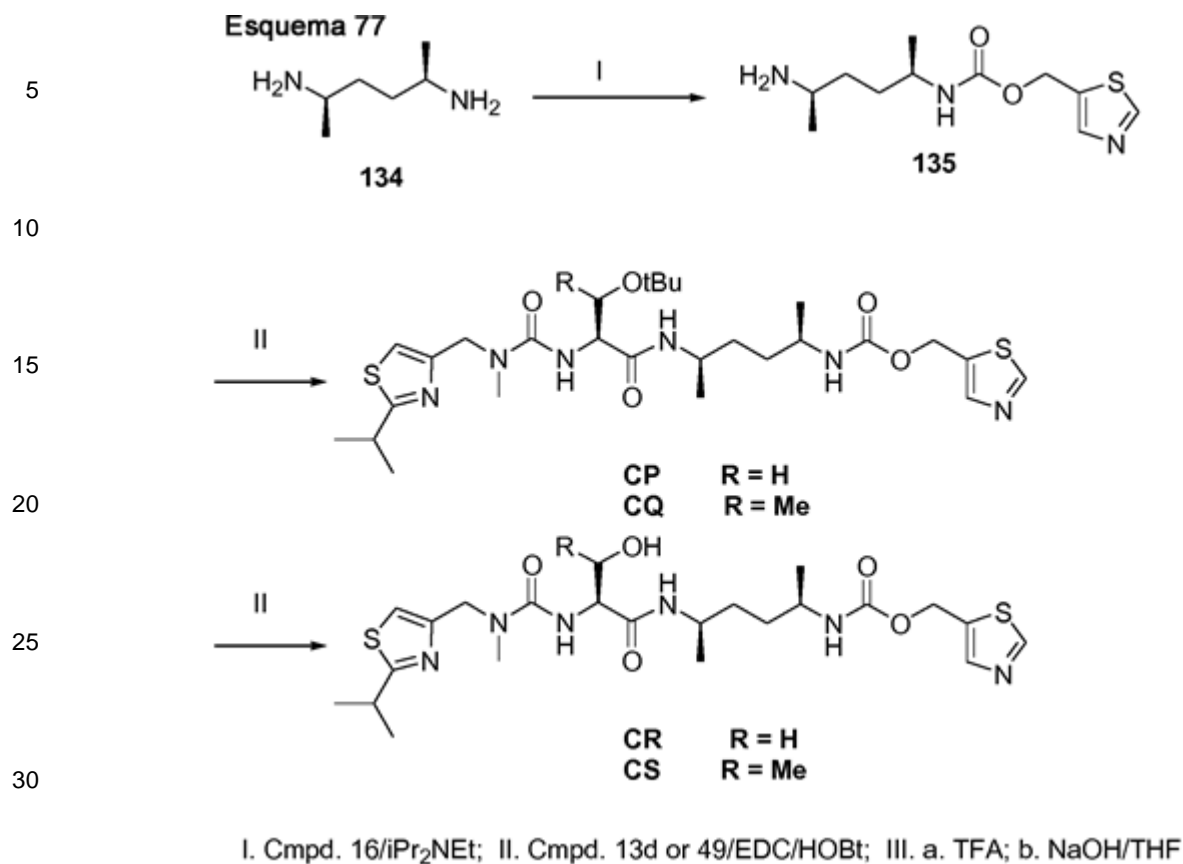
Compuesto CO

55

60 [0459] El ejemplo **CO** (13 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **CL**, excepto que se usó el Ejemplo **CN** en vez del Compuesto **CK**. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.85 (1H, m), 7.88 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.55 (1 H, m), 6.24 (1 H, m), 5.45 (1 H, m), 5.23 (2 H, m), 4.6 (2 H, m), 4.2 (1 H, s), 4.0 (2 H, m), 3.7 (1 H, m), 3.5 (1 H, m), 3.02 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.6-1.0 (13 H, m); m/z: 707.3 (M+H)⁺.

Preparación de los ejemplos CP-CS

[0460]

35 Compuesto 134

[0461] El Compuesto **134** se preparó siguiendo el procedimiento para el Compuesto **76**, con la excepción que se usó CBZ-D-alaninol en vez de CBZ-L-alaninol.

40 Compuesto 135

[0462] El Compuesto **135** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **8**, excepto que se usó el Compuesto **134** en vez del Compuesto **22**.

45 Ejemplo CP

[0463] El ejemplo **CN** (12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usaron los Compuestos **135** y **49** en vez de los Compuestos **8** y **7**. *m/z* 597.2 (M+H)⁺.

Ejemplo CQ

50 [0464] El ejemplo **CQ** (11 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usaron los Compuestos **135** y **13d** en vez de los Compuestos **8** y **7**. *m/z* 611.2 (M+H)⁺.

Ejemplo CR

55 [0465] El ejemplo **CR** (7 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **P**, excepto que se usó el Ejemplo **CP** en vez del Ejemplo **O**. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.82 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.02 (1 H, s), 6.92 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.10 (1 H, m), 4.5 (2 H, m), 4.15 (2 H, m), 3.88 (1 H, m), 3.8-3.5 (2 H, m), 3.35 (1 H, m), 3.0 (3 H, s), 1.5-1.0 (16 H, m); *m/z*: 541.1 (M+H)⁺.

60 Ejemplo CS

[0466] El ejemplo **CS** (8 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **CO**, excepto que se usó el Ejemplo **CQ** en vez del Compuesto **CN**. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.83 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 6.98 (1 H,

s), 6.81 (1 H, m), 6.58 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.18 (1 H, m), 4.4-4.3 (2 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.58 (2 H, m), 3.3 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 1.5-0.98 (19 H, m); m/z: 555.2 (M+H)⁺.

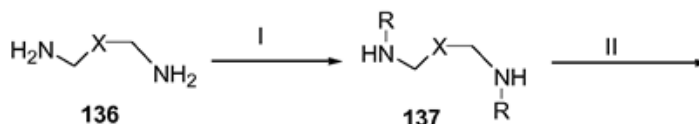
Preparación de los ejemplos CT-CV

5

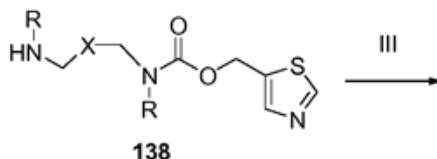
[0467]

Esquema 78

10

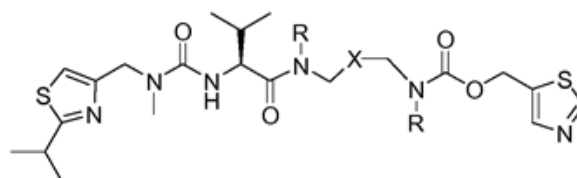


15



20

25



30

CT X = CH₂CH₂; R = H
 CU X = CH₂CH₂; R = Bn
 CV X = CH₂; R = Bn

I. PhCHO/NaBH₄; II. Cmpd 16/iPr₂NEt; III. Cmpd 13d/EDC/HOBt;

Compuesto 136

35

[0468] Los Compuestos **136a-c** se adquieren comercialmente (Sigma-Aldrich).

Compuesto 137

40

[0469] A una solución del Compuesto **136** (20 mmol) en metanol (25 mL) se agregó benzaldehído (40 mmol), gota a gota. La mezcla se agitó por 2 horas y se enfrió a 0°C. Se agregó borohidruro de sodio (44 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 25°C y se agitó por 2 horas. Se agregó ácido acético (10 mL), y la mezcla se agitó por 10 minutos. Se removió el metanol y la mezcla se particionó entre EtOAc y la solución 3N NaOH. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se enjuagaron con agua, salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración dio el Compuesto **137**.

45

Compuesto 138

50

[0470] El Compuesto **138** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **8**, excepto que se usó **137** en vez del Compuesto **22**.

Ejemplo CT

55

[0471] El ejemplo **CT** (70 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usaron los Compuestos **29** y **138a** en vez de los Compuestos **7** y **8**. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.79 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 6.97 (1 H, s), 6.49 (1 H, m), 6.15 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.20 (1 H, m), 4.44 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.25 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.24 (1 H, m), 1.8-1.45 (4 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.97 (6 H, m); m/z: 525.2 (M+H)⁺.

Ejemplo CU

60

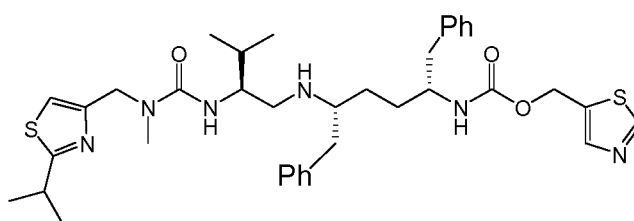
[0472] El ejemplo **CU** (140 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usaron los Compuestos **29** and **138b** en vez de los Compuestos **7** y **8**. ¹H-NMR (CDCl₃) b 8.78 (1 H, s), 7.85 (1 H, m), 7.4-7.05 (10 H, m), 6.93 (1 H, s), 5.90 (1 H, m), 5.35 (2 H, s), 4.9-4.6 (2 H, m), 4.6-4.4 (4 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.4-3.05 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.0 (1 H, m), 1.8-1.3 (10 H, m), 0.90 (6 H, m); m/z: 705.2 (M+H)⁺.

Ejemplo CV

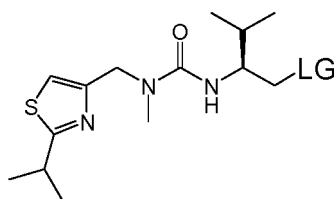
[0473] El ejemplo **CV** (145 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **C**, excepto que se usaron los Compuestos **29** and **138c** en vez de los Compuestos **7** y **8**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) b 8.76 (1 H, m), 7.86 (1 H, m), 7.4-7.02 (10 H, m), 6.97 (1 H, m), 5.75 (1 H, m), 5.38 (2 H, m), 4.95-4.3 (6 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.4-3.0 (5 H, m),, 3.0 (3 H, s), 2.2-1.6 (3 H, m), 1.4 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z: 691.2(M+H) $^+$.

Preparation of Example CW

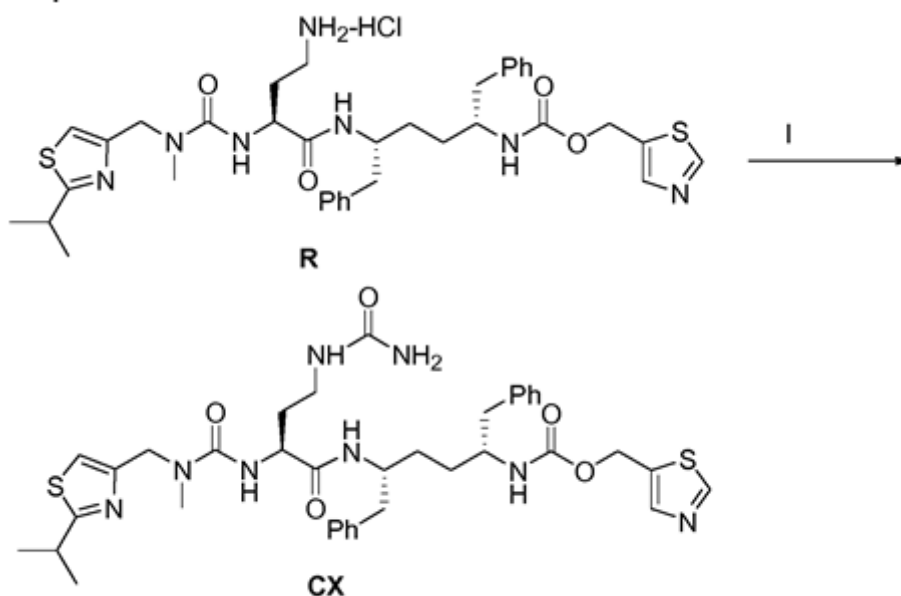
[0474]

**CW**

[0475] El Ejemplo **CW** podía prepararse, p.ej., haciendo reaccionar el Compuesto **8** con un compuesto que tuviera la siguiente estructura:



donde "LG" es un grupo saliente tal como un halógeno. Tales compuestos podrían prepararse por la degradación por un carbono del ácido carboxílico o éster correspondiente (p.ej., los Compuestos **28** o **29**) por métodos conocidos como la reacción Hunsdieker o la reacción Kochi o métodos similares.

Esquema 79I. a. TMSNCO/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ /THF; b. MeOH

Ejemplo R

[0477] El Ejemplo R (sal de hidrocloreto) se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO 2008/010921 A2 (incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos) o como se describe antes.

5 Ejemplo CX

[0478] A una solución del Ejemplo R (sal del hidrocloreto) (150 mg, 0.2 mmol) en THF (2 mL) se agregó diisopropiletilamina (70 ml, 0.4 mmol). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución clara. A esta solución se le agregó isocianato de trimetilsilil (30 ml, 0.22 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó por 12 horas. El solvente se removió y la mezcla se coevaporó dos veces con 5 mL de MeOH. La purificación con cromatografía en capa delgada preparativa (TLC preparativa) dio el Ejemplo CX (86 mg). m/z: 749.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.99 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.22 (s, 2H); 4.54 (s, 2H); 4.19 (s, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.30-2.90 (m, 2H); 2.97 (s, 3H); 2.71 (m, 4H); 1.79 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 1.38 (d, 6H, J=7 Hz).

15

Preparación de lo ejemplo CY

[0479]

Esquema 80

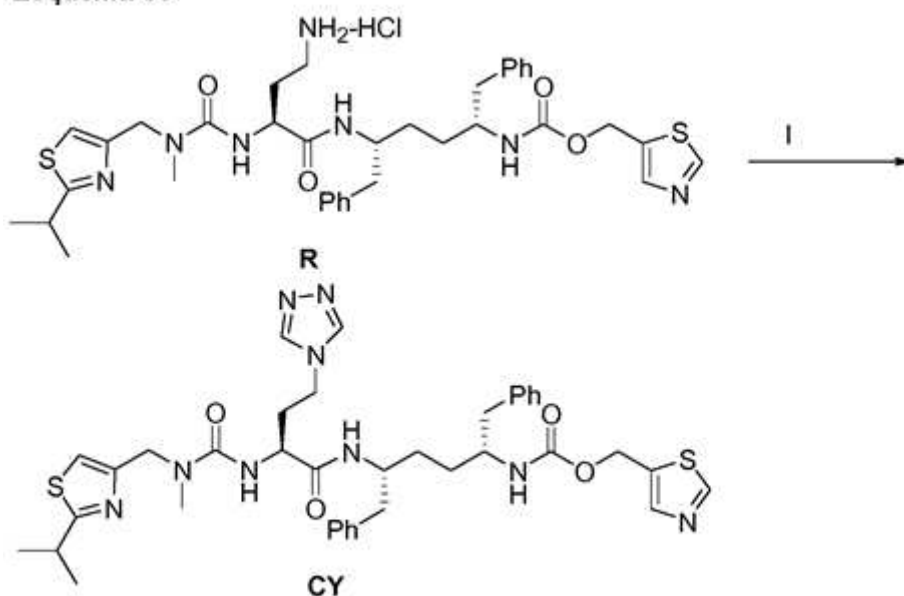
20

25

30

35

40

I. diformilhidrazina / piridina / Et₃N/TMSCI/100 C45 Ejemplo CY

[0480] A una solución del Ejemplo R (sal del hidrocloreto) (269 mg, 0.36 mmol) en piridina (3 mL) se le agregó diformilhidrazina (95 mg, 1.1 mmol), seguida por clorotrimetilsilano (2.7 mL) y trietilamina (0.34 mL). La mezcla se calentó a 100 °C por 14 horas y los solventes se removieron. La mezcla se refrescó con agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido blanco. La purificación por HPLC y TLC preparativa (5% MeOH en diclorometano) dio el Ejemplo CY (5 mg). m/z: 758.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.98 (s, 1H); 8.50 (s, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.21 (s, 2H); 4.54 (m, 2H); 4.11 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.69 (m, 4H); 2.04 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

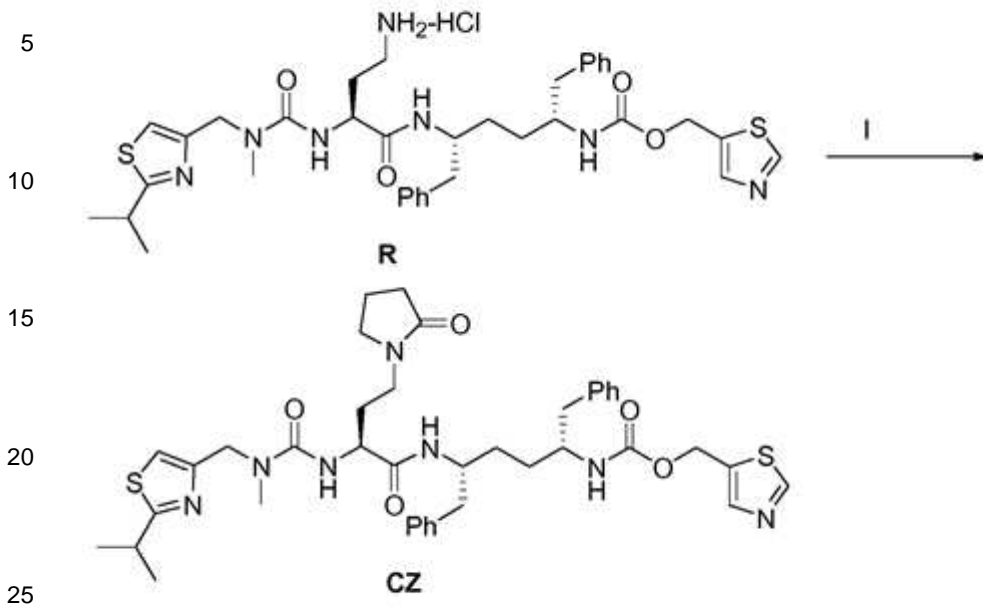
55 Preparation of Example CZ

[0481]

60

65

Esquema 81



I. Metil 4-bromobutirato/NaHCO₃/DMF/60 C

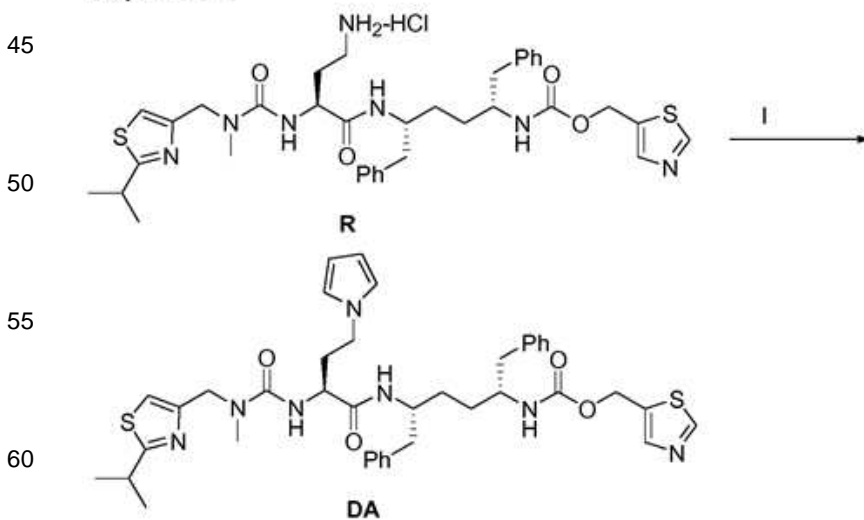
Ejemplo CZ

30

[0482] A una suspensión del Ejemplo R (sal del hidrocloreto) (200 mg, 0.27 mmol) y bicarbonato de sodio (92 mg, 1.1 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó una solución de metil 4-bromobutirato (74 ml, 0.54 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó a 65 °C por 20 horas y el solvente se retiró bajo presión reducida. La mezcla se refrescó con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó tres veces con agua, dos veces con solución de carbonato de sodio y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración seguida por purificación usando HPLC dio el Ejemplo **CZ** como un sólido blanco (23 mg). m/z: 774.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.99 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.22 (s, 2H); 4.55 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 3.90-3.60 (m, 1H); 3.55-3.10 (m, 5H); 2.98 (s, 3H); 2.71 (m, 4H); 2.37 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

40 Preparación de lo ejemplo DA

[0483]
Esquema 82

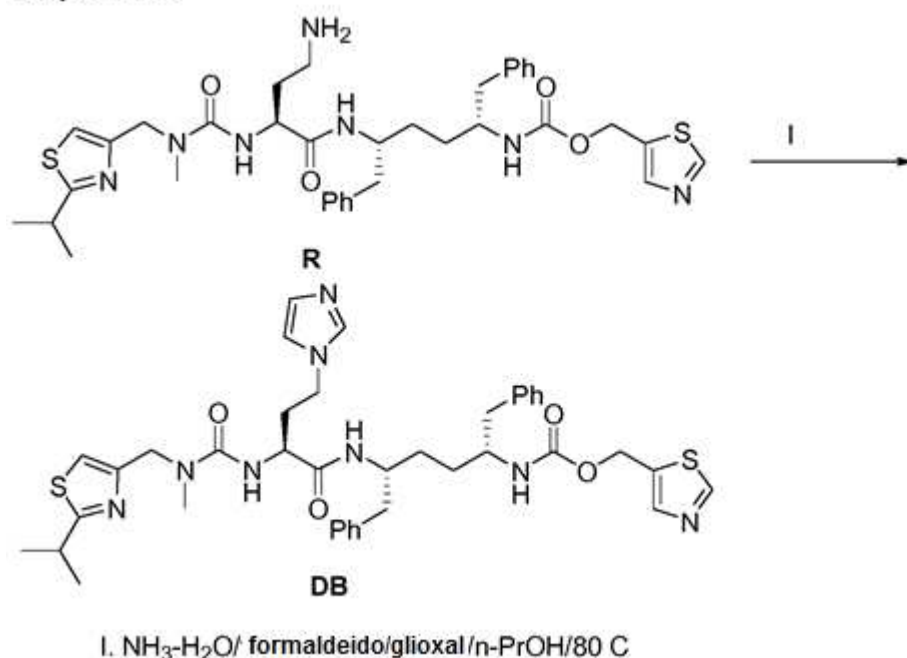


I. 2,5-dimetoxi THF/NaOAc/HOAc/125 C

65

Ejemplo DA

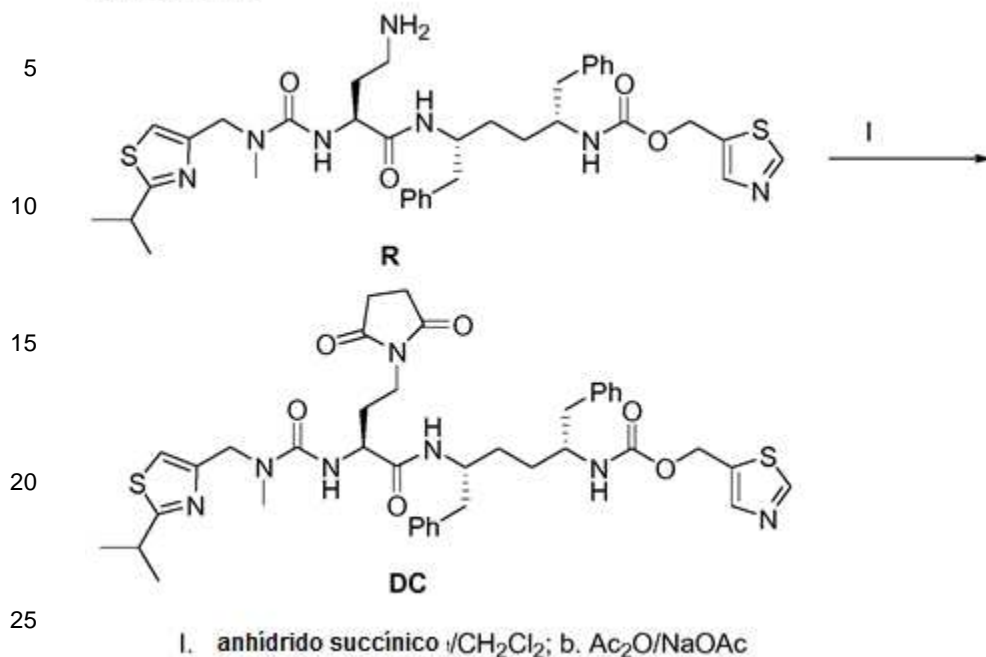
[0484] A una suspensión del Ejemplo **R** (sal del hidrocloreuro) (250 mg, 0.34 mmol) en ácido acético (0.73 mL) se agregó acetato de sodio (153 mg, 1.9 mmol), seguido por 2,5-dimetoxi THF (44 ml, 0.34 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C por 90 minutos y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se refrescó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó secuencialmente con solución de Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación por HPLC dio un sólido blanco, el cual se purificó por TLC preparativa para dar el Ejemplo **DA** (25 mg). m/z: 756.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.96 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.62 (s, 2H); 6.02 (s, 2H); 5.20 (s, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.20-3.95 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.70 (m, 4H); 2.01 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

Preparación de lo ejemplo DB**[0485]****Esquema 83**Ejemplo DB

[0486] Al Ejemplo **R** (220 mg, 0.34 mmol) en propanol (1.9 mL) se le agregó amonio acuoso (39 mg, 0.34 mmol, 28-30%). La mezcla se agitó por 5 minutos. A la mezcla anterior se le agregó una solución de glioxal (53 mg, 0.37 mmol, 40%p) y formaldehído (30 mg, 0.37 mmol, 37%p) en propanol (3.7 mL) gota a gota. La mezcla se calentó a 80 °C por 5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración de la capa orgánica y purificación por HPLC dio el Ejemplo **DB** como un polvo blanco (101 mg). m/z: 757.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.97 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 12H); 6.96 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.53 (m, 2H); 4.20-3.90 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.70 (m, 4H); 2.02 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

Preparación de lo ejemplo DC**[0487]**

Esquema 84



Ejemplo DC

30

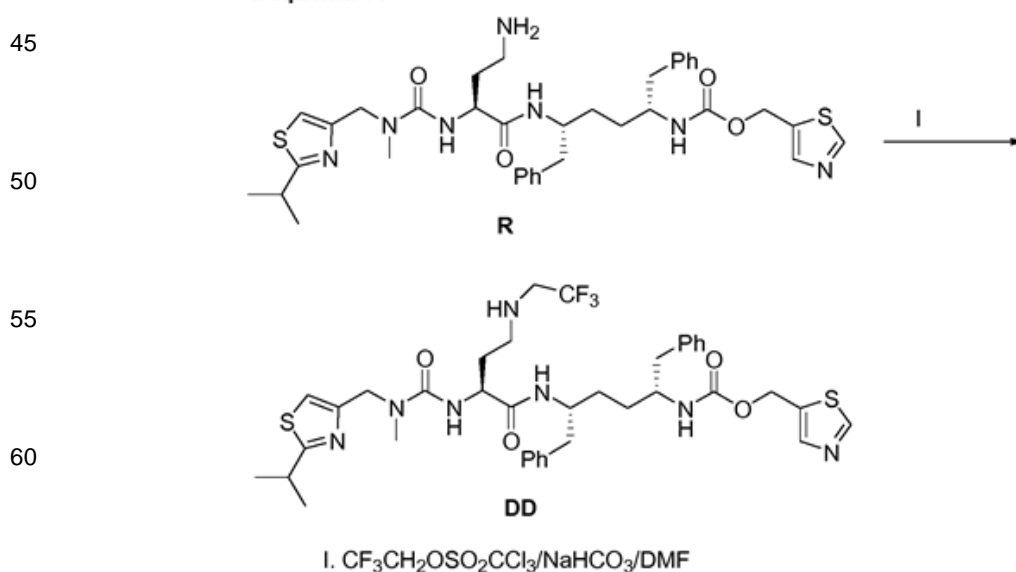
[0488] A una solución del Ejemplo **R** (220 mg, 0.34 mmol) en diclorometano (1.5 mL) se añadió anhídrido succínico (41 mg, 0.41 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C por 12 horas. El solvente se removió y un sólido blanco se secó bajo alto vacío. A este sólido se le agregó acetato de sodio (10 mg, 0.12 mmol), seguido por anhídrido acético (1.5 mL). La mezcla se calentó a 85 °C por 1 hora y el solvente se retiró bajo presión reducida.

35 El residuo se diluyó con EtOAc, y se enjuagó secuencialmente con agua, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, y se secó sobre Na₂CO₄. La concentración dio el Ejemplo **DC** (190 mg). m/z: 788.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.99 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.22 (s, 2H); 4.70-4.40 (m, 2H); 4.20-3.90 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.28 (1H); 2.98 (s, 3H); 2.00 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.70-1.20 (m, 10H).

Preparación de lo ejemplo DD

[0489]

Esquema 85



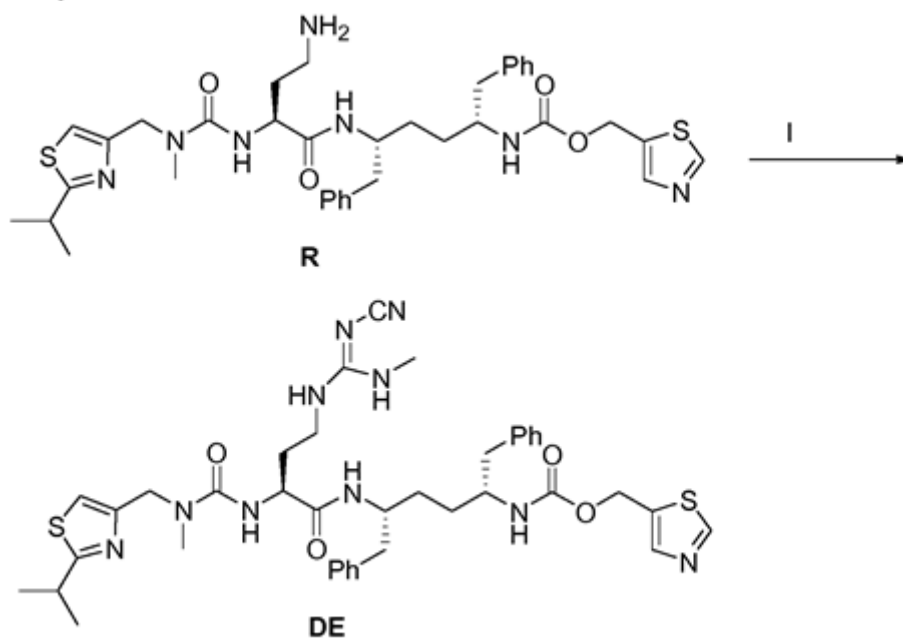
Ejemplo DD

[0490] A una suspensión del Ejemplo **R** (220 mg, 0.34 mmol) en DMF (100 mg) seguido por 2,2,2-trifluoroetil triclorometanosulfonato (112 ml, 0.68 mmol). La mezcla se agitó por 3 días y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó secuencialmente dos veces con solución saturada de carbonato de sodio, una vez con agua y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación por cromatografía de columna flash (9% MeOH en diclorometano) dio el Ejemplo **DD** (109 mg). m/z: 788.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.98 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.62 (d, 1H, J=9 Hz); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.85 (d, 1H, J=9 Hz); 5.20 (m, 2H); 4.54 (s, 2H); 4.23 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.31 (m, 2H); 3.12 (q, 2H, J=10 Hz); 2.95 (m, 3H); 3.80-2.50 (m, 6H); 1.77 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H). ¹⁹F NMR (CD₃OD) □□-73.28 (t, 1H, J=10 Hz).

Preparación de lo ejemplo DE

[0491]

Esquema 86



I. a. (MeS)₂C=NCN/EtOH; b. MeNH₂/EtOH

Ejemplo DE

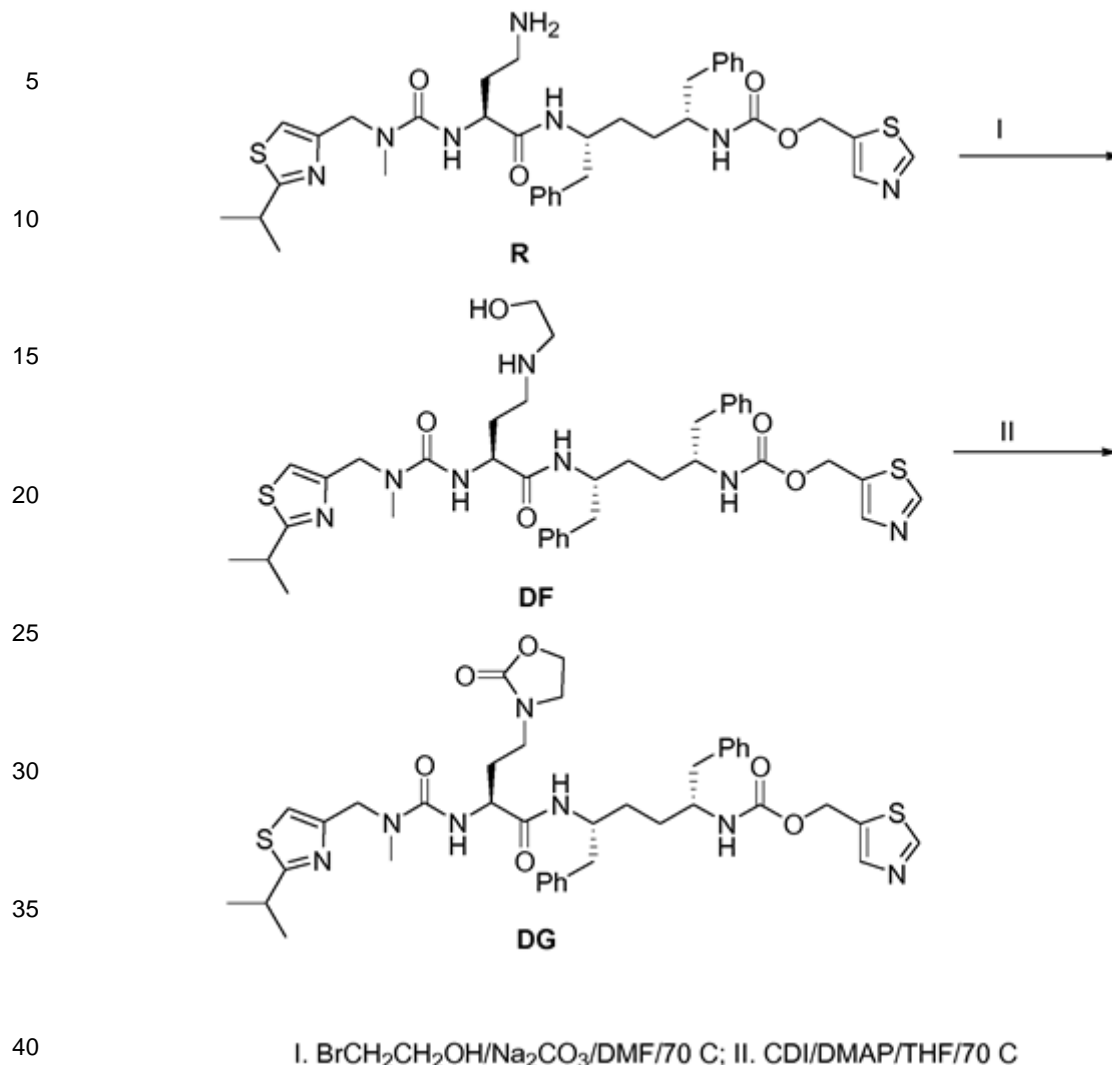
[0492] A una solución clara de N-cianoditioiminocarbonato (50 mg, 0.34 mmol) en etanol (0.5 mL) se agregó lentamente una solución del Ejemplo **R** (220 mg, 0.34 mmol) en etanol (2.5 mL). La mezcla se agitó por 12 horas. A la mezcla anterior se le agregó una solución de metilamina en EtOH (1.6 mL, 33%p). La mezcla se agitó por seis horas y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación por HPLC dio el Ejemplo **DE** (92 mg). m/z: 787.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.98 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.21 (s, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.18 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.28 (m, 2H); 3.16 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.80 (s, 3H); 2.715 (m, 4H); 1.84 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.65-1.20 (m, 10H).

Preparación de los ejemplos DF-DG

[0493]

60

Esquema 87

Ejemplo DF

45 **[0494]** A una suspensión del Ejemplo **R** (220 mg, 0.34 mmol) en DMF (1 mg) se le agregó carbonato de sodio (72 mg, 0.68 mmol), seguido por una solución de 2-bromoetanol (24 ml, 0.34 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por 12 horas. La concentración bajo alto vacío dio el Ejemplo **DF**. m/z: 750.2

Ejemplo DG

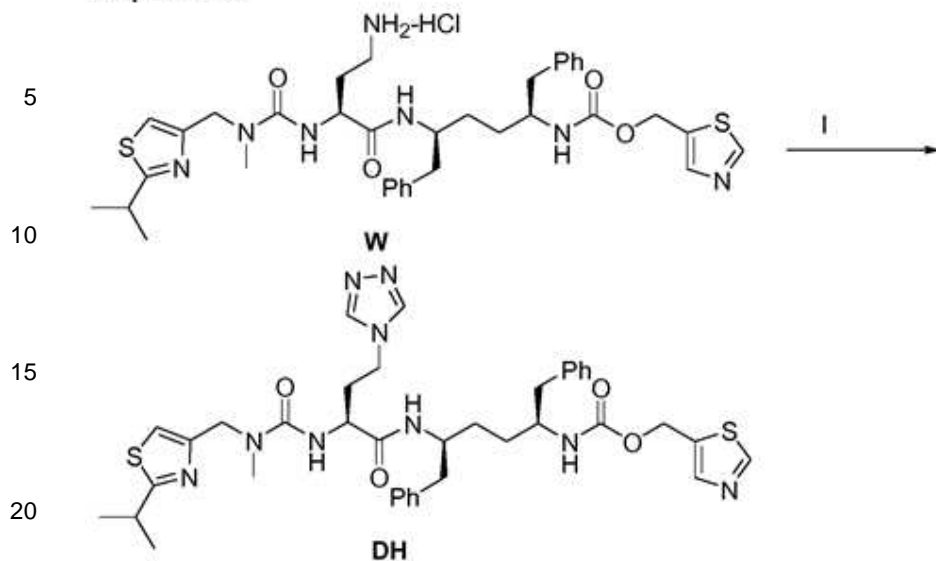
50 **[0495]** A una solución del Ejemplo **DF** (0.34 mmol) en THF (3.4 mL) se agregó carbonilimidazol (CDI) (83 mg, 0.51 mmol), seguido por DMAP (4 mg). La mezcla se calentó a 70 °C por 3 horas y el solvente se removió. El residuo se diluyó con EtOAc y se enjuagó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación con TLC preparativa dio el Ejemplo **DG** (83 mg). m/z: 776.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.98 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.87 (m, 1H); 6.49 (m, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.70-4.40 (m, 2H); 4.34 (t, 2H, J=8 Hz); 4.18 (m, 1H); 4.06 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.60 (t, 2H, J=8 Hz); 3.24 (m, 3H); 2.97 (s, 3H); 2.71 (m, 4H); 1.86 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

Preparación de lo ejemplo DH

60 **[0496]**

65

Esquema 88



I. diformilhidrazina/piridina /Et₃N/TMSCl/100 C

Ejemplo W

[0497] El Ejemplo **W** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y se describió antes en el Esquema 25.

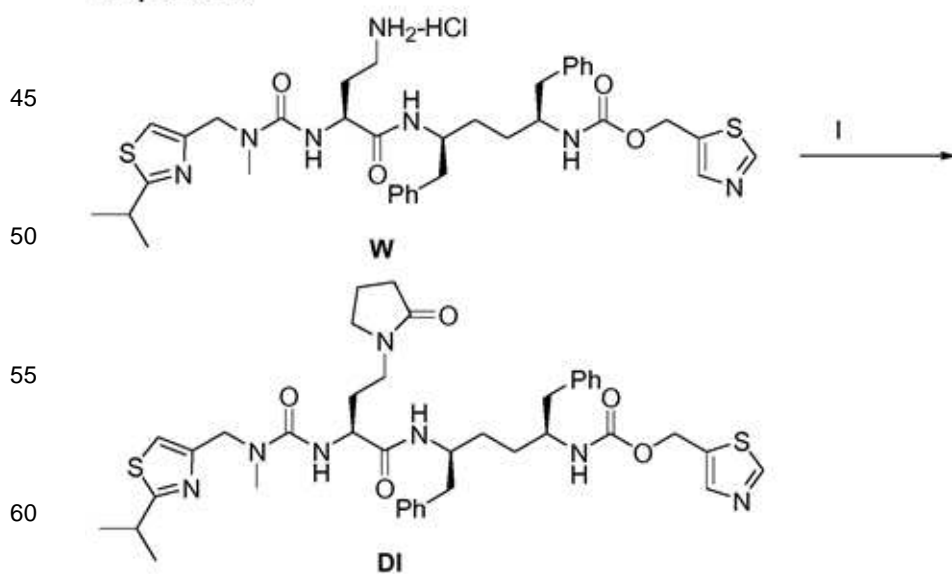
Ejemplo DH

[0498] El Ejemplo **DH** (100 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **CY**, excepto que se usó el Ejemplo **W** en vez del Ejemplo **R**. ¹H NMR (CD₃OD): b 8.97 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.15 (m, 10H), 5.20 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.33 (d, J=7.2 Hz, 6H). Espectro de Masa (m/e): (M+H)⁺ 758.2, (M-H)⁻ 755.9.

Preparación de lo ejemplo DI

[0499]

Esquema 89



I. Metil 4bromobutirato/NaHCO₃/DMF/60 C

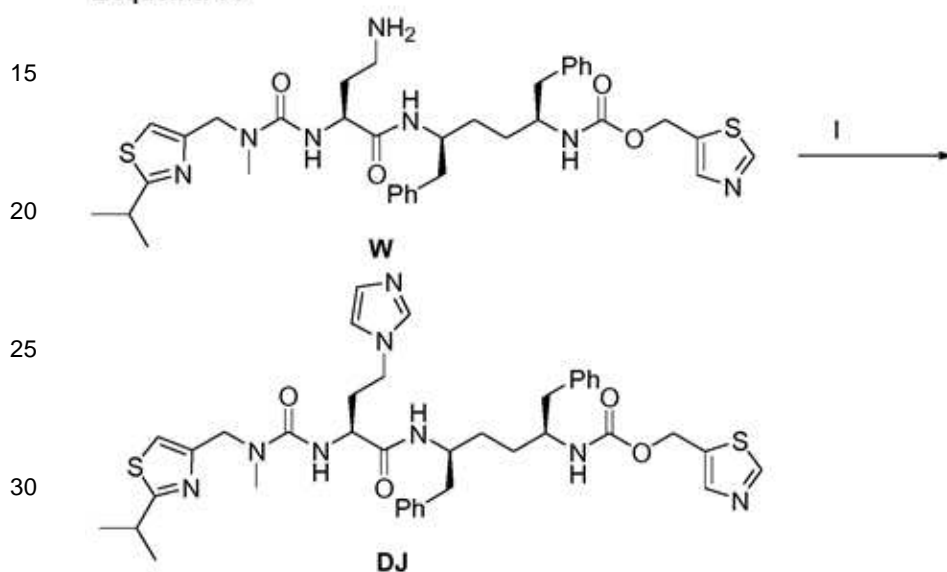
65

Ejemplo DI

5 **[0500]** El ejemplo **DI** (28 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **CZ**, excepto que se usó el Compuesto **W** (160 mg) en vez del Ejemplo **R**. m/z : 774.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.24-7.02 (11 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.54 (2 H, m), 4.18 (1 H, m), 4.0 (1 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.20 (4 H, m), 3.01 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.38 (2 H, m), 2.04 (2 H, m), 1.62-1.40 (6 H, m), 1.31 (6 H, m).

Preparación de lo ejemplo DJ

10

[0501]**Esquema 90**I. NH₃-H₂O/formaldehido/glioxal/n-PrOH/80 CEjemplo DJ

40 **[0502]** El ejemplo **DJ** (44 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DB**, excepto que se usó el Ejemplo **W** (160 mg) en vez del Ejemplo **R**. m/z : 757.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.50 (1 H, s), 7.25-7.04 (11 H, m), 6.99-6.96 (2 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.52 (2 H, m), 4.20 (1 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.78 (3 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.9-2.4 (4 H, m), 1.8 (2 H, m), 1.7-1.4 (4 H, m), 1.31 (6 H, m).

Preparación de los ejemplos DK-DL

45

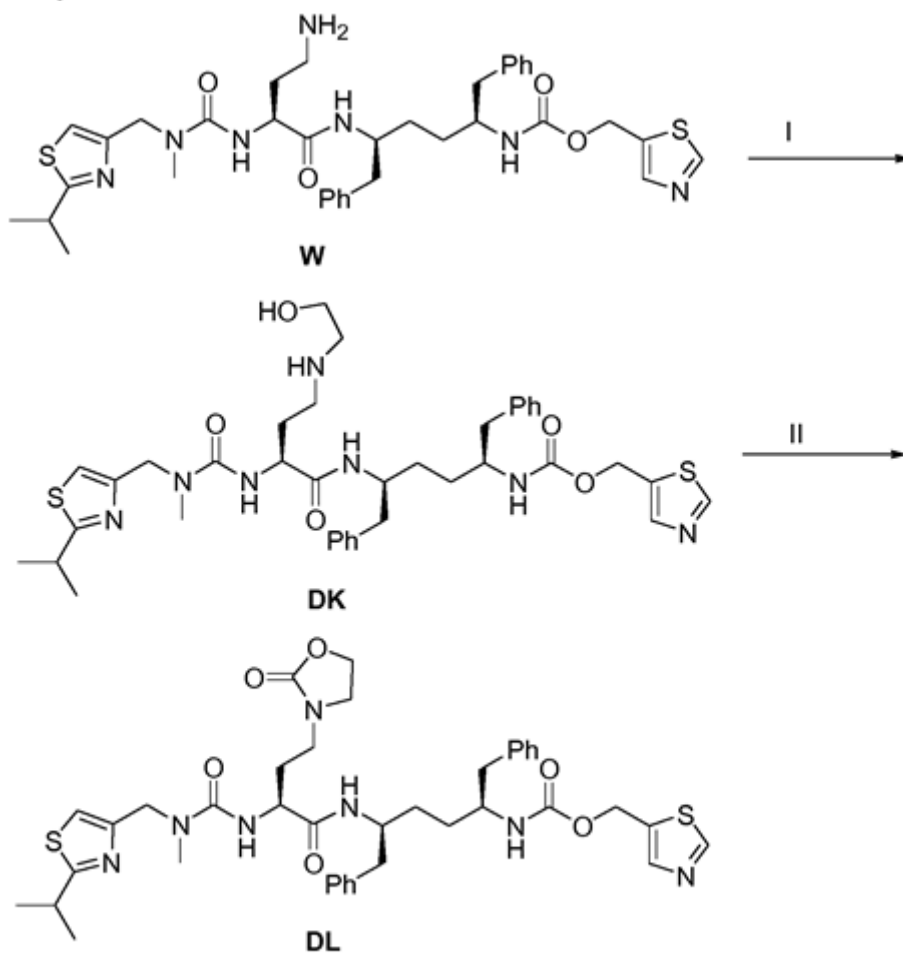
[0503]

50

55

60

Esquema 91



I. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/70\text{ C}$; II. $\text{CDI}/\text{DMAP}/\text{THF}/70\text{ C}$

[0504] El ejemplo **DK** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo DF, excepto que se usó el Ejemplo **W** (160 mg) en vez del Ejemplo **R**.

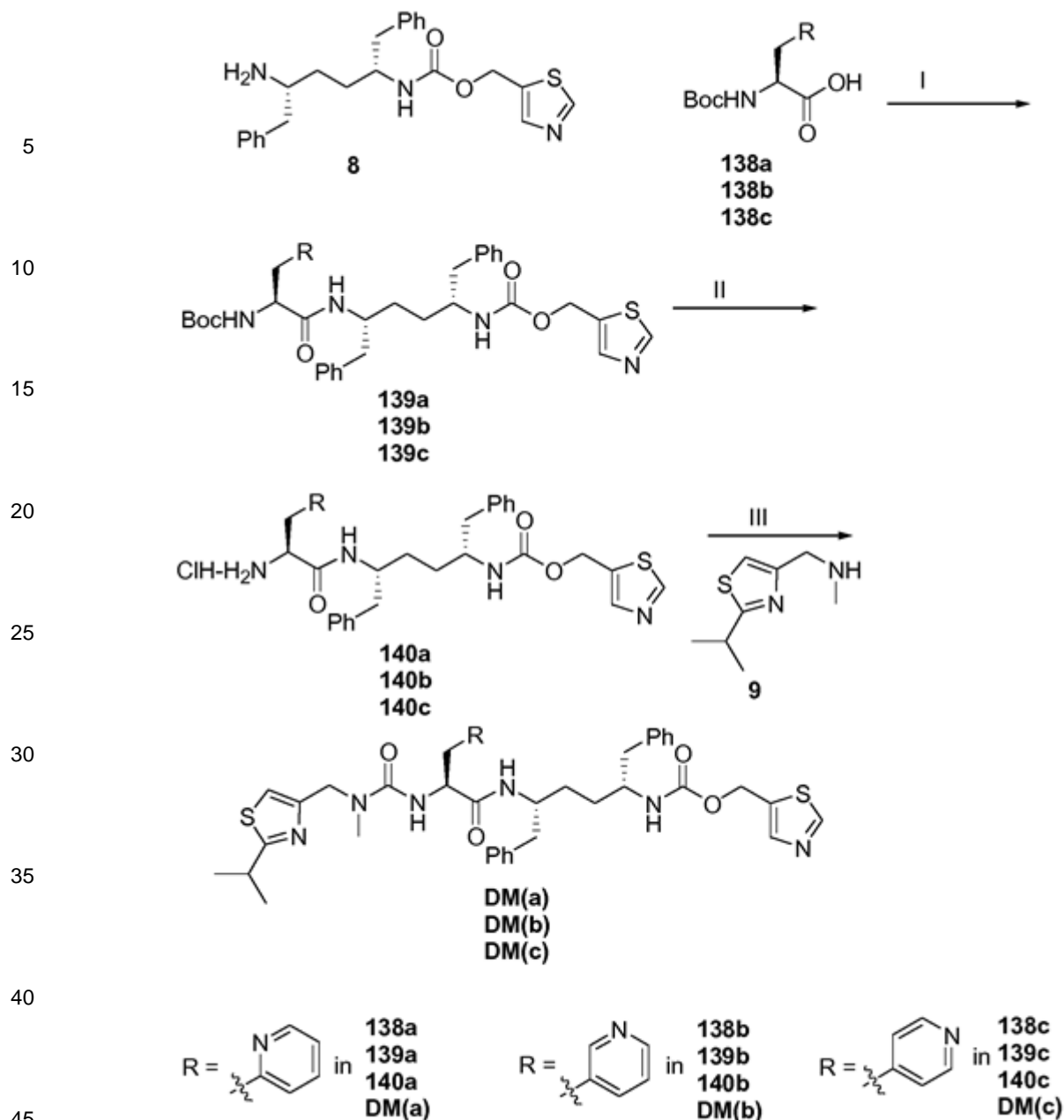
Ejemplo DL

[0505] El ejemplo **DL** (28 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DG**, excepto que se usó el Ejemplo **DK** en vez del Ejemplo DF. m/z : 776.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.55 (2 H, m), 4.31 (2 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.44 (2 H, m), 3.3-3.0 (3 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.8-2.4 (4 H, m), 1.7-1.4 (6 H, m), 1.32 (6 H, m).

Preparación de lo ejemplo DM(a-c)

[0506]

Esquema 92



I. EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl/dioxane; III. a. CDI/DIPEA; b. compd 9/DIPEA

50 Compuesto 8

[0507] El Compuesto **8** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y como se describió antes.

55 Compuestos 138a/138b/138c

[0508] Los compuestos **138a**, **138b** y **138c** se obtuvieron en Aldrich.

60 Compuesto 139a

[0509] A una solución de **138a** ácido (266 mg; 1.0 mmol) y amina **8** (409 mg, 1.0 mmol) en THF (10 mL) se agregó HOBt (203 mg, 1.5 mmol), EDC (294 mL, 2.0 mmol) y diisopropiltilamina (0.835 mL, 4.0 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se enjuagó tres veces con solución saturada de carbonato de sodio, dos veces con agua y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación por cromatografía de columna flash (0-10% MeOH en diclorometano) dio el Ejemplo **139a** (509 mg). m/z: 658.1 (M+H)⁺.

Compuesto 139b

5 [0510] El Compuesto 139b (543 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **138b** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 658.1 (M+H)⁺.

Compuesto 139c

10 [0511] El Compuesto **139c** (587 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **138c** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 658.2 (M+H)⁺.

Compuesto 140a

15 [0512] Al Compuesto **139a** (500 mg) se le agregaron 10 mL de solución de HCl/dioxano (4N, 40 mmol). La mezcla se agitó por 1 hora y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con dietiléter, y se agitó por 1 hora. La capa de dietiléter se decantó. El sólido se enjuagó con dietiléter (2x) y se secó bajo vacío. El Compuesto resultante **140a** era un polvo marrón (520 mg). m/z: 558.3 (M+H)⁺.

Compuesto 140b

20 [0513] El Compuesto **140b** (476 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **140a**, excepto que se usó el Compuesto **139b** en vez del Compuesto **139a**. m/z: 558.2 (M+H)⁺.

Compuesto 140c

25 [0514] El Compuesto **140c** (536 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **140a**, excepto que se usó el Compuesto **139c** en vez del Compuesto **139a**. m/z: 558.3 (M+H)⁺.

Compuesto 9

30 [0515] El Compuesto **9** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

Ejemplo DM(a)

35 [0516] A la solución agitada del Compuesto **140a** (520 mg, 0.75 mmol) y diisopropiletilamina (0.52 mL, 3.0 mmol) en diclorometano (6 mL) se le agregó CDI (122 mg, 0.75 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas. A esta mezcla se le agregó una solución del Compuesto **9** (128 mg, 0.75 mmol) en diclorometano (2 mL), y la mezcla se agitó por
50 5 horas más. Los solventes se removieron y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó dos veces con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación usando HPLC dio el Ejemplo
40 **DM(a)** (270 mg). m/z: 754.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.97 (s, 1H); 8.41 (m, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.99 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.56 (m, 1H); 4.48 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.15-2.90 (m, 2H); 2.93 (s, 3H); 2.68 (m, 4H); 1.60-1.30 (m, 10H).

Ejemplo DM(b)

45 [0517] El ejemplo **DM(b)** (36 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **140b** en vez del Compuesto **140a**. m/z: 754.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.97 (s, 1H); 8.38 (m, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.30-7.00 (m, 10H); 6.96 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.45 (m, 3H); 4.01 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.15-2.90 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 2.68 (m, 4H); 1.60-1.30 (m, 10H).
50

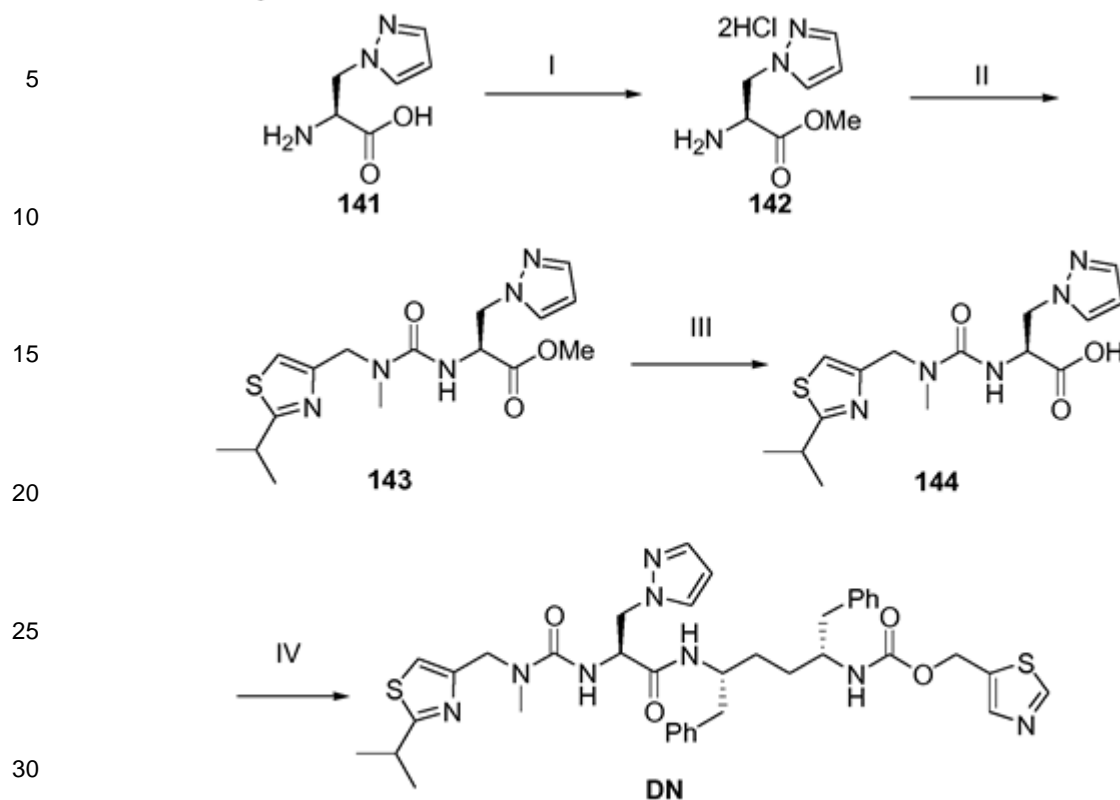
Ejemplo DM(c)

55 [0518] El Compuesto **DM(c)** (283 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **140c** en vez del Compuesto **140a**. m/z: 754.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.97 (s, 1H); 8.39 (d, 2H, J=6 Hz); 7.82 (s, 1H); 7.27 (d, 2H, J=6 Hz); 7.30-7.00 (m, 10H); 6.94 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.53 (m, 1H); 4.45 (s, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 2.72 (m, 4H); 1.60-1.30 (m, 10H).

60 Preparación de lo ejemplo DN

[0519]

Esquema 93



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. $\text{CDI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. **compd 9**; III.a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
IV. **compd 8**/EDC/HOBt;

Compuesto 141

40 **[0520]** El Compuesto **141** se adquirió en TCI.

Compuesto 142

45 **[0521]** A una solución del Compuesto **141** (1.0 g, 6.4 mmol) en metanol (20 mL) a 0 °C se agregó cloruro de tionilo (1.0 mL, 14.2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C por 30 minutos, y se trajo a reflujo por 3 horas. La concentración dio el Compuesto **142** como un sólido blanco.

Compuesto 143

50 **[0522]** El Compuesto **143** (1.68 g) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **142** en vez del Compuesto **140a**. m/z : 366.0 (M+H)⁺.

Compuesto 144

55 **[0523]** A una solución del Compuesto **143** (1.68 g, 4.8 mmol) $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20 mL/20 mL) at 0 °C se le agregó hidróxido de sodio (229 mg, 5.74 mmol). La mezcla se agitó por 1 hora y los solventes se removieron bajo presión reducida. Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (1.5 mL, 4N, 6 mmol) y la mezcla se evaporó y secó bajo alto vacío. El Compuesto **144** se obtuvo como un sólido blanco (1.8 g).

Ejemplo DN

60 **[0524]** El Ejemplo **DN** (260 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **144** en vez del Compuesto **138a**. m/z : 743.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) δ 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.44 (1 H, s), 7.39 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.95 (2 H, m), 6.7 (1 H, br), 6.2 (1 H, m), 5.3 (1

H, m), 5.2 (2 H, m), 4.5-4.2 (5 H, m), 4.1 (1 H, m), 3.70 (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.96 (3 H, s), 2.8-2.5 (4 H, m), 1.5-1.2 (10 H, m).

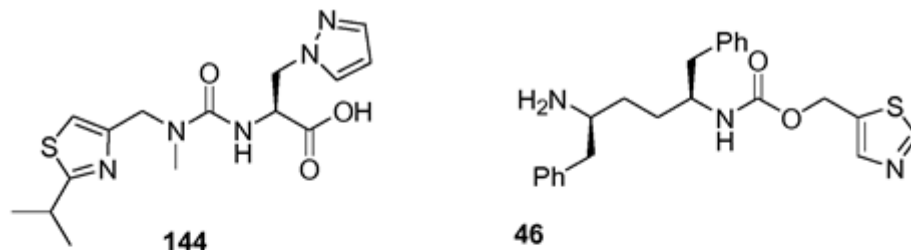
Preparation of Example DO

5

[0525]

Esquema 94

10

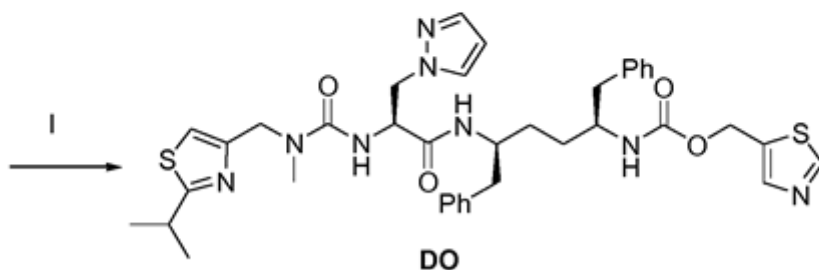


15

20

25

30



I. EDC/HOBt;

35

Compuesto 46

[0526] El Compuesto **46** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

Ejemplo DO

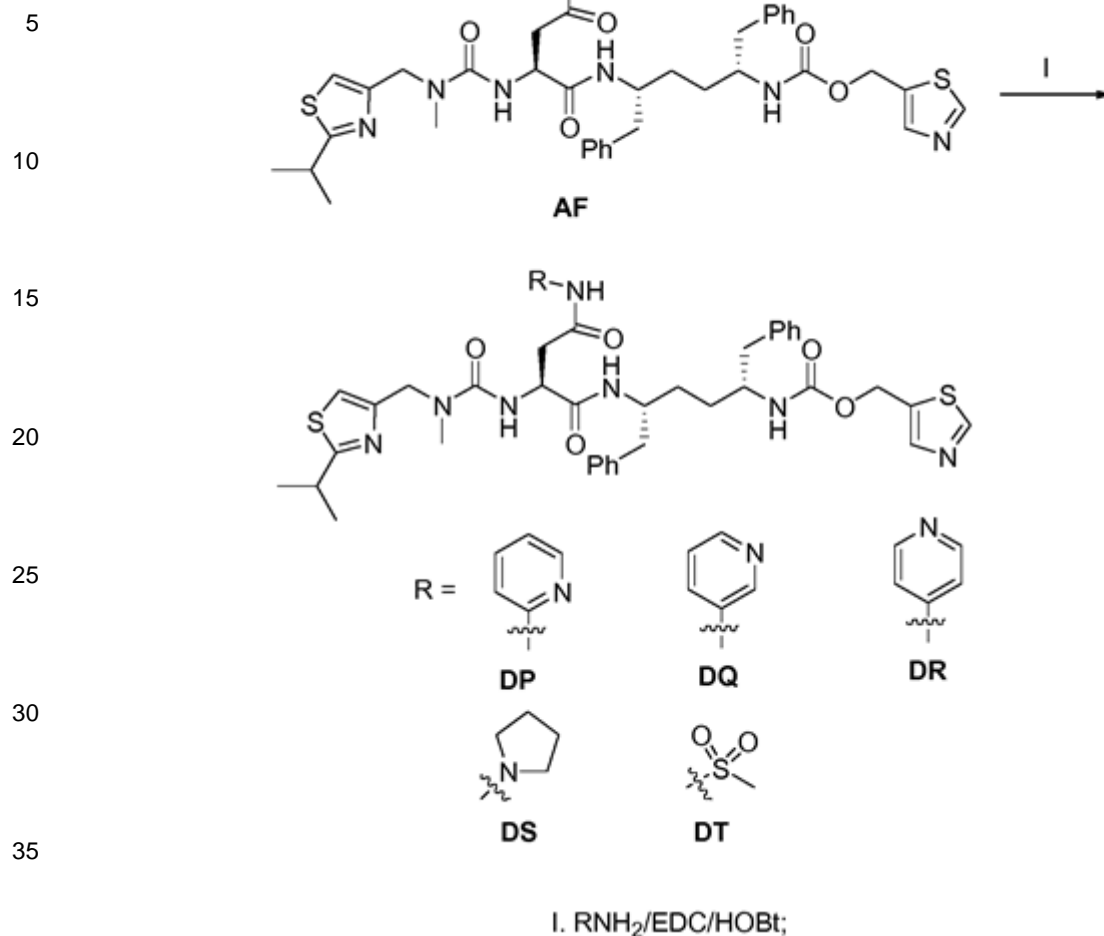
[0527] El Ejemplo **DO** (215 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron los Compuestos **144 y 46** en vez de los Compuestos **8 y 138a**. m/z: 743.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.97 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 13H); 6.19 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.60-4.40 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.90-2.50 (m, 5H); 1.70-1.20 (m, 10H).

45

Preparación de los ejemplos DP-DT

[0528]

Esquema 95

Ejemplo AF

[0529] El Ejemplo **AF** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y se describió antes en el Esquema **27**.

Ejemplo DP

[0530] El Ejemplo **DP** (23 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron el Ejemplo **AF** y 2-aminopiridina en vez de los Compuestos **8** y **138a**. m/z: 797.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO- d₆) δ 10.45 (1H, s), 9.06 (1 H, s), 8.31 (1 H, m), 8.04 (1 H, m), 7.85 (1 H, m), 7.75 (1 H, m), 7.55 (1 H, m); 7.2-7.0 (13 H, m), 6.54 (1 H, m), 5.12 (2 H, s), 4.52 (1 H, m), 4.43 (2 H, s), 3.93 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.17 (1 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.8-2.4 (6 H, m), 1.36 (4 H, m), 1.25 (6 H, m).

Ejemplo DQ

[0531] El ejemplo **DQ** (32 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron el Ejemplo **AF** y 3-aminopiridina en vez de los Compuestos **8** y **138a**. m/z: 797.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO- d₆) δ 10.39 (1H, s), 9.06 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 8.36 (1 H, m), 8.18 (1 H, m), 7.85 (1 H, s), 7.54 (2 H, m), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.60 (1 H, m), 5.14 (2 H, s), 4.55 (1 H, m), 4.45 (2 H, s), 4.0-3.5 (2 H, m), 3.19 (1 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.8-2.4 (6 H, m), 1.37 (4 H, m), 1.26 (6 H, m).

Ejemplo DR

[0532] El Ejemplo **DR** (30 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron el Ejemplo **AF** y 4-aminopiridina en vez de los Compuestos **8** y **138a**. m/z: 797.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.24 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.61 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 7.96 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 7.84 (1 H,

s), 7.58 (1 H, m), 7.2-7.0 H, m), 6.65 (1 H, m), 5.14 (2 H, s), 4.6 (1 H, m), 4.46 (2 H, s), 3.9 (1 H, m), 3.4 (1 H, m), 3.20 (1 H, m), 2.87 (3 H, s), 2.7-2.4 (6 H, m), 1.37 (4 H, m), 1.25 (6 H, m).

Ejemplo DS

5 **[0533]** El Ejemplo **DS** (50 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron el Ejemplo **AF** y 1-aminopiridina en vez de los Compuestos **8** y **138a**. m/z: 789.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.06 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.55 (1 H, m), 7.35 (1 H, m), 7.2-7.0 (10 H, m); 6.40 (1 H, m), 5.15 (2 H, s), 4.55-4.30 (3 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.63 (1 H, m), 3.4-3.1 (5 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.8-2.4 (6 H, m), 1.66 (4 H, m), 1.4-1.2 (10 H, m).

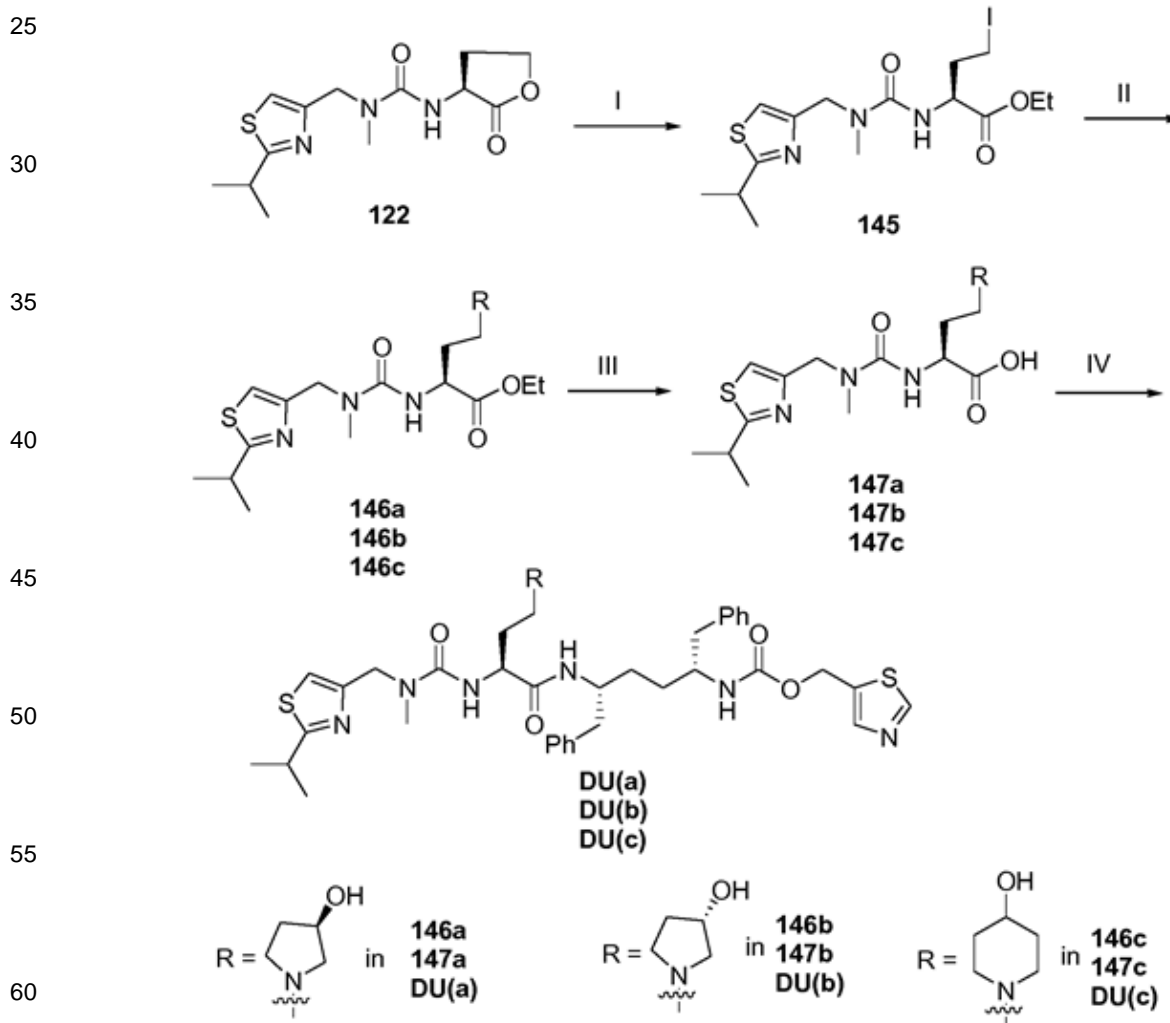
Ejemplo DT

15 **[0534]** El ejemplo **DT** (50 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron el Ejemplo **AF** y metanosulfonamida en vez de los Compuestos **8** y **138a**. m/z: 798.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.65 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.50 (1 H, m), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.6 (1 H, m), 5.15 (2 H, s), 4.5-4.4 (3 H, m), 4.0-3.4 (2 H, m), 3.20 (1 H, m), 3.15 (3 H, s), 2.85 (3 H, s), 2.7-2.4 (6 H, m), 1.4-1.2 (10 H, m).

20 Preparación de los ejemplos DU(a-c)

[0535]

Esquema 96



I. TMSI/EtOH/DCM; II. amino alcohol/DCM; III. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
IV. compd **8**/EDC/HOBT/DIPEA/DMF

65

Compuesto 122

[0536] El Compuesto **122** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y se describió antes en el Esquema **69**.

Compuesto 145

[0537] A una solución del Compuesto **122** (1.0 g, 4 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó alcohol de etilo (1.5 mL, 25.6 mmol), seguido por yodotrimetilsilano (2 mL, 14.3 mmol). La mezcla se agitó por 6 horas y se usó directamente para el siguiente paso. m/z: 453.9 (M+H)⁺.

Compuesto 146a

[0538] A una solución del Compuesto **145** (1 mmol) en diclorometano (2 mL) se agregó una solución de (R)-3-hidroxipirrolidina (435 mg, 5 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla se agitó por 12 hora y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna flash (0-20% MeOH en diclorometano) dio el Compuesto **146a** (230 mg). m/z: 413.1 (M+H)⁺.

Compuesto 146b

[0539] El Compuesto **146b** (200 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **146a**, excepto que se usó el compuesto (S)-3-hidroxipirrolidina en vez del compuesto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z: 413.1 (M+H)⁺.

Compuesto 146c

[0540] El Compuesto **146c** (380 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **146a**, excepto que se usó el compuesto 4-hidroxipiperidina en vez del compuesto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z: 427.1 (M+H)⁺.

Compuesto 147a

[0541] El Compuesto **147a** (250 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **146a** en vez del Compuesto **143**.

Compuesto 147b

[0542] El Compuesto **147b** (210 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **146a** en vez del Compuesto **143**.

Compuesto 147c

[0543] El Compuesto **147c** (400 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **146a** en vez del Compuesto **143**.

Ejemplo DU(a)

[0544] El Ejemplo **DU(a)** (250 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **147a** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 776.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.19 (2 H, m), 4.54 (2 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.2-4.1 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.94 (3 H, s), 2.8-2.7 (6 H, m), 2.5-2.3 (4 H, m), 2.1-1.8 (2 H, m), 1.7-1.4 (6 H, m), 1.37 (6 H, m).

Ejemplo DU(b)

[0545] El Ejemplo **DU(b)** (253 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **147b** en vez del

[0546] Compuesto **138a**. m/z: 776.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) b 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.22-7.05 (11 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.5 (2 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.2-4.1 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.8-2.6 (6 H, m), 2.6-2.3 (4 H, m), 2.1-1.8 (2 H, m), 1.8-1.4 (6 H, m), 1.37 (6 H, m).

Ejemplo DU(c)

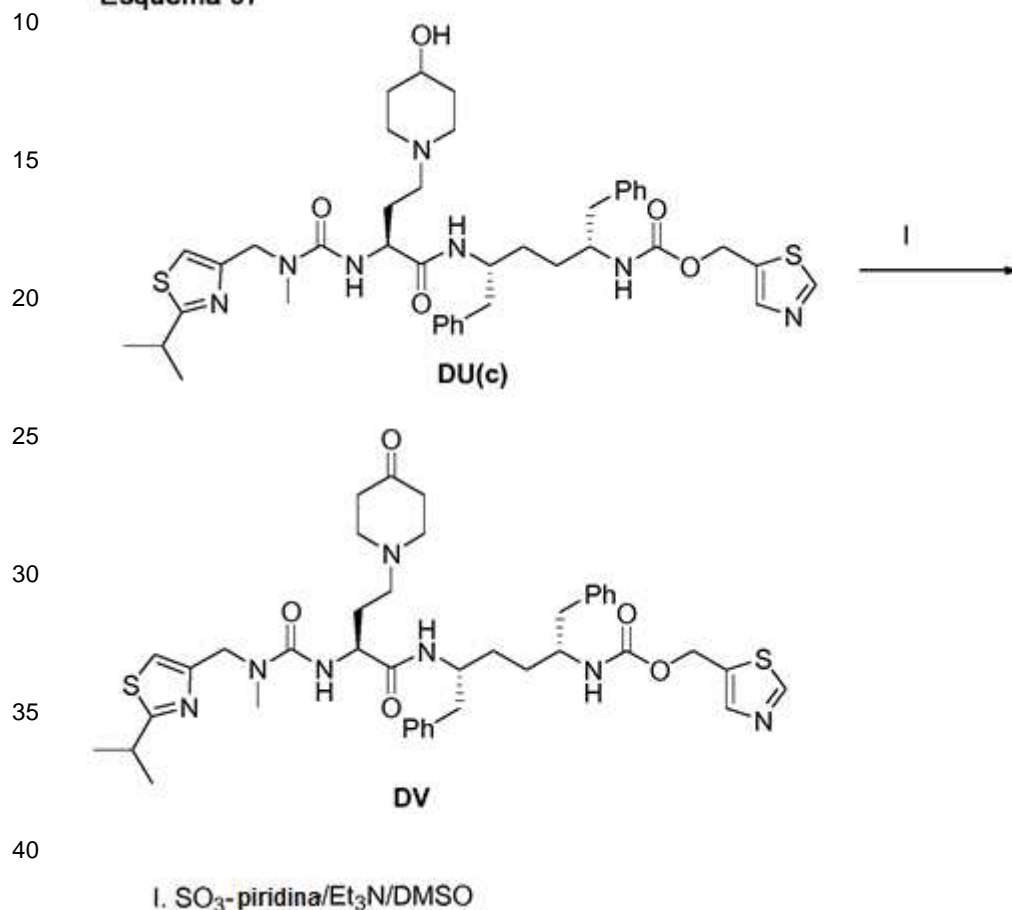
[0547] El Ejemplo **DU(c)** (450 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **147a** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 790.3 (M+H)⁺. ¹H NMR

(CD₃OD) b 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.20 (2 H, m), 4.54 (2 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.8-2.6 (6 H, m), 2.25 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 1.9-1.6 (4 H, m), 1.6-1.4 (6 H, m), 1.38 (6 H, m).

5 Preparación de lo ejemplo DV

[0548]

Esquema 97



45 Ejemplo DV

[0549] Una mezcla del Ejemplo **DU(c)** (230 mg, 0.29 mmol) y trietilamina (0.14 mL) en DMSO (1 mL) se agitó a 25 °C por 30 minutos, y luego se enfrió a 5-10°C. Se agregó complejo de sulfuro trióxido de piridina (0.17 g) a la mezcla de reacción anterior y la mezcla se agitó por 1 hora 5-10°C. La mezcla se virió en agua con hielo, y se agitó por 20 minutos, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó dos veces con agua, dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con agua y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación por cromatografía de columna flash (0-20% MeOH en diclorometano) dio el Ejemplo **DV** (67 mg). m/z: 788.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.1 (10 H, m), 6.90 (1 H, s), 6.5 (1 H, br), 5.35 (1 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.4-4.0 (4 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.8-2.5 (8 H, m), 2.4-2.2 (6 H, m), 2.0-1.4 (6 H, m), 1.32 (6 H, m).

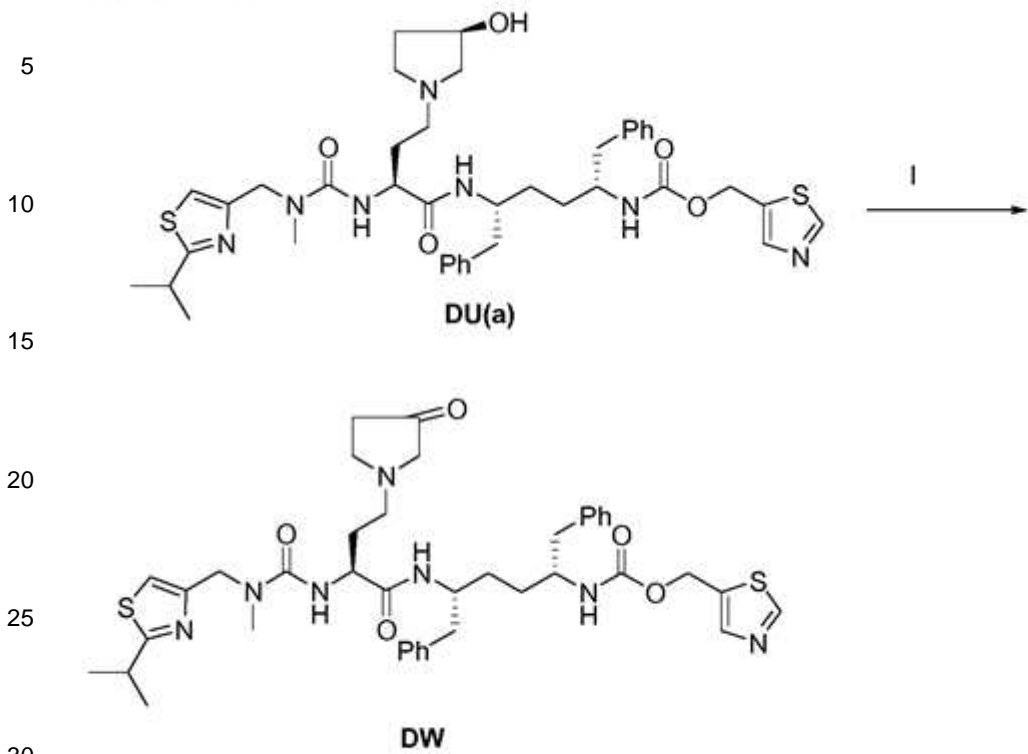
Preparación de lo ejemplo DW

[0550]

60

65

Esquema 98



I. SO₃-piridina/Et₃N/DMSO

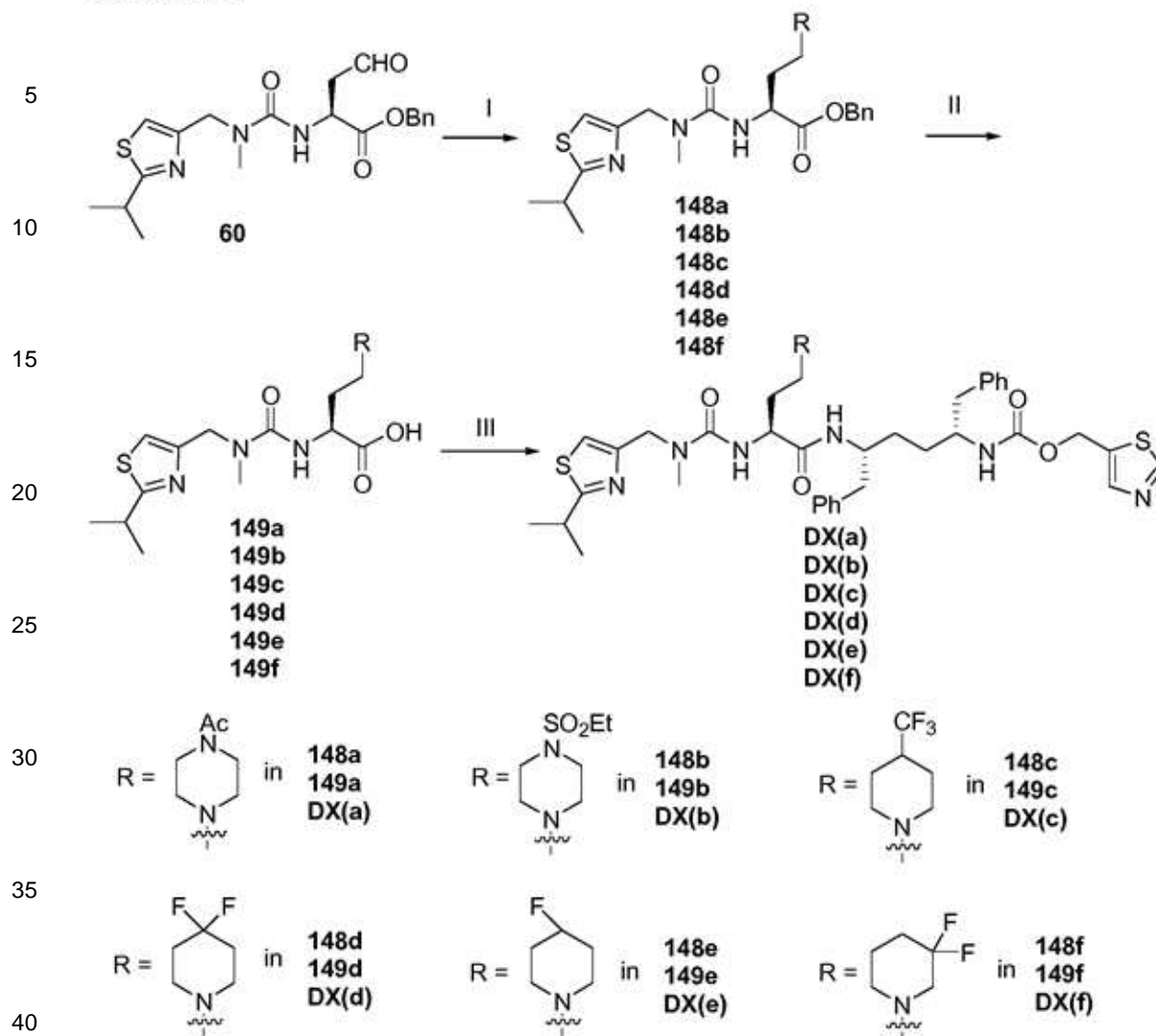
Ejemplo DW

[0551] El Ejemplo DW (78 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto DV excepto que se usó el Ejemplo DU(a) en vez del Ejemplo DU(c). m/z: 774.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) b 8.78 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.55 (1 H, br), 5.40 (1 H, m), 5.21 (2 H, s), 4.5-4.2 (3 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.1-2.9 (4 H, m), 2.9 (3 H, s), 2.8-2.5 (6 H, m), 2.40 (2 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.55 (2 H, m), 1.38 (8 H, m).

Preparación de los ejemplos DX(a-f)

[0552]

Esquema 99



I. amina/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$; II. a. $\text{NaOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
III. compuesto 8/ $\text{EDC}/\text{HOBT}/\text{DIPEA}$

Compuesto 60

[0553] El Compuesto 60 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y se describió antes en el Esquema 23.

Compuesto 148a

[0554] A una solución del Compuesto 60 (800 mg, 2 mmol) en CH_3CN (8 mL) se le agregó una solución de 1-acetilpiperacina (512 mg, 4 mmol) en CH_3CN (1 mL), seguido por HOAc (240 μl , 4 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.33 g, 6 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas y se diluyó con EtOAc . La fase orgánica se enjuagó con solución de Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración y purificación por cromatografía de columna flash (0-12%: $i\text{PrOH}$ (en diclorometano) dio el Compuesto 148a (250 mg). m/z : 516.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto 148b

[0555] El Compuesto 148b (530 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto 148a, excepto que se usó 1-etilsulfonilpiperacina en vez de 1-acetilpiperacina. m/z : 566.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto 148c

[0556] El Compuesto **148c** (384 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usó 4-trifluorometilpiperidina en vez de 1-acetilpiperacina. m/z: 541.2 (M+H)⁺.

5 Compuesto 148d

[0557] El Compuesto **148d** (342 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usó 4-difluoropiperidina en vez de 1-acetilpiperacina. m/z: 509.1 (M+H)⁺.

10 Compuesto 148e

[0558] El Compuesto **148e** (320 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usó 4-fluoropiperidina en vez de 1-acetilpiperacina. m/z: 491.1 (M+H)⁺.

15 Compuesto 148f

[0559] El Compuesto **148f** (389 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usó 3,3-difluoropiperidina en vez de 1-acetilpiperacina. m/z: 509.1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 149a

[0560] A una solución del Compuesto **148a** (250 mg, 0.48 mmol) en alcohol de etilo (3 mL) se añadió solución de 1.0 N hidróxido de sodio (0.53 mL, 0.53 mmol). La mezcla se agitó por 1 hora y los solventes se removieron bajo presión reducida. Se agregó ácido clorhídrico 4.0 N en dioxano (0.13 mL, 0.52 mmol), y la mezcla se evaporó. La coevaporación con DMF (2x100 mL) dio el Compuesto **149a**, el cual se usó sin purificación en el siguiente paso.

Ejemplo 149b

[0561] El Compuesto **149b** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148b** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo 149c

[0562] El Compuesto **149c** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148c** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo 149d

[0563] El Compuesto **149d** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148d** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo 149e

[0564] El Compuesto **149e** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148e** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo 149f

[0565] El Compuesto **149f** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **148f** en vez del Compuesto **148a**.

Ejemplo DX(a)

[0566] El Ejemplo **DX(a)** (90 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149a** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 817.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.90 (1 H, s), 6.40 (1 H, m), 5.40 (1 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.5-3.2 (5 H, m), 2.92 (3 H, s), 2.9-2.6 (4 H, m), 2.4-2.2 (6 H, m), 2.07 (3 H, s), 1.9 (2 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

60 Ejemplo DX(b)

[0567] El Ejemplo **DX(b)** (150 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149b** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 867.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.92 (1 H, s), 6.4 (1 H, br), 5.35 (1 H, br), 5.2 (2 H, s), 4.6-4.0 (4 H,

m), 3.78 (1 H, m), 3.3-3.1 (5 H, m), 2.92 (5 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.5-2.2 (6 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.6-1.3 (13 H, m).

Ejemplo DX(c)

5 [0568] El Ejemplo **DX(c)** (427 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149c** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 842.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.88 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.50 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.7-4.3 (2 H, m), 4.18 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.05-2.8 (4 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.25 (2 H, m), 2.0-1.65 (6 H, m), 1.6-1.2 (14 H, m).

Ejemplo DX(d)

15 [0569] El ejemplo **DX(d)** (390 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149d** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 810.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.4-7.0 (10 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.40 (1 H, br), 5.22 (2 H, m), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.22 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.24 (1 H, m), 3.0-2.6 (7 H, m), 2.5 -2.2 (6 H, m), 2.0-1.7 (6 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m).

20 Ejemplo DX(e)

[0570] El Ejemplo **DX(c)** (160 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149e** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 792.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.87 (1 H, s), 6.45 (1 H, br), 5.55 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.9-4.3 (3 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 3.1-2.8 (5 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.6-2.1 (6 H, m), 2.0-1.4 (8 H, m), 1.37 (6 H, m).

25 Ejemplo DX(f)

[0571] El Ejemplo **DX (f)** (480 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **149f** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 810.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.93 (1 H, br), 6.84 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.50 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.5-4.3 (2 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.24 (1 H, m), 3.05-2.8 (5 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.5-2.2 (6 H, m), 2.0-1.75 (4 H, m), 1.7-1.37 (10 H, m).

35 Preparación de lo ejemplo DY

35

40

45

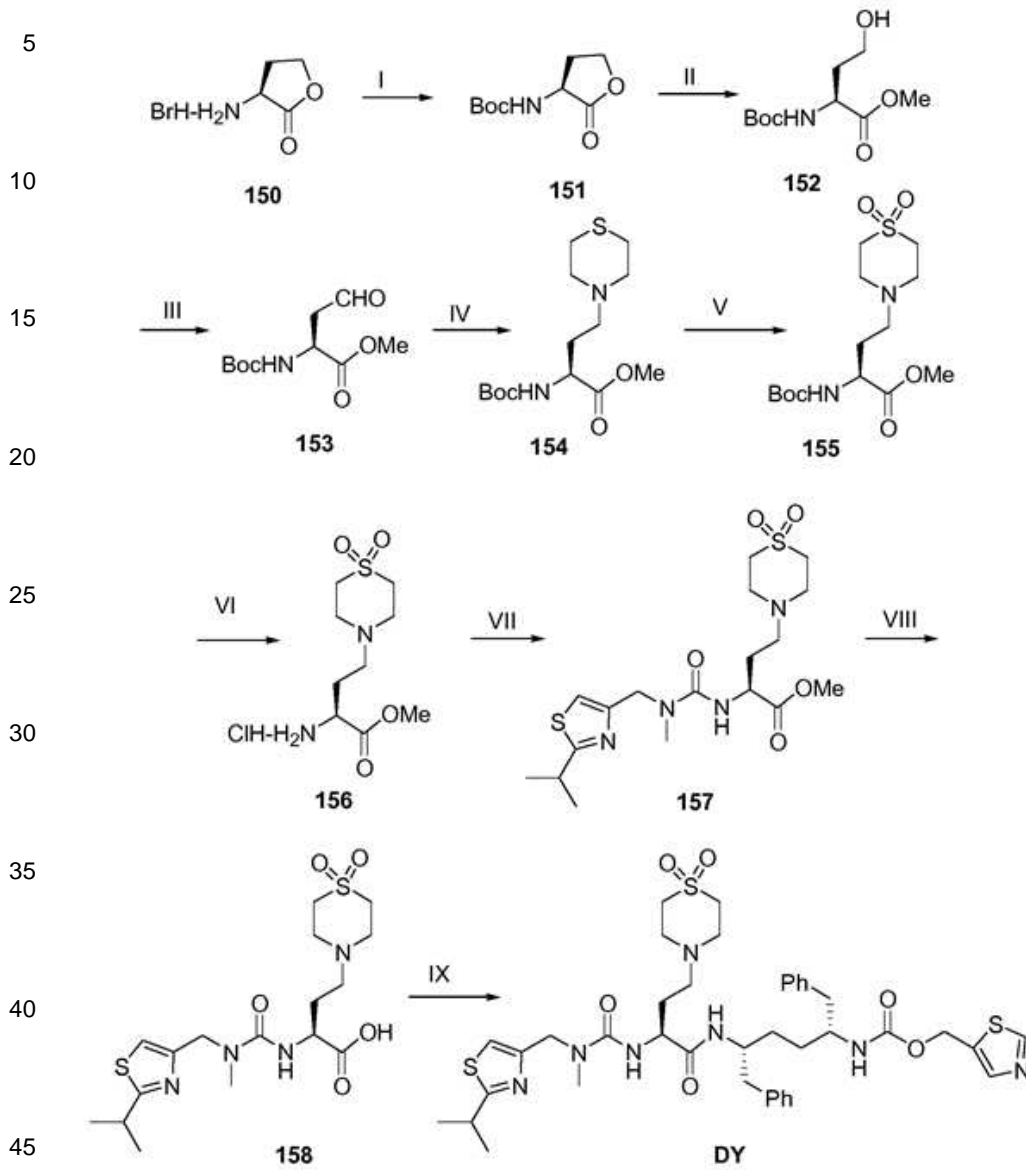
50

55

60

[0572]

Esquema 100



1. $\text{Boc}_2\text{O}/\text{THF}$; II. NaOMe/MeOH ; III. $\text{SO}_3\text{-pyridine}/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$;
IV. tiomorfolina / $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$; V. 4-metilmorfolina N-oxido / OsO_4 ;
VI. HCl ; VII. a. CDI ; b. cmp **9**; VIII. a. NaOH ; b. HCl ;
IX. $\text{EDC}/\text{HOBT}/\text{cmp } \mathbf{8}$

Compuesto 150

[0573] El Compuesto **150** se adquirió en Aldrich.

Compuesto 151

[0574] A una suspensión del Compuesto **150** (25 g, 137 mmol) en THF (400 mL) se agregó trietilamina (21 mL, 151 mmol) seguido por Boc_2O (31.5 g, 144 mmol). La mezcla se agitó por 48 horas y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con EtOAc y se enjuagó dos veces con solución saturada de carbonato de sodio, una vez con agua y una vez con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración dio el Compuesto **151** (25 g).

Compuesto 152

5 [0575] A una solución del Compuesto **151** (2.0 g, 10 mmol) en MeOH (20 mL) a 0°C se añadió solución de 4.4 N metóxido de sodio en metanol (0.46 mL, 2 mmol). La mezcla se agitó por 45 minutos y se refrescó con solución de NH₄Cl saturado. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se enjuagó con solución de NH₄Cl saturado, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el Compuesto **152** (2.6 g).

Compuesto 153

10 [0576] El Compuesto **153** (1.9 g) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DV**, excepto que se usó el Compuesto **152** en vez del Ejemplo **DU(c)**.

Compuesto 154

15 [0577] El Compuesto **154** (1.65 g) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usaron el Compuesto **153** y 4-tiomorfolina en vez del Compuesto **60** y 1-acetilpiperacina.

Compuesto 155

20 [0578] A una solución del Compuesto **154** (1.55 g, 4.86 mmol) en acetona/agua (270 mL/70 mL) se le agregó 4-metil-morfolina N-óxido (1.25 mg, 10 mmol), seguido por una solución de OSO₄/tBuOH (6.8 mL, 2.5%). La mezcla se agitó por 12 horas y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna flash (60-100% EtOAc en hexanos) dio el Compuesto **155** (1.44 g).

Compuesto 156

25 [0579] El Compuesto **156** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **140a**, excepto que se usó el Compuesto **155** en vez del Compuesto **139a**.

Compuesto 157

30 [0580] El Compuesto **157** (660 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **156** en vez del Compuesto **140a**. m/z: 447.0 (M+H)⁺.

Compuesto 158

35 [0581] El Compuesto **158** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó **157** en vez del Compuesto **143**. m/z: 433.1 (M+H)⁺.

Ejemplo DY

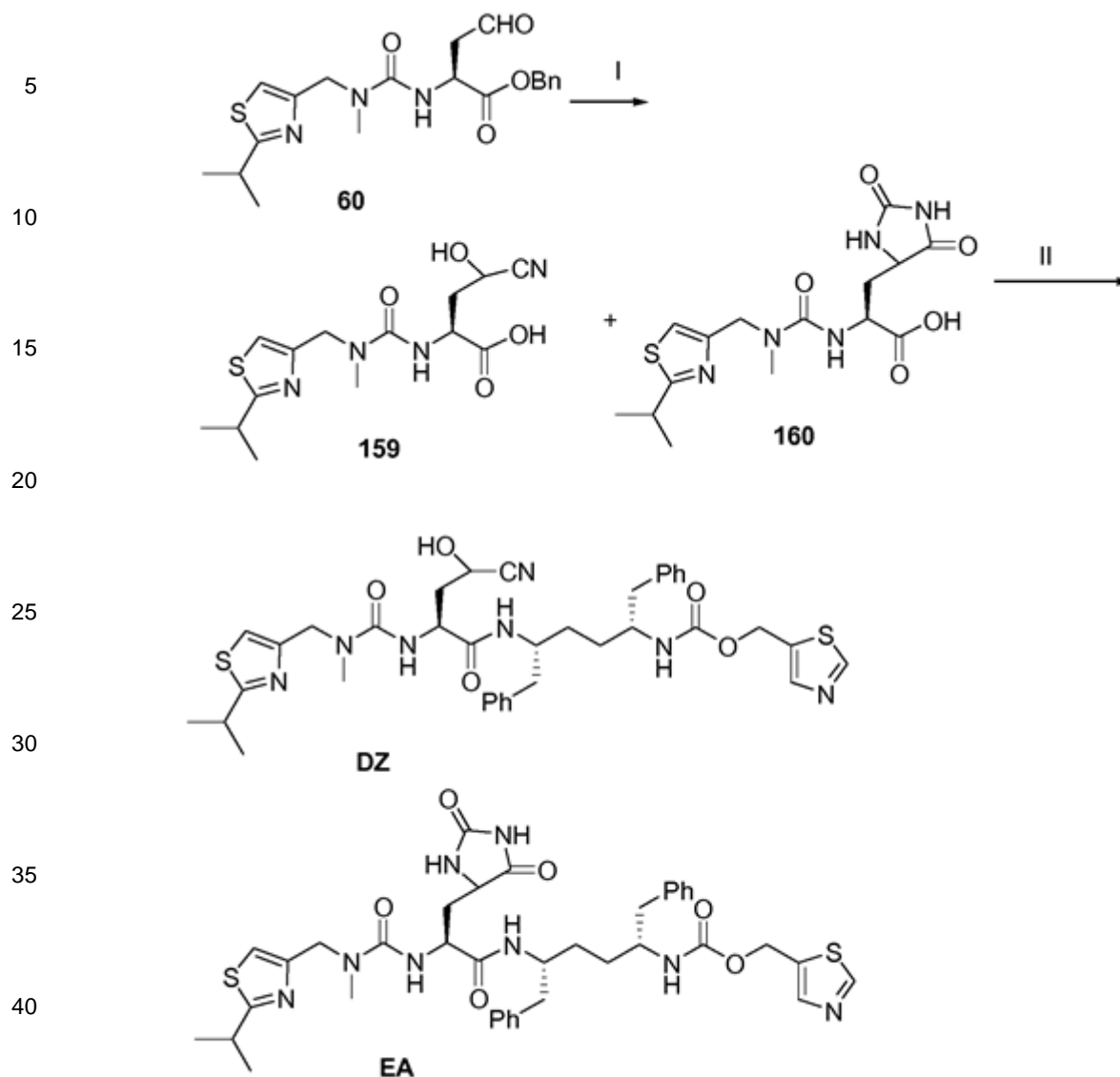
40 [0582] El Ejemplo **DY** (350 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **158** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 824.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃)
45 □□ 8.80 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.2-7.0 (10 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.71 (1 H, br), 6.4 (1 H, br), 5.21 (2 H, m), 5.15 (1 H, br), 4.5-4.1 (4 H, m), 3.80 (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 3.0-2.8 (11 H, m), 2.8-.2.6 (4 H, m), 2.47 (2 H, m), 2.0-1.7 (2 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

Preparación de los ejemplos DZ-EA

[0583]

50

Esquema 101



I. $\text{NaCN}/(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}/90\text{ }^\circ\text{C}$; II. $\text{EDC}/\text{HOBt}/\text{cmpd 8}$

Compuestos 159/160

50 **[0584]** A una solución del Compuesto **60** (1.6 mmol) en EtOH/H₂O (1.6 mL/1.6 mL) se agregó carbonato de amonio (600 mg, 6.4 mmol), seguido por cianuro de sodio (158 mg). La mezcla se calentó a 90 °C por 16 horas y se enfrió a 25 °C. Se agregó ácido clorhídrico 1N hasta que el pH=3-4. El residuo se diluyó con EtOAc y se enjuagó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar los Compuestos **159** y **160**, los cuales se usaron directamente en el siguiente paso.

55 Ejemplos DZ-EA

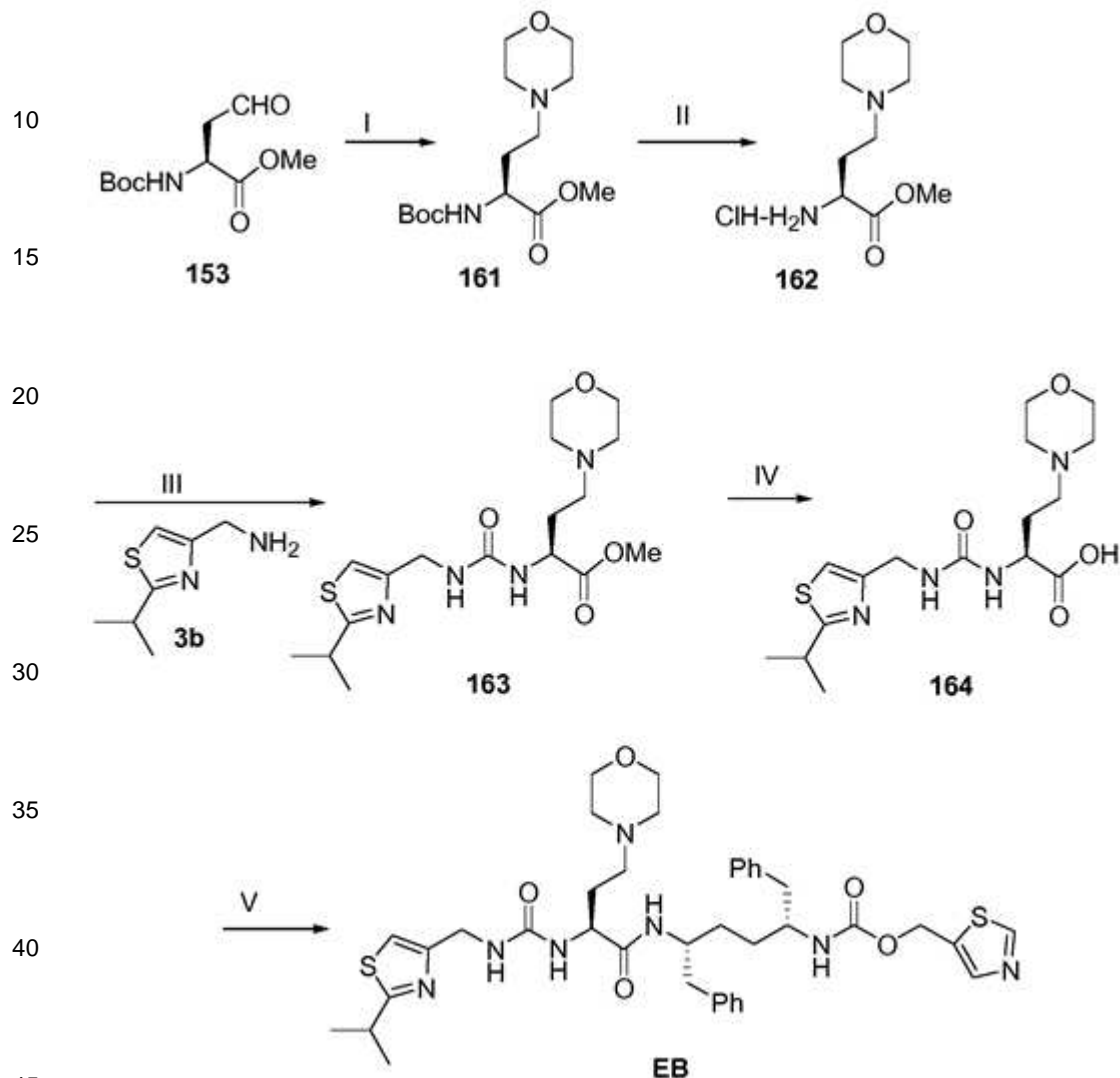
60 **[0585]** Los Ejemplos **DZ** (80 mg) y **EA** (60 mg) se prepararon siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron los Compuestos **159** y **160** en vez del Compuesto **138a**. Ejemplo **DZ**: m/z: 732.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (1 H, m), 7.80 (1 H, m), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.95 (1 H, m), 6.8 (1 H, br), 6.40 (1 H, br), 5.8 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.40 (2 H, m), 4.2-3.8 (3 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.95 (3 H, m), 2.8-2.3 (6 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m). Ejemplo **EA**: m/z: 775.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.81 (1 H, s), 8.02 (1 H, br), 7.9 (1 H, s), 7.85 (1 H, br), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.3 (1 H, br), 5.4-5.1 (3 H, m), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.2-3.8 (2 H, m), 3.8-3.4 (1 H, m), 3.3 (1 H, m), 3.1-2.9 (3 H, m), 2.8-2.4 (4 H, m), 2.15 (2 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m).

65

Preparación de lo ejemplo EB

[0586]

5 Esquema 102



I. morfolina /NaBH(OAc)₃/HOAc; II. HCl; III. a. CDI; b. compd 3b; IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/compd 8

50 Compuesto 161

[0587] El Compuesto **161** (11 g) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto 148a, excepto que se usaron los Compuestos **153** y morfolina en vez de los Compuestos **60** y 1-acetilpiperacina. m/z: 303.0 (M+H)⁺.

55 Compuesto 162

[0588] El Compuesto **162** (10.4 g) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **140a**, excepto que se usó el Compuesto **161** en vez del Compuesto **139a**. m/z: 203.1 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 3b

[0589] El Compuesto **3b** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y se describió antes en el Esquema 10.

65

Ejemplo 163

[0590] El Compuesto **163** (540 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usaron los Compuestos **162** y **36** en vez de los Compuestos **140a** y **9**. m/z: 385.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

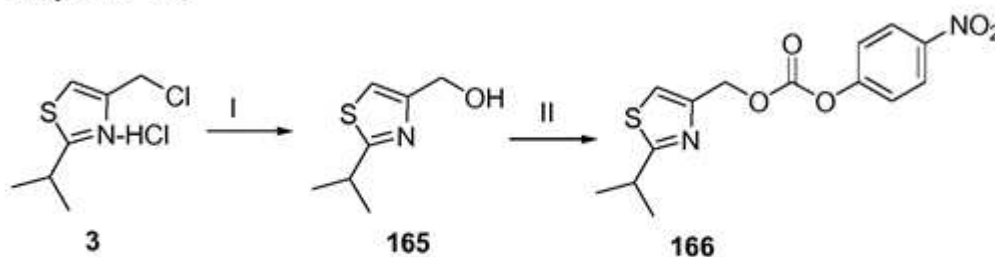
[0591] El Compuesto **164** (780 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó el Compuesto **163** en vez del Compuesto **143**. m/z: 371.0 (M+H)⁺.

Ejemplo EB

[0592] El Ejemplo **EB** (210 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **164** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 762.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.06 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.7 (1 H, br), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.55 (1 H, br), 6.20 (1 H, br), 5.18 (2 H, s), 4.23 (2 H, m), 4.15-3.8 (2 H, m), 3.65 (1 H, m), 3.55 (4 H, m), 3.2 (1 H, m), 2.7-2.4 (6 H, m), 2.3-2.0 (6 H, m), 1.5-1.2 (10 H, m).

Preparación del Compuesto 166

[0593]

Esquema 103

I. NaOH/H₂O; II. bis(4-nitrophenil) carbonato/Et₃N

Compuesto 3

[0594] El Compuesto **3** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

Compuesto 165

[0595] A una solución del Compuesto **3** (2.65 g, 12.5 mmol) en agua (10 mL) se le agregó hidróxido de sodio (1.5 g, 38 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C por 12 horas y se enfrió a 25 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación por cromatografía en columna flash (50% EtOAc (en hexanos) dio el Compuesto **165**(810 mg).

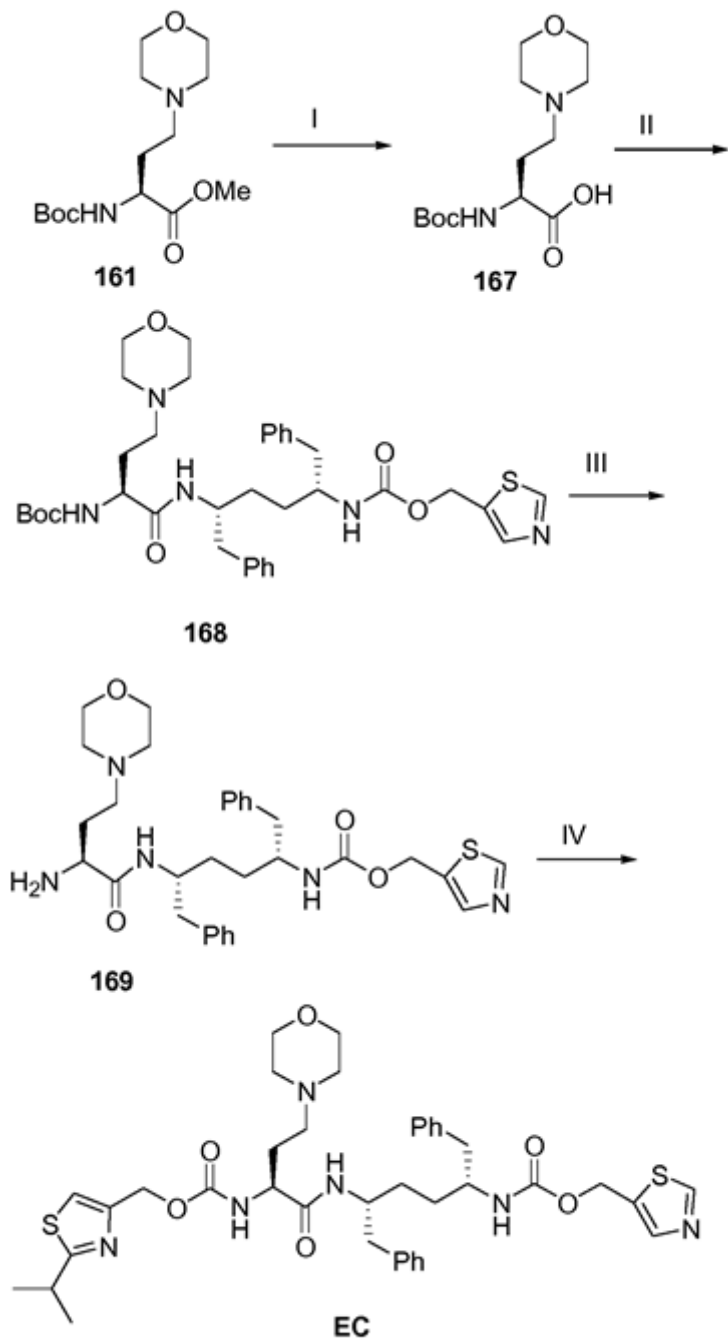
Compuesto 166

[0596] A una solución del Compuesto **165** (810 mg, 5.2 mmol) en DCM (12 mL) se agregó bis(4-nitrofenil) carbonato (1.73 g, 5.7 mmol), seguido por trietilamina (1.1 mL, 7.8 mmol). La mezcla se agitó por 14 horas y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con EtOAc y se enjuagó dos veces con carbonato de sodio saturado, seguido por agua y luego por salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación por cromatografía de columna flash (20% EtOAc en hexanos) dio el Compuesto **166**(1.4 g).

Preparación de lo ejemplo EC

[0597]

Esquema 104



I. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBT/cmpd 8; III. a. HCl; b. NaOH;
IV. cmpd 166/*i*Pr₂NET

Compuesto 167

60 [0598] El Compuesto 167 se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto 144, excepto que se usó 161 en vez del Compuesto 143.

Compuesto 168

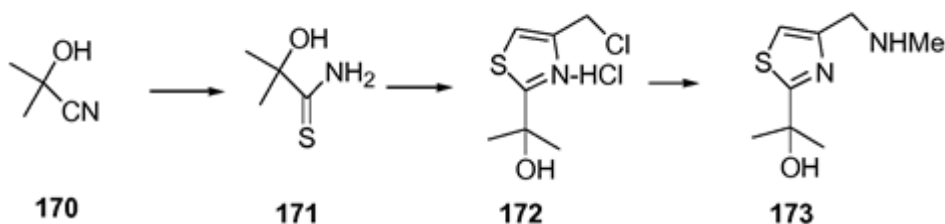
65 [0599] El Compuesto 168 (1.2 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto 139a, excepto que se usó el Compuesto 167 en vez del Compuesto 138a. m/z: 680.3 (M+H)⁺.

Compuesto 169

[0600] A una solución del Compuesto **168** (1.2 g, 1.8 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó ácido clorhídrico 4N (4.4 mL, 17.6 mmol). La mezcla se agitó por 6 horas y los solventes se removieron. El residuo se basificó con 2 N solución saturada de hidróxido de sodio (pH=11) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el Compuesto **169** (1.0 g).

Ejemplo EC

[0601] A una solución del Compuesto **169** (116 mg, 0.2 mmol) en CH₃CN (2 mL) se agregó el Compuesto **166** (71 mg, 0.22 mmol), seguido por trietilamina (71 mL, 0.4 mmol). La mezcla se agitó por 48 horas y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con solución de carbonato de sodio saturado, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación por cromatografía de columna flash (0-15% iPrOH en DCM) dio el Compuesto **1073** (130 mg). m/z: 763.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.67 (1 H, br), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.22 (1 H, m), 5.24 (2 H, s), 5.16 (2 H, s), 5.10 (1 H, br), 4.28-4.10 (2 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.6 (4 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.9-2.6 (4 H, m), 2.4-2.1 (6 H, m), 1.8 (2 H, m), 1.6 (2 H, m), 1.4(8H, m).

Preparación de lo compuesto 173**[0602]****Esquema 105**Compuesto 170

[0603] El Compuesto **170** se adquirió en Aldrich.

Compuesto 171

[0604] El gas de sulfuro de hidrógeno se pasó a través de una solución del Compuesto **170** (1.8 mL, 20 mmol) en piridina (100 mL) y trietilamina (4.4 mL) por 5 horas. La solución se purgó con nitrógeno por 10 minutos y los solventes se removieron. El residuo se coevaporó tres veces con 10 mL de alcohol de etilo. La purificación por cromatografía de columna flash (10% iPrOH en DCM) dio el Compuesto **171** (2.0 g).

Compuesto 172

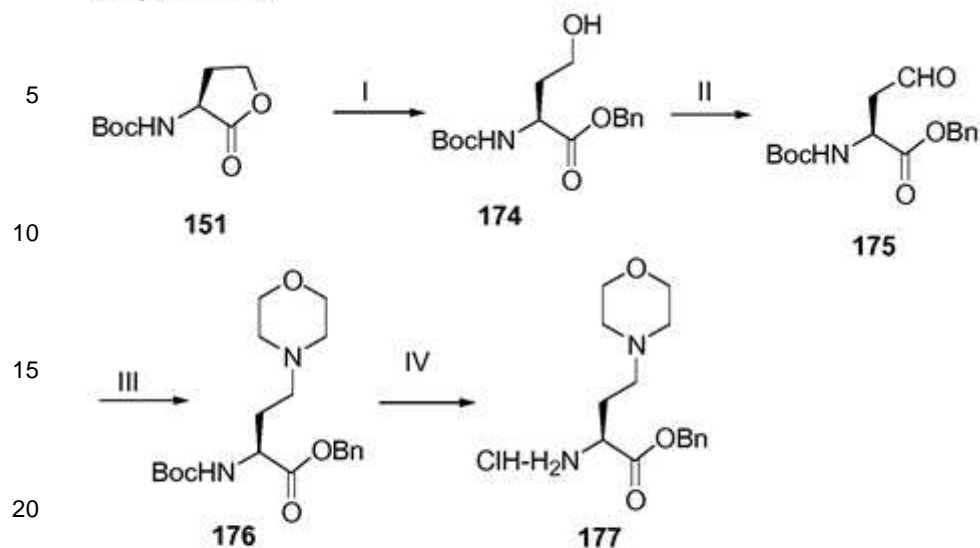
[0605] A una solución del Compuesto **171** (2 g, 17 mmol) en acetona (30 mL) se agregó 1,3-dicloroacetona (2.1 g, 17 mmol), seguido por MgSO₄ (2.0 g, 17 mmol). La mezcla se sometió a reflujo por 12 horas y se enfrió a 25 °C. La mezcla se filtró. La concentración dio el Compuesto **172**. m/z: 191.9 (M+H)⁺.

Compuesto 173

[0606] A una solución de 40% metilamina en agua (36 mL) se le agregó una solución del Compuesto **172** (17 mmol) en agua (10 mL). La mezcla se agitó por 1 hora y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna flash (10% MeOH en DCM) dio el Compuesto **173**. m/z: 187.0 (M+H)⁺.

Preparación de lo compuesto 177**[0607]**

Esquema 106



I. a. NaOH/EtOH/H₂O; b. BnBr/DMF; II. SO₃-piridina;
 III. morfolina/NaBH(Oac)₃/HOAc; IV. HCl

Compuesto 174

[0608] A una solución del Compuesto **151** (10.5 g, 50 mmol) en alcohol de etilo (160 mL) se añadió solución de hidróxido de sodio (2.1 g, 52.5 mmol, 30 mL). La mezcla se agitó por 1 hora, y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se coevaporó tres veces con 200 mL de alcohol de etilo. El sólido blanco se secó a 60°C por 2 horas bajo alto vacío. A este sólido se agregó DMF (80 mL), seguido por bromuro de bencilo (7.3 mL, 61 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas en la oscuridad y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó cinco veces con agua seguido una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el Compuesto **174** (15 g).

Compuesto 175

[0609] El Compuesto **175** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo DV, excepto que se usó el Compuesto **174** en vez del Ejemplo DU(c).

Compuesto 176

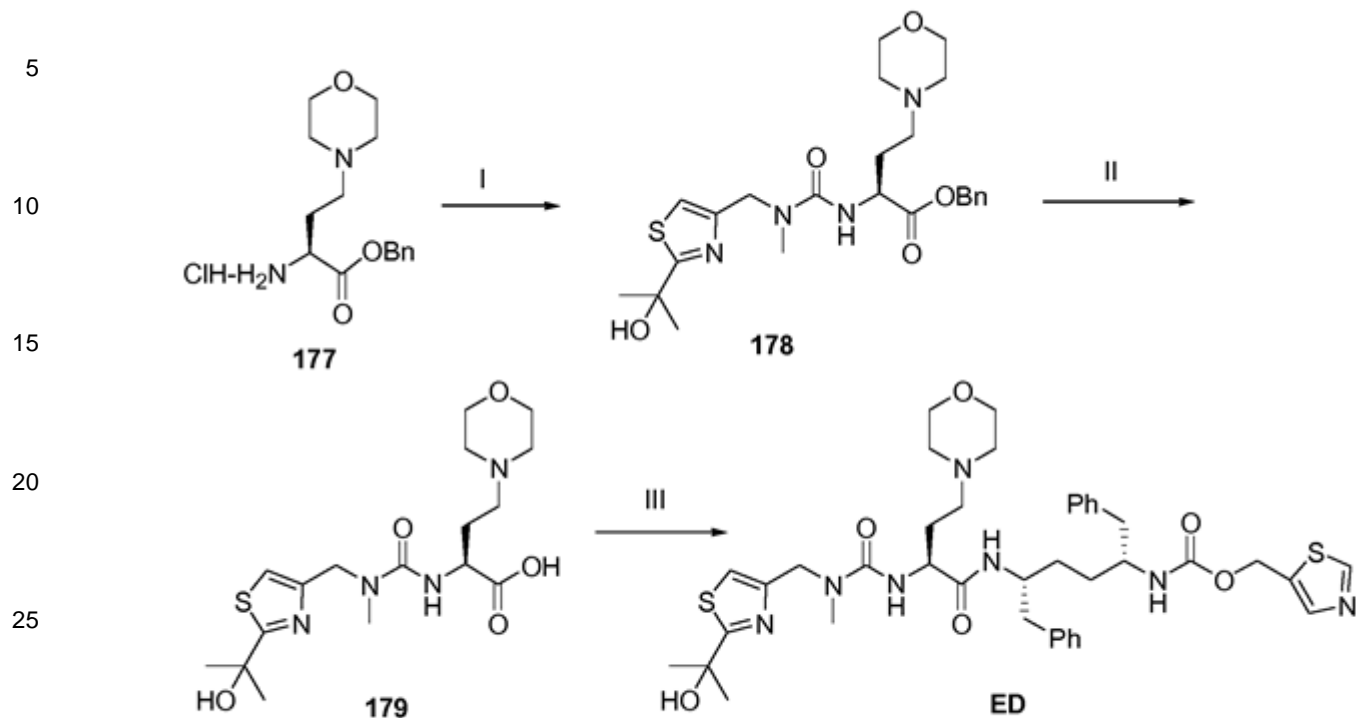
[0610] El Compuesto **176** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usaron el Compuesto **175** y morfolina en vez del Compuesto **60** y 1-acetilpiperacina.

Compuesto 177

[0611] El Compuesto **177** (3.4 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **140a**, excepto que se usó el Compuesto **176** en vez del Compuesto **139a**. m/z: 279.1 (M+H)⁺.

Preparación del Ejemplo ED**[0612]**

Esquema 107



I. a. CDI/DIPEA; b. compd **173**; II. a. NaOH; b. HCl; III. compd **8**/EDC/HOBt

35 Compuesto 178

[0613] El Compuesto **178** (300 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usaron los Compuestos **173** y **177** en vez de los Compuestos **140a** y **9**. m/z: 491.3 (M+H)⁺.

40 Compuesto 179

[0614] El Compuesto **179** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **178** en vez del Compuesto **148a**.

45 Ejemplo ED

[0615] El Ejemplo **ED**(370 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **179** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 792.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) □□8.98 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.20-7.08 (11 H, m), 5.20 (2 H, m), 4.55 (2 H, m), 4.3-4.0 (4 H, m), 3.75 (3 H, m), 3.4 (2 H, m), 3.2-3.0 (4 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 2.1-1.8 (2 H, m), 1.7-1.4 (10 H, m).

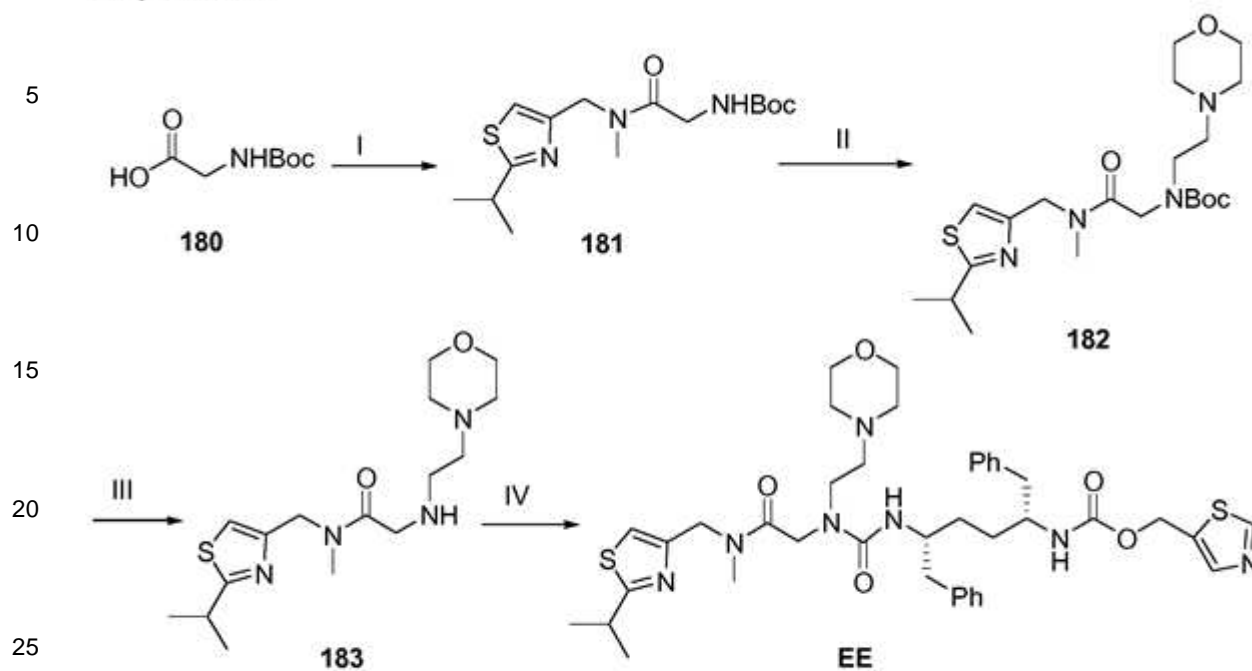
Preparación de lo ejemplo EE

55 [0616]

60

65

Esquema 108



I. compd **9**/EDC/HOBt; II. a. NaH/DMF; b. 2- morfolinaetilbromida;
 III. a. TFA/DCM; b. NaOH; IV. a. trifosgeno /DIPEA; b. compd **8**/DIPEA

Compuesto 180

[0617] El Compuesto **180** se adquirió en Aldrich.

Compuesto 181

[0618] El Compuesto **181** (1.6 g) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usaron los Compuestos **180** y **9** en vez de los Compuestos **8** y **138a**. m/z: 327.9 (M+H)+.

Compuesto 182

[0619] A una solución de hidruro de sodio (52 mg, 60%, 1.3 mmol) en DMF (4 mL) se le agregó una solución del Compuesto **181** (327 mg, 1 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó por 90 minutos, y se agregó una solución de bromuro de 2-morfolinetil (212 mg, 1.1 mmol) en DMF (1 mL) gota a gota. La mezcla se agitó por 12 horas y se refrescó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se enjuagaron cinco veces con agua y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Las fases orgánicas secas se concentraron y purificaron por cromatografía de columna flash (0-10% MeOH en DCM) para dar el Compuesto **182** (267 mg). m/z: 441.1 (M+H)+.

Compuesto 183

[0620] El Compuesto **183** (175 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **169**, excepto que se usó el Compuesto **182** en vez del Compuesto **168**. m/z: 341.2 (M+H)+.

Ejemplo EE

[0621] A una solución de trifosgeno (56 mg, 0.19 mmol) en DCM (1 mL) a 0 °C se agregó una solución del Compuesto **8** (210 mg, 0.51 mmol) y DIPEA (194 ml) en DCM (1.8 mL). La mezcla se agitó por 30 minutos, y se agregó una solución del Compuesto **183** (175 mg, 0.51 mmol) y DIPEA (1 mL). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó por 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se enjuagó dos veces con carbonato de sodio saturado, una vez con agua y una vez con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Las fases orgánicas secas se concentraron y purificaron por cromatografía de columna flash (15% iPrOH en DCM) dio el Ejemplo EE (150 mg). m/z: 776.3 (M+H)+. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.21 (2 H, s), 4.6 (2 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.75 (1 H, s), 3.47 (4 H, m), 3.3 (5 H, m), 3.06/2.94 (3 H, s), 2.7 (4 H, m), 2.30 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m).

Preparación de los jemplos EF-EH

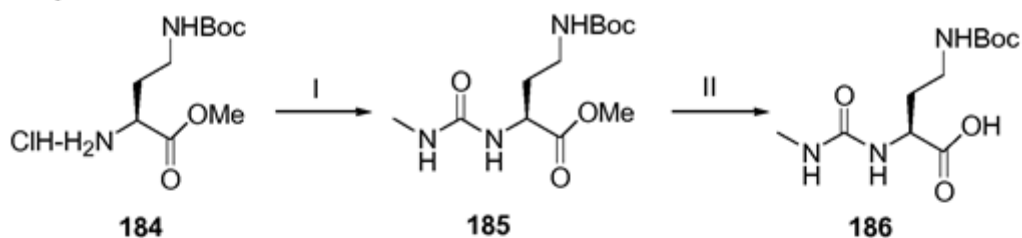
[0622]

5

Esquema 109

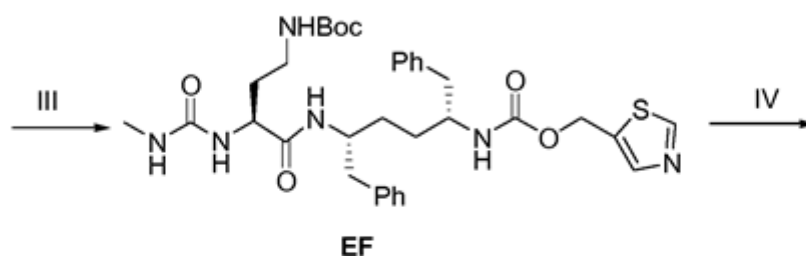
10

15



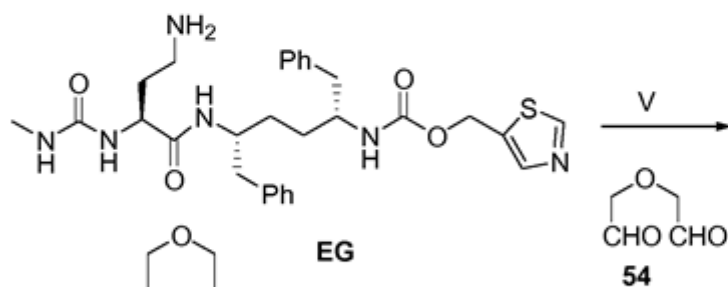
20

25



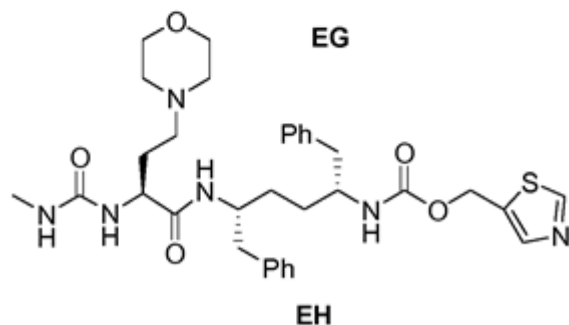
30

35



40

45



50

1. a. CDI/DIPEA; b. MeNH₂; II.a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
 III.cmpd **8**/EDC/HOBt/DIPEA; IV. a. TFA/DCM; b. NaOH;
 V. NaBH(OAc)₃/HOAc

55

Compuesto 184[0623] El Compuesto **184** se adquirió en Aldrich.

60

Compuesto 185[0624] El Compuesto **185** (291 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usaron el Compuesto **184** y metilamina en vez de los Compuestos **140a** y **9**. m/z: 289.9 (M+H)⁺.

65

Compuesto 186

[0625] El Compuesto **186** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **144**, excepto que se usó **185** en vez del Compuesto **143**. m/z: 275.9 (M+H)+.

Ejemplo EF

5 [0626] El Ejemplo **EF** (102 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **186** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 667.1 (M+H)+.

Ejemplo EG

10 [0627] El Ejemplo **EG** (144 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **169**, excepto que se usó el Ejemplo **EF** en vez del Compuesto **168**. m/z: 567.2 (M+H)+.

Compuesto 54

15 [0628] El Compuesto **54** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

Ejemplo EH

20 [0629] El Ejemplo **EH** (25 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usaron el Ejemplo **EG** y el Compuesto **54** en vez del Compuesto **60** y 1-acetlpiperacina. m/z: 637.3 (M+H)+. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.00 (br s, 1H); 7.94 (br s, 1H); 7.72 (br s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 5.49 (m, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.02 (br s, 1H); 3.65 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 2.76 (m, 9H); 2.25-1.70 (m, 4H); 1.70-1.40 (m, 6H).

25 Preparación de los ejemplos EI-EJ

[0630]

30

35

40

45

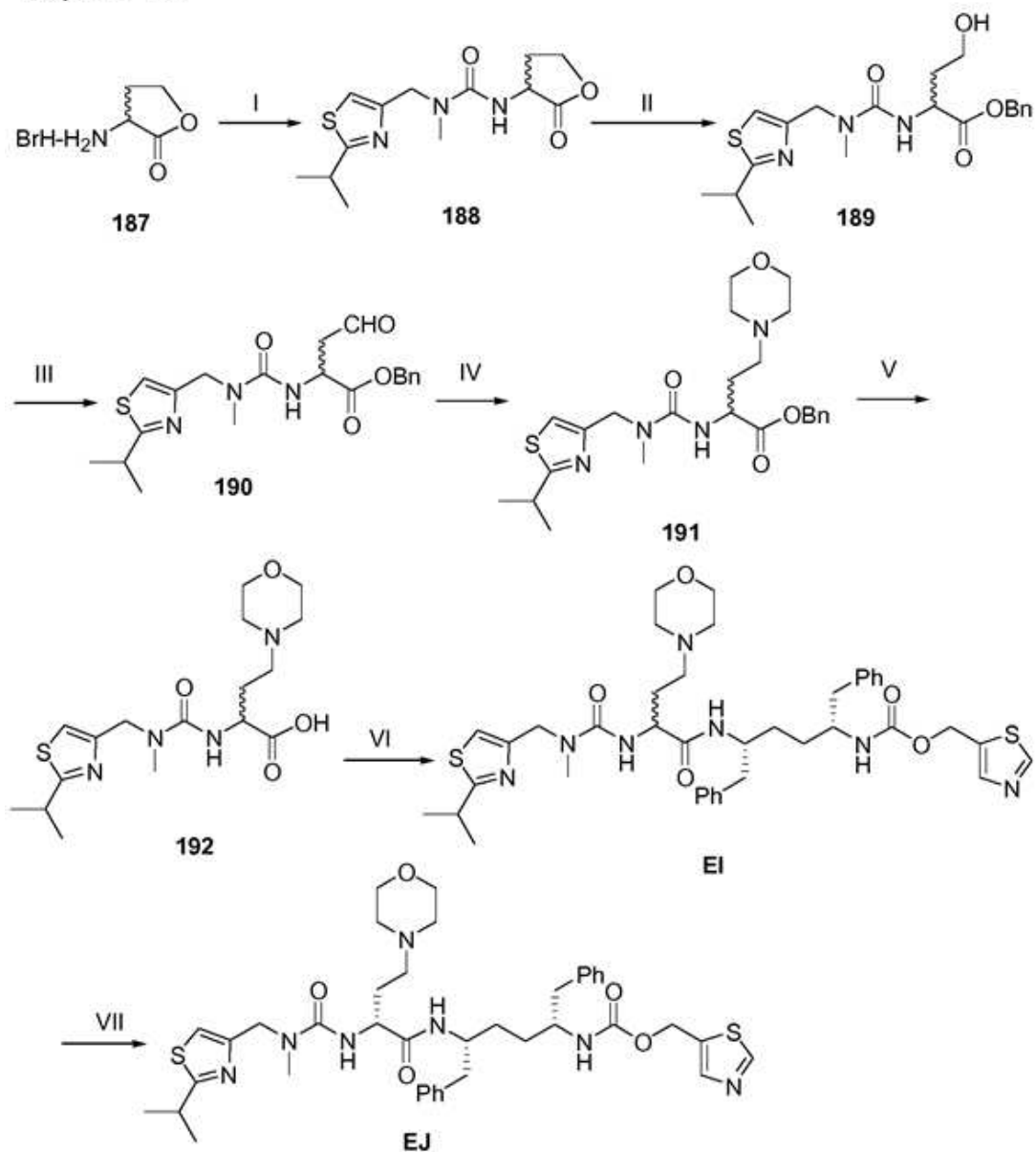
50

55

60

65

Esquema 110



I. a. CDI/DIPEA; b. compd **9**; II. a. NaOH/EtOH; b. BnBr/DMF; III. SO₃-piridina/Et₃N; IV. morfolina/NaBH(OAc)₃/AcOH/CH₃CN; V. a. NaOH/EtOH/H₂O; b. HCl; VI. compd **8**/EDC/HOBt/DIPEA; VII. separación de columna quiral

Compuesto 187

[0631] El Compuesto **187** se adquirió en Aldrich.

Compuesto 188

[0632] El Compuesto **188** (897 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usó el Compuesto **187** en vez del Compuesto **140a**. m/z: 298.0 (M+H)⁺.

Compuesto 189

[0633] El Compuesto **189** (1.24 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **174**, excepto que se usó el Compuesto **188** en vez del Compuesto **151**. m/z: 406.1 (M+H)⁺.

Compuesto 190

[0634] El Compuesto **190** (712 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DV**, excepto que se usó el Compuesto **189** en vez del Ejemplo **DU(c)**. m/z: 40.4.0 (M+H)+.

Compuesto 191

5 [0635] El Compuesto **191** (384 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Compuesto **148a**, excepto que se usaron el Compuesto **190** y morfolina en vez del Compuesto **60** y 1-acetilpiperacina. m/z: 475.1 (M+H)+.

10 Compuesto 192

[0636] El Compuesto **192** (900 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **149a**, excepto que se usó el Compuesto **191** en vez del Compuesto **148a**. m/z: 385.0 (M+H)+.

15 Ejemplo EI

[0637] El Ejemplo **EI**(151 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar el Compuesto **139a**, excepto que se usó el Compuesto **192** en vez del Compuesto **138a**. m/z: 776.2 (M+H)+. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.3-7.1 (11 H, m), 5.2 (2 H, s), 4.5 (2 H, m), 4.18 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.59 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.5-2.1 (6 H, m), 1.9-1.6 (2 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

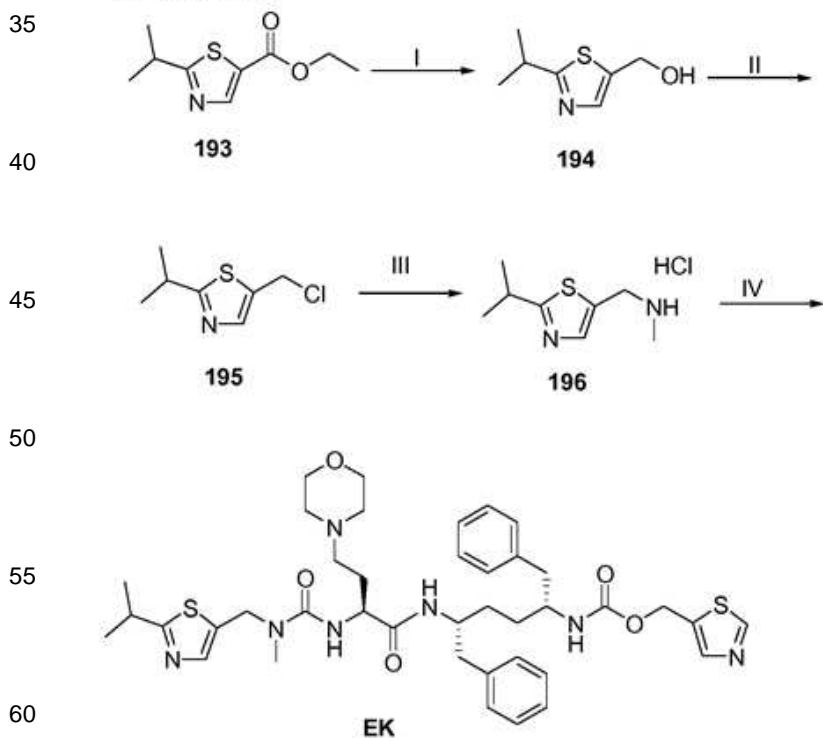
Ejemplo EJ

25 [0638] El Ejemplo **EI** se purificó con HPLC (columna chiral cel OD-H por Chiral Technologies Inc., heptano/iPrOH = 70/30) para dar el Ejemplo **EJ**. m/z: 776.2 (M+H)+. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.98 (s,1H); 7.90 (s,1H); 7.75 (m,1H); 7.40-7.00 (m, 15H), 6.55 (br s,1H); 5.92 (br s,1H); 7.75 (d,1H); 5.28, 5.19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4.70-4.37 (m, 3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s,1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 7H); 2.28 (br s, 2H); 1.91 (br s, 2H); 1.6-1.3 (m,12H).

30 Preparación de lo ejemplo EK

[0639]

Esquema 111



I. LiAlH₄, THF; II. POCl₃, tolueno; III. MeNH₂ in MeOH;
IV.a. CDI/DIPEA; b. compd **169**

Compuesto 193

[0640] El Compuesto **193** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en J. Med. Chem., 41 (4),1998, 602-617 (incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos).

Compuesto 194

[0641] El Compuesto**193** (1.4 g, 7 mmol) se disolvió en THF anhidro (7 mL) y se agregó gota a gota por 1 hora en una solución 1M LiAlH₄ en THF agitando a 0°C bajo gas nitrógeno. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora, a la cual la HPLC demostró que la reacción estaba completa. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó metanol lentamente. Luego se añadió solución acuosa de tartrato de potasio sodio. La solución orgánica se extrajo con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el Compuesto **194** (1 g, 91%), el cual se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Compuesto 195

[0642] El Compuesto **194** (1 g, 6.37 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (6 mL). A la solución resultante se le agregó PCl₅ (1.3 g, 6.37 mmol). Luego que la mezcla de la reacción se agitó por 1 hora, la reacción estaba completa. Se agregó bicarbonato de sodio sólido a la mezcla de la reacción, la cual luego se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con solución saturada de biocarbonato de sodio acuoso, seguido por solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir el Compuesto **195** (0.91 g, 81%).

Compuesto 196

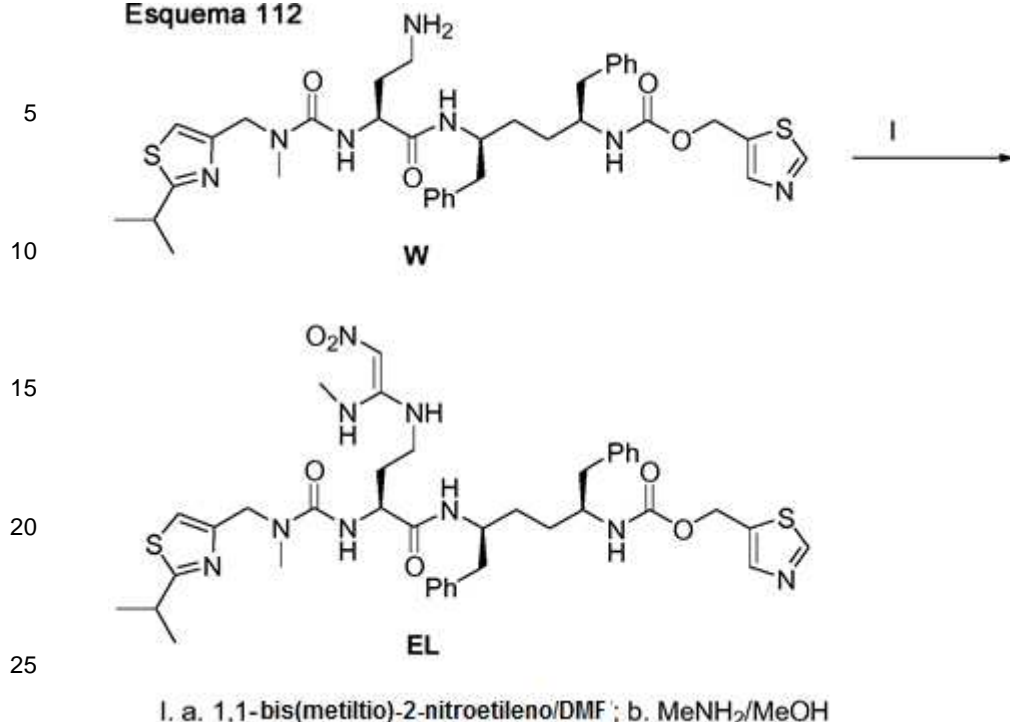
[0643] El Compuesto **195** (0.91 g, 5.2 mmol) se disolvió en 2M metilamina en metanol (15 mL). La mezcla de la reacción se agitó por 15 horas, luego se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en solución diluida acuosa de HCl para dar una solución con un pH de 2. La solución luego se enjuagó con acetato de etilo. La capa acuosa se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el Compuesto 196 (0.6 g, 56%).

Ejemplo EK

[0644] El Ejemplo **EK** (**14** mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usaron los Compuestos **169** y **196** en vez de los Compuestos **140a** y **9**. ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.98 (s,1H), 7.82 (s,1H), 7.55 (s, 1H), 7.19 (m,10H), 5.21 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.20 (m,1H), 4.15 (m,1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.25 (m,1H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (m, 4H), 2.23-2.40 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.51 (m, 4H),1.36 (d, J=6.9 Hz, 6H). Espectro de Masa (*m/e*): (M+H)⁺ 776.3, (M-H)⁻ 773.9

Preparación de lo ejemplo EL**[0645]**

Esquema 112

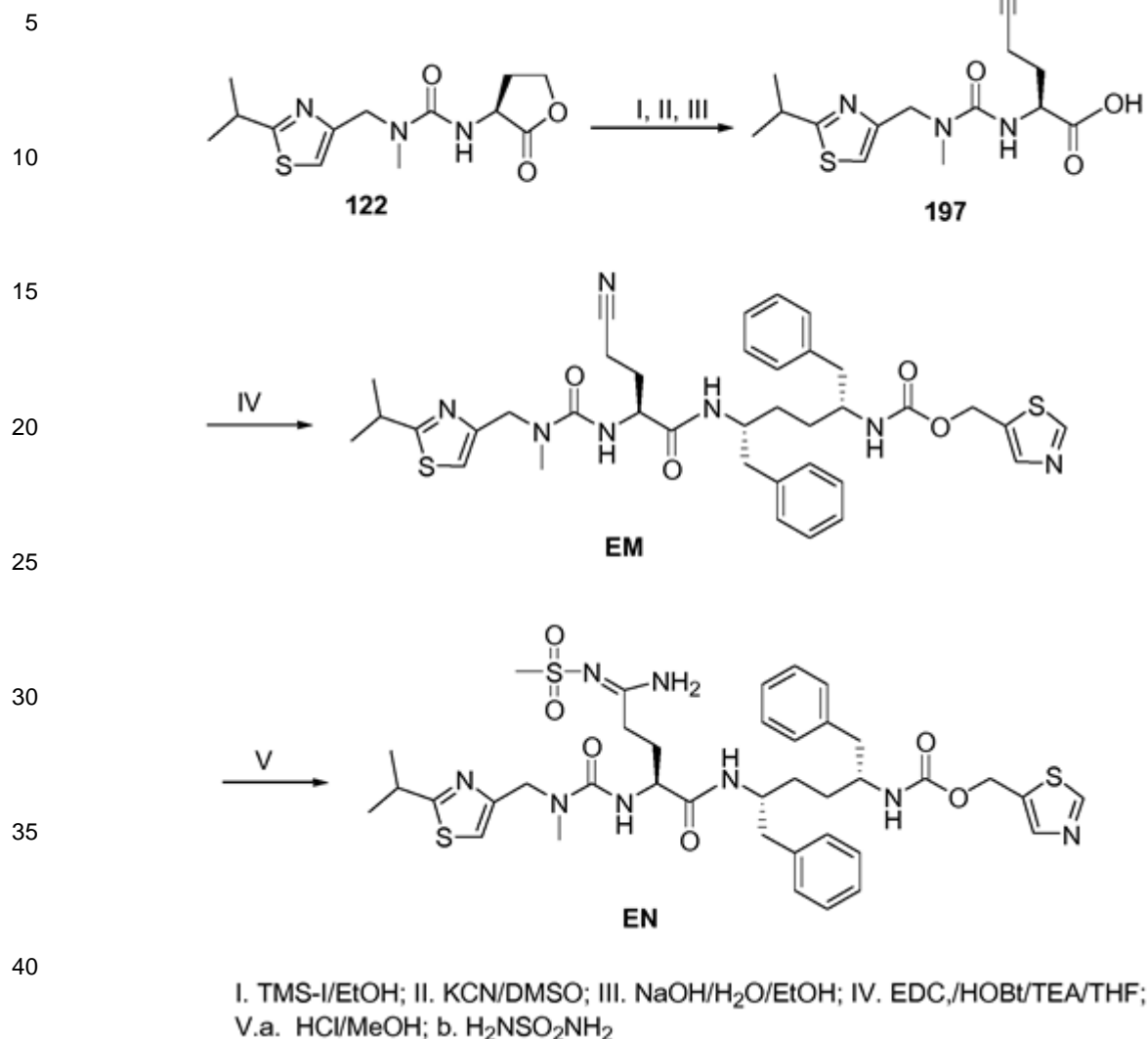
Ejemplo EL

[0646] El Ejemplo **W** (71 mg, 0.1 mmol) y 1,1-bis(metiltilio)-2-nitroetileno (17 mg, 0.1 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 90 minutos, seguidos por otras 16 horas a 40°C. Se agregó un 10% adicional de 1,1-bis(metiltilio)-2-nitroetileno y la mezcla se agitó a 60°C por 8 horas. Se agregó una solución de 2M metilamina en metanol (1.2 mL, 2.4 mmol) y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (3-10% MeOH en DCM). La purificación final con HPLC prep de fase inversa C18 dio el Ejemplo EL (55 mg, 68%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.97 (s,1H), 7.81 (s,1H), 7.16 (m,10H), 6.66 (s,1H), 5.20 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.80 (m,1H), 3.35 (s, 3H), 3.23 (m,1H), 3.00-2.80 (m, 9H), 2.63 (m, 3H),1.60-1.43 (m, 6H),1.33 (d, J=7.2 Hz, 6H). Espectro de Masa (*m/e*): (M+H)⁺ 806.3, (M-H)⁻ 804.1.

Preparación de los ejemplos EM-EN

[0647]

Esquema 113

Compuesto 197

45 **[0648]** El Compuesto **122** (460 mg, 1.5 mmol) se disolvió en DCM anhidro. A esta solución resultante se le
agregó EtOH (540 mL, 9.28 mmol), seguido por TMS-I (663 mL, 4.6 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó por 2
horas a temperatura ambiente. Se agregó TMS-I adicional (200 mL) y la mezcla se agitó por 1 hora. La mezcla de
la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH y se concentró bajo presión
50 reducida. El residuo se disolvió una vez más en otra porción de EtOH. El aceite resultante se disolvió en DMSO
anhidro (5 mL). Se agregó KCN y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se
diluyó con acetato de etilo y se enjuagó secuencialmente con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y
solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se
concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía flash en columna de gel de sílice (EtOH).
El producto (260 mg, 0.74 mmol) se disolvió en EtOH y se agitó en un baño de hielo. Se disolvió NaOH (33 mg,
55 0.82 mmol) en agua y se agregó a la solución de EtOH en porciones. La mezcla de la reacción se acidificó con
ácido cítrico 10% a un pH de 2-3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro
y se concentró bajo presión reducida. El Compuesto resultante **197** (228 mg, 47%) se usó en el siguiente paso sin
purificación.

Ejemplo EM

60 **[0649]** El Compuesto **197** (228 mg, 0.7 mmol) se disolvió en THF (5 mL). A la solución se agregaron EDC (202
mg, 1.05 mmol) y HOBt (162 mg, 1.05 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. El Compuesto **8** (214
mg, 0.7 mmol) se agregó a la mezcla de la reacción junto con DMF anhidro (3 mL) y TEA (294 mL, 2.11 mmol). La
mezcla se agitó por 90 minutos, luego se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con solución saturada
65 de bicarbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre

sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM). La purificación final con HPLC prep de fase inversa C18 dio el Ejemplo **EM** (291mg, 58%). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.97 (s, 1H), 7.83 (s,1H), 7.17 (m,10H), 5.22 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (m,1H), 4.06 (m,1H), 3.77 (m,1H), 3.27 (m,1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 4H),1.38 (d, J=7.2 Hz, 6H). Espectro de Masa (m/e): (M+H) $^+$ 716.2, (M-H)-713.9.

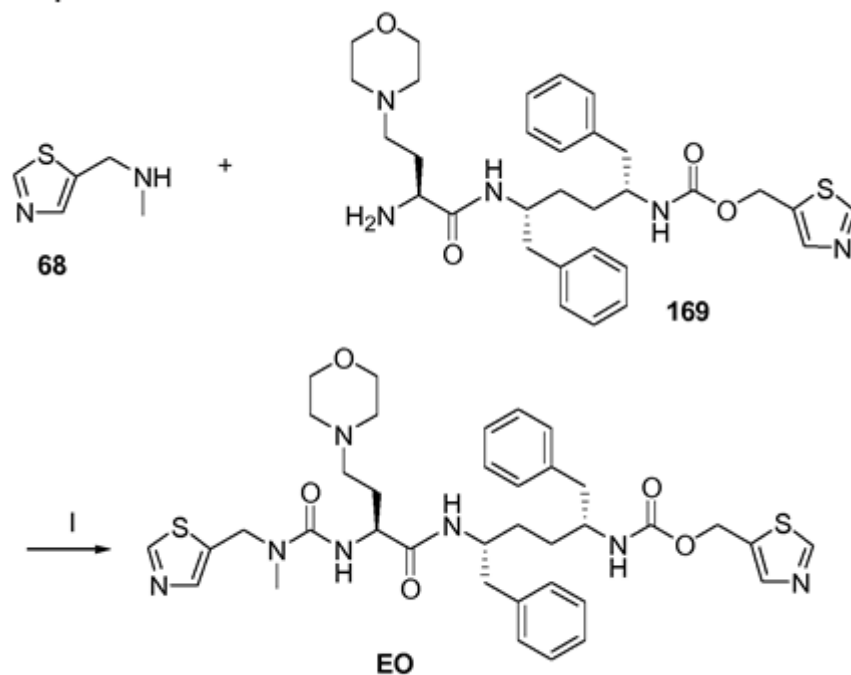
Ejemplo EN

[0650] El Ejemplo **EM** (120 mg, 0.168 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (5 mL) y se concentró bajo presión reducida. Este proceso se repitió dos veces con porciones frescas de MeOH. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL) y se agitó en un baño de hielo bajo gas nitrógeno. Se burbujeó HCl en gas en la solución de MeOH por 5-10 minutos para saturar la solución. Se selló el vaso de la reacción y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C por 8 horas. La mezcla de la reacción se concentró luego bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en EtOAc y se enjuagó dos veces con solución acuosa de carbonato de sodio al 10%, seguida por solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 2-metoxi etanol (5 mL). Se agregó sulfamida (161 mg, 1.68 mmol) a la solución, la cual se agitó a 80°C por 8 horas y luego a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se enjuagó con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, seguido por solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM). La purificación final con HPLC prep de fase inversa C18 dio el Ejemplo EN (16 mg, 12%). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.98 (s,1H), 7.83 (s,1H), 7.67 (m,1H), 7.16 (m, 10H), 6.82 (m,1H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.77 (m,1H), 3.28 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.45 (m, 4H),1.35 (d, J=7.2 Hz, 6H). Espectro de Masa (m/e): (M+H) $^+$ 812.1, (M-H)- 810.0.

Preparación de lo ejemplo EO

[0651]

Esquema 114



I. a. compd **169**/CDI/DIPEA; b. compd **68**

Compuesto 68

[0652] El Compuesto **68** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

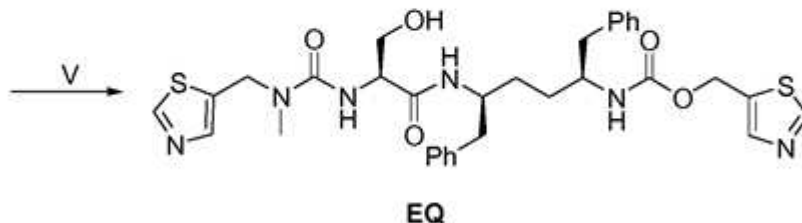
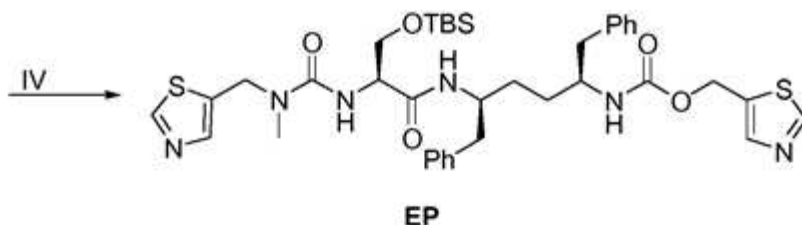
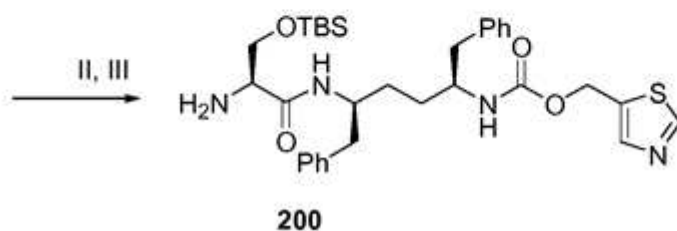
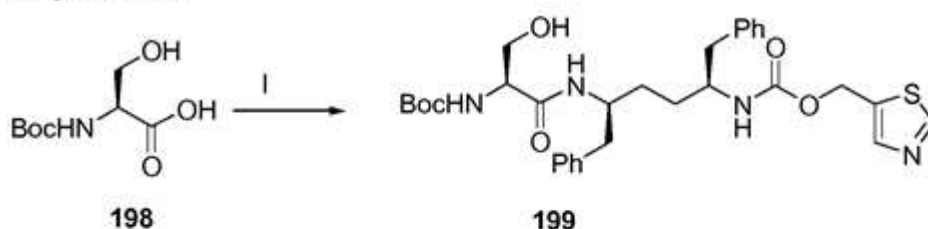
Ejemplo EO

5 [0653] El ejemplo **EO** (39 mg) se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que se usaron los Compuestos **68** y **169** en vez de los Compuestos **140a** y **9**. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.98 (s,1H), 8.93 (s,1H), 7.82 (s, 2H), 7.19 (m,10H), 5.21 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.20 (m,1H), 4.10 (m,1H), 3.77 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 6H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 4H). Espectro de Masa (m/e): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 734.3, ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 731.9

Preparación de los ejemplos EP-EQ

[0654]

Esquema 115



55 I. compd **46**/EDC/HOBT/DIPEA; II. HCl/dioxano III. TBSCl/piridina;
IV. a. CDI/DIPEA; b. compd **68**; V. HCl/dioxano

Compuesto 198

[0655] El Compuesto **198** se adquirió en Aldrich.

Compuesto 199

[0656] El Compuesto **198** (205 mg, 1 mmol) se mezcló con el Compuesto **46** (446 mg, 1 mmol) y HOBt (230 mg, 1.5 mmol) en DMF anhidro (5 mL). Luego se añadió EDC (230mg, 1.2 mmol). La mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Se agregó DIPEA (348 mL, 2 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas y se diluyó con EtOAc, se enjuagó secuencialmente con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (0-100% EtOAc en DCM) para dar el Compuesto **199** (345 mg, 58%).

Compuesto 200

[0657] El Compuesto **199** (345 mg, 0.58 mmol) se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH. Se agregó una solución de 4N HCl en dioxano (5 mL). La mezcla resultante se agitó por 1 hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se enjuagó con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y solución de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM anhidro (10 mL). Se agregó piridina (163 mL, 2 mmol) y t-butildimetilsil cloruro (166 mg, 1.1 mmol). La mezcla resultante se agitó por 15 horas. Se agregó más piridina (163 mL) y TBS-Cl (60 mg). La mezcla resultante se agitó por otras 24 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se enjuagó secuencialmente con solución acuosa de carbonato de sodio al 10%, seguida por solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (0-5% MeOH en DCM) para dar el Compuesto **200** (248 mg, 69%).

Ejemplo EP

[0658] El ejemplo **EP** se preparó siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo **DM(a)**, excepto que los Compuestos **200** y **68** se usaron en vez de los Compuestos **140a** y **9**.

Ejemplo EQ

[0659] Al Ejemplo **EP** se agregó 4N HCl en dioxano (4 mL). La mezcla se agitó por 1 hora y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con EtOAc y se enjuagó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (10% iPrOH en DCM) para dar el Ejemplo **EQ** (35 mg). ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.19 (m, 10H), 6.92 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.56 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 1.45 (m, 4H). Espectro de Masa (*m/e*): (M+H)⁺ 651.2, (M- H)- 648.8.

Determinaciones de IC50 para el citocromo P450 del hígado humano

Materiales y métodos generales

[0660] La fracción agrupada (n=15 donantes) microsomal hepática humana se obtuvo a partir de BD-Gentest (Woburn, MA) quien también suministró hidroxiterfenadina, 4'-hidroxiclofenaco y sistema regenerador de NADPH. El ritonavir se preparó a partir de la solución oral de Norvir® comercial (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Otros reactivos fueron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) e incluyeron terfenadina, fexofenadina, BRL 15572, diclofenac y ácido mefenámico.

[0661] Las incubaciones se realizaron por duplicado en amortiguador de fosfato de potasio 50 mM, pH 7.4 usando el sistema regenerador de NADPH como lo describe el fabricante. Previamente se había determinado que las concentraciones finales de proteína microsomal estaban dentro del rango lineal para actividad y resultaron en un consumo menor del 20% del sustrato en el curso de la incubación. Las concentraciones finales de sustrato fueron iguales a los valores aparentes de Km para las actividades determinadas bajo las mismas condiciones. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, y la concentración final de DMSO de los vehículos de sustrato e inhibidor, fue 1% (v/v). Las incubaciones se realizaron a 37°C agitando y se iniciaron por la adición del sustrato. Luego se removieron alícuotas a los 0, 7 y 15 minutos. Las muestras se refrescaron por el tratamiento con una mezcla de acetonitrilo, ácido fórmico, agua (94.8%/0.2%/5%, v/v/v) que contenía el estándar interno. La proteína precipitada se removió por centrifugación a 3000 rpm por 10 min y las alícuotas del sobrenadante fueron sometidas a análisis por LC-MS.

[0662] El sistema LC-MS consistía en un UPLC Waters Acquity con un manejador binario solvente y un organizados de muestra refrigerado (8°C) y un manejador de muestra, conectado con un espectrómetro de masa en tándem Micromass Quattro Premier operando en modo de ionización por electrospray. La columna era una Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2.1 x 50 mm, 1.7 mm de tamaño de poro. Las fases móviles consistieron en mezclas de acetonitrilo, ácido fórmico y agua, siendo la composición para la fase móvil A 1%/0.2%/98.8% (v/v/v) y para la fase móvil B 94.8%/0.2%/5% (v/v/v). Los volúmenes de inyección fueron 5 mL y la tasa de flujo fue 0.8

mL/min. Las concentraciones de los metabolitos se determinaron por referencia a curvas estándar generadas con analitos auténticos bajo las mismas condiciones que las incubaciones.

5 **[0663]** Los valores de IC₅₀ (la concentración de inhibidor que reduce la actividad del CYP3A en 50%) se calcularon por regresión no lineal usando el software GraphPad Prism 4.0 y un modelo sigmoide.

Ensayo de inhibición del CYP3A

10 **[0664]** Las potencias de los compuestos como inhibidores de los citocromos P450 hepáticos humanos de la subfamilia CYP3A (particularmente CYP3A4) se evaluaron usando terfenadín oxidasa, una actividad selectiva de CYP3A bien caracterizada descrita en Ling, K.-H.J., et al Drug Metab. Dispos. 23, 631-636, (1995) y Jurima-Romet, et al Drug Metab. Dispos. 22, 849-857, (1994). Las concentraciones finales de proteína microsomal y sustrato de terfenadina fueron 0.25 mg/mL y 3 mM, respectivamente. Las reacciones metabólicas se terminaron por tratamiento con siete volúmenes de solución de refrescamiento conteniendo 0.1 mM BRL 15572 como estándar interno. Se agregaron 8 volúmenes adicionales de agua antes de la centrifugación y los alícuotas del sobrenadante se removieron para el análisis.

15 **[0665]** Para el análisis LC-MS la elución cromatográfica se alcanzó con una serie de gradientes lineales comenzando a 20% B y sosteniendo por 0.1 minutos, luego aumentando a 80%B por 1.5 minutos, sosteniendo por 20 0.4 minutos y luego retornando a las condiciones iniciales por 0.05 min. Al sistema se le permitió reequilibrarse por al menos 0.25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masa se operó en modo ion positivo y se monitorizaron los siguientes pares de precursores ([M+H]⁺/ion producto) y se cuantificaron usando el software MassLynx 4.0 (SP4, 525): hidroxi-terfenadina 488.7/452.4, fexofenadina 502.7/466.4 y BRL 15572 407.5/209.1. La terfenadina oxidasa se terminó a partir de la suma de los metabolitos de hidroxi-terfenadina y carboxi-terfenadina (fexofenadina) .

Ensayo de inhibición del CYP2C9

30 **[0666]** Se evaluaron las potencias de los compuestos como inhibidores del CYP2C9 hepático humano usando diclofenaco 4'-hidroxilasa, una actividad específica para esta enzima, como se describe en Leeman, T., et al Life Sci. 52, 29-34, (1992). Las concentraciones finales de proteína microsomal y sustrato de diclofenaco fueron 0.08 mg/mL y 4 mM, respectivamente. Las reacciones metabólicas se terminaron por tratamiento con tres volúmenes de solución de refrescamiento conteniendo 1 mM ácido mefenámico como estándar interno. Luego de la centrifugación se agregaron 4 volúmenes más de agua. Las alícuotas del sobrenadante fueron sometidas a análisis LC-MS.

35 **[0667]** Para el análisis LC-MS la elución cromatográfica se logró por una serie de gradientes lineales comenzando a 20% B y sosteniendo por 0.3 minutos, luego aumentando a 99% B por 1.2 minutos, sosteniendo por 40 0.5 minutos y luego retornando a las condiciones iniciales por 0.25 min. Al sistema se le permitió reequilibrarse al menos por 0.25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masa se operó en modo ion negativo y se monitorizaron y cuantificaron los siguientes pares de precursores ([M-H]⁻/ion producto: 4'-hidroxi-diclofenaco 312.4/294.2 y ácido mefenámico 242.4/224.2.

Ensayos biológicos usados para la caracterización de los inhibidores de la proteasas del VIH

45 Ensayo de la enzima proteasa del VIH (*K_i*)

50 **[0668]** El ensayo se basa en la detección fluorimétrica del clivaje sintético del sustrato hexapéptido por la proteasa del VIH-1 en una reacción amortiguadora definida como describió inicialmente M.V. Toth y G.R.Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544, (1990), (incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos).

55 **[0669]** El ensayo empleó (2-aminobenzoyl)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y proteasa recombinante del VIH-1 expresada en E.coli como la enzima. Ambos reactivos fueron suplidos por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992). El amortiguador para esta reacción fue 100mM acetato de amonio, pH 5.3, 1M cloruro de sodio, 1 mM ácido etilendiaminotetracético, 1 mM ditiotreitól, y 10% dimetilsulfóxido.

60 **[0670]** Para determinar la constante de inhibición *K_i*, se prepararon una serie de soluciones conteniendo una cantidad idéntica de la enzima (1 a 2.5 nM) y el inhibidor a ser evaluado a diferentes concentraciones en el amortiguador de la reacción. Las soluciones se transfirieron posteriormente en una bandeja de 96 platillos (190 µl cada uno) y se preincubaron por 15 min a 37°C. El sustrato se solubilizó en 100% dimetilsulfóxido a una concentración de 800 µM y 10 µl of 800 µM se agregaron en cada platillo para lograr una concentración final de sustrato de 40 µM. La cinética de la reacción en tiempo real se midió a 37°C usando un fluorímetro Gemini de bandeja de 96 platillos (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a λ (Ex) = 330 nm y λ (Em) 420 nm. Las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones inhibitorias se determinaron y el valor de *K_i* (en unidades de concentración picomolar) se calculó usando el programa EnzFilter (Biosoft, Cambridge, U.K.) de

acuerdo con un algoritmo para inhibición competitiva por unión estrecha descrito por Ermolieff J., Lin X., y Tang J., *Biochemistry* 36, 12364 (1997).

Ensayo de la enzima proteasa del VIH (IC50)

5 **[0671]** Como para el ensayo de K_i anterior, el ensayo de IC50 se basa en la detección fluorimétrica del clivaje sintético del sustrato hexapéptido por la proteasa del VIH-1 en un amortiguador de reacción definida como describieron inicialmente M.V. Toth y G.R.Marshall, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 544 (1990).

10 **[0672]** El ensayo empleó (2-aminobenzoyl)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y proteasa recombinante del VIH-1 expresada en *E.coli* como la enzima. Ambos reactivos fueron suplidos por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. nos. H-2992 y H-9040, respectivamente). El amortiguador para esta reacción fue 100mM acetato de amonio, pH 5.5, 1M cloruro de sodio, 1 mM ácido etilendiaminotetracético y 1 mM ditiotreitolo, y 10% dimetilsulfóxido.

15 **[0673]** Para determinar el valor de IC50, se transfirieron 170 μ L de la reacción amortiguadora en los platillos de una bandeja de microtítulos de 96 platillos. Se preparó una serie de diluciones en tres en DMSO del inhibidor a evaluar, y se transfirieron 10 μ L de las diluciones resultante en los platillos de la bandeja. Se agregaron 10 μ L de una solución stock de enzima 20-50 nM en reacción amortiguadora a cada platillo de la bandeja de 96 platillos para proporcionar una concentración final de la enzima de 1-2.5 nM. Luego se preincubaron los platillos por 10 minutos a 37°C. El sustrato se solubilizó en 100% dimetilsulfóxido a una concentración de 400 μ M y 10 μ L del sustrato de 400 μ M se agregó en cada platillo para alcanzar una concentración final de sustrato de 20 mM. La cinética de la reacción en tiempo real se midió a 37°C usando un fluorímetro Gemini de bandeja de 96 platillos (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a $A(Ex) = 330$ nm y $\lambda (Em) 420$ nm. Las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones inhibitorias se determinaron y el valor de IC50 (en unidades de concentración nanomolar) se calculó usando el software GraphPad Prism™ para ajustarse a curvas de regresión no lineal.

Ensayo de cultivo celular anti-VIH-1 (EC50)

30 **[0674]** El ensayo se basa en la cuantificación del efecto citopático asociado al VIH-1 por una detección colorimétrica de la viabilidad de las células infectadas con el virus en presencia o ausencia de los inhibidores evaluados. La muerte celular inducida por el VIH-1 se determinó usando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfonil)-2H-tetrazolium-5-carboxanilida (XTT) el cual es convertido solo por células intactas a un producto con características específicas de absorción como describen Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, *J. Natl. Cancer Inst.* 81, 577 (1989) (incorporado aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos).

35 **[0675]** Células MT2 (NIH AIDS reagent program, Cat # 237) mantenidas en medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino 5% y antibiótico fueron infectadas con la cepa salvaje IIB de VIH-1 (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) por 3 horas a 37°C usando el inóculo viral correspondiente a una multiplicidad de infección igual a 0.01. Las células infectadas en los medios de cultivo se distribuyeron en una bandeja de 96 platillos (20.000 células en 100 μ L/platillo) y se incubaron en presencia de una serie de soluciones que contenían diluciones seriadas 5 veces del inhibidor en estudio (100 μ L/platillo) por 5 días a 37°C. Las muestras con células infectadas no tratadas y controles falsos infectados no tratados también se distribuyeron a la bandeja de 96 platillos y se incubaron bajo las mismas condiciones.

45 **[0676]** Para determinar la actividad antiviral de los inhibidores evaluados, se calentó una solución del sustrato XTT (6 mL por platillo de ensayo) a una concentración de 2 mg/mL en solución fisiológica amortiguada con fosfato pH 7.4 en baño de María por 5 min a 55°C antes que se añadieran 50 μ L de metasulfato de N-metilfenazonium (5 μ g/mL) por 6 mL de solución de XTT. Luego de remover 100 μ L de medio de cada platillo en la bandeja de ensayo, se agregaron 100 μ L de la solución de sustrato XTT a cada platillo. Las células y la solución XTT se incubaron a 37°C por 45 a 60 min en un incubador CO₂. Para inactivar al virus, se agregaron 20 μ L de 2% Triton X-100 a cada platillo. La viabilidad, determinada por la cantidad de metabolitos de XTT producidos, se cuantificó espectrofotométricamente por la absorbancia a 450 nm (con sustracción de la absorbancia de fondo a 650 nm). Los datos del ensayo se expresaron como el porcentaje de absorbancia en relación con el control no tratado y se calculó la concentración efectiva al 50% (EC₅₀) como la concentración de compuesto que efectuó un aumento en el porcentaje de producción del metabolito de XTT en células infectadas tratadas con el compuesto a 50% de lo producido por las células no infectadas libres del compuesto.

60 Ensayo de cultivo celular anti-VIH (EC₅₀) en presencia de suero humano a 40% o proteínas séricas humanas

[0677] Eset ensayo es casi idéntico al ensayo de cultivo celular anti-VIH-1 descrito antes, excepto que la infección se hizo en presencia o ausencia de suero humano al 40% (Type AB Male Cambrex 14-498E) o proteínas séricas humanas (Human α -acid Glycoprotein, Sigma G-9885; Human Serum Albumin, Sigma A1653, 96-99%) a concentración fisiológica. La muerte celular inducida por el VIH-1 se determinó como se describe antes, excepto

que las células infectadas distribuidas en la bandeja de 96 platillos se incubaron en suero humano al 80% (concentración 2X) o en 2 mg/mL de Glicoproteína α -ácida humana + 70 mg/mL HSA (concentración 2X) en vez de medios de cultivo.

5 Ensayo de citotoxicidad de cultivo celular (CC50)

10 **[0678]** El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos examinados usando un sustrato metabólico 2,3- bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolium-5-carboxanilida (XTT) como describen Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989). Este ensayo es casi idéntico al ensayo previo descrito (Ensayo de cultivo celular anti-VIH-1), excepto que las células no estaban infectadas. La muerte celular inducida por el compuesto (o reducción del crecimiento) se determinó como se describió previamente.

15 **[0679]** células MT-2 mantenidas en medio RPMI-1640 suplementadas con suero fetal bovino 5% y antibióticos se distribuyeron en una bandeja de 96 platillos (20.000 células en 100 μ l/platillo) e incubaron en presencia o ausencia de diluciones seriadas 5 veces del inhibidor evaluado (100 μ l/platillo) por 5 días a 37°C. Los controles incluyeron células infectadas no tratadas y células infectadas protegidas por 1mM de P4405 (Podophyllotoxin, Sigma Cat # P4405).

20 **[0680]** Para determinar citotoxicidad, se calentó una solución de XTT (6 mL por platillo del ensayo) a una concentración de 2 mg/mL en solución fisiológica amortiguada con fosfato pH 7.4 en oscuridad en baño de María por 5 min a 55°C antes de agregar 50 μ l de metasulfato de N-metilfenazonium (5 μ g/mL) por 6 mL de solución de XTT. Luego de remover 100 μ l de medio de cada platillo en la bandeja de ensayo, se agregaron 100 μ l de la solución de sustrato XTT a cada platillo. Las células y la solución XTT se incubaron a 37°C por 45 a 60 min en un incubador CO₂. Para inactivar al virus, se agregaron 20 ml de 2% Triton X-100 a cada platillo. La viabilidad, determinada por la cantidad de metabolitos de XTT producidos, se cuantificó espectrofotométricamente por la absorbancia a 450 nm (con sustracción de la absorbancia de fondo a 650 nm). Los datos del ensayo se expresan como el porcentaje de absorbancia en relación con el control no tratado, y se calculó la concentración de citotoxicidad al 50% (EC₅₀) como la concentración de compuesto que efectuó un aumento en el porcentaje de crecimiento en las células tratadas con el compuesto a 50% del crecimiento celular proporcionado por las células no infectadas libres del compuesto.

35 **[0681]** Datos experimentales basados en los Ejemplos representativos A-EQ demuestran que los compuestos de la Fórmula (IV) de la presente invención pueden tener una actividad de inhibición el CYP450 3A4 en un rango representado por un IC₅₀ de 100 nM a casi 4700 nM, y una actividad de inhibición de CYP450 2C9 en un rango representado por un IC₅₀ desde aproximadamente 100 nM a casi 10.000 nM.

40 **[0682]** Datos experimentales basados en los Ejemplos representativos A-EQ demuestran que los compuestos de la Fórmula (IV) de la presente invención pueden tener una actividad de inhibición de la proteasa en un rango representado por la EC₅₀ VIH de 140 nM a más de 30000 nM.

45 **[0683]** Datos experimentales basados en los Ejemplos representativos P, S y T tienen na actividad de inhibición de CYO450 3A4 en un rango representado por una IC50 entre 80-150 nM, una actividad de inhibición de CYP450 2C9 en un rango representado por una IC50 entre 1000-10000 nM, y una actividad de inhibición de la proteasa en un rango representado por una EC50 del VIH mayor de 30.000 nM.

50

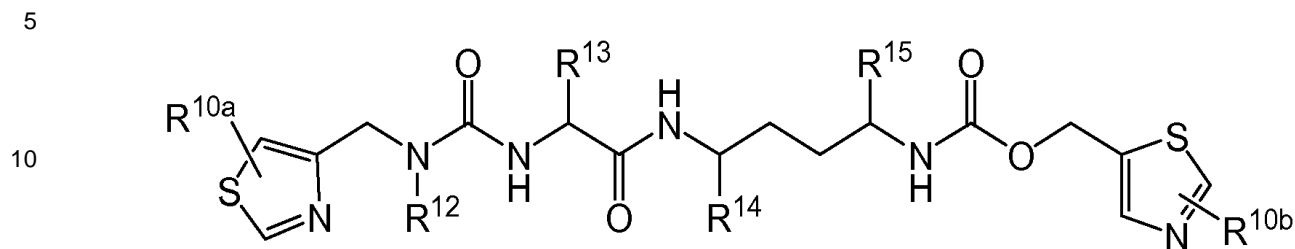
55

60

65

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IIB:



Formula IIB

o una sal, solvente, estereoisómero y/o éster, donde:

R10a y R10b son cada uno independientemente H o -C1-4 alquil; R12 es H or -CH3;

R13 es -(CH2)0-3CR17R18NR20R21, -(CH2)0-3CR17R18NR17C(O)NR20R21, -(CH2)1-3C(O)R22, -(CH2)1-3S(O)2R22 o -(CH2)1-3-R23;

R14 y R15 son cada uno independientemente H, -C1-4 alquil o arilalquil; R17 y R18 son cada uno independientemente H o -C1-3 alquil;

R19 es H, -C1-4 alquil o arilalquil;

R20 y R21 son cada uno independientemente H, -C1-3 alquil, -C(O)R17 o -S(O)2R17; o

R20 y R21, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclil no sustituido o sustituido de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O;

R22 es H, -C1-3alquil, -OR19 o -NR20R21; y

R23 es un anillo heterociclil no sustituido o sustituido de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O;

donde el anillo heterociclil de 5-6 miembros dicho no sustituido o sustituido de 5-6 miembros formado por R20 y R21 y el anillo heterociclil de 5-6 miembros no sustituido o sustituido de 5-6 miembros de R23 están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con un C1-2 alquil, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente en un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa para el VIH.

2. La composición farmacéutica de la declaración 1, que comprende un compuesto de fórmula IIB, o una sal, solvente, estereoisómero y/o éster farmacéuticamente aceptable, donde R13 es -(CH2)0-3CR17R18NR20R21, -(CH2)10-3CR17R18NR17C(O) NR20R21 o -(CH2)1-3-R23.

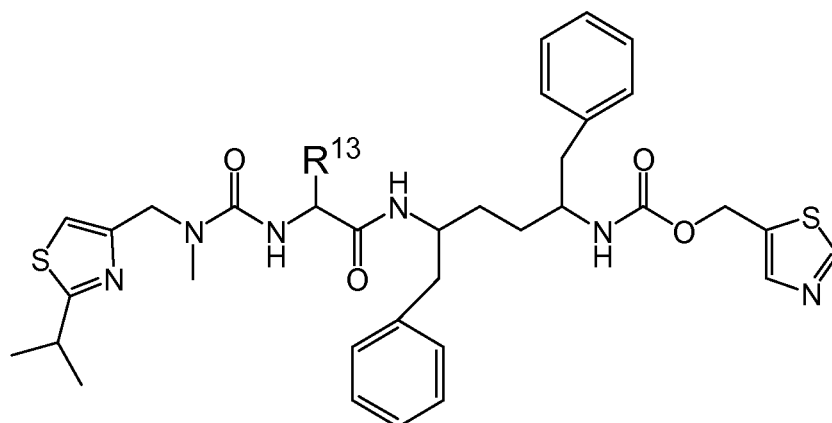
3. La composición farmacéutica de la declaración 2, que comprende un compuesto de fórmula IIB, o una sal, solvente, estereoisómero y/o éster farmacéuticamente aceptable, donde R13 es -(CH2)0-3CR17R18NR20R21, o -(CH2)0-3CR17R18NR17C(O)-NR20R21.

4. La composición farmacéutica de la declaración 1, donde el compuesto de la fórmula IIB es un compuesto de fórmula IIC:

5

10

15



Formula IIC

20

o una sal, solvente, estereoisómero y/o éster farmacéuticamente aceptable, donde:

R^{13} es $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ o $-(CH_2)_{1-3}R^{23}$;

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H o C_{1-3} alquil; R^{19} es H, $-C_{1-4}$ alquil o arilalquil;

25

R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente H, $-C_{1-3}$ alquil, $-C(O)R^{17}$ o $-S(O)_2R^{17}$; o

R^{20} y R^{21} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclil de 5-6 miembros conteniendo 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O; R^{22} es H, $-C_{1-3}$ alquil, $-OR^{19}$ o $-NR^{20}R^{21}$; y

30

R^{23} es un anillo heterociclil no sustituido o sustituido de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente en N y O.

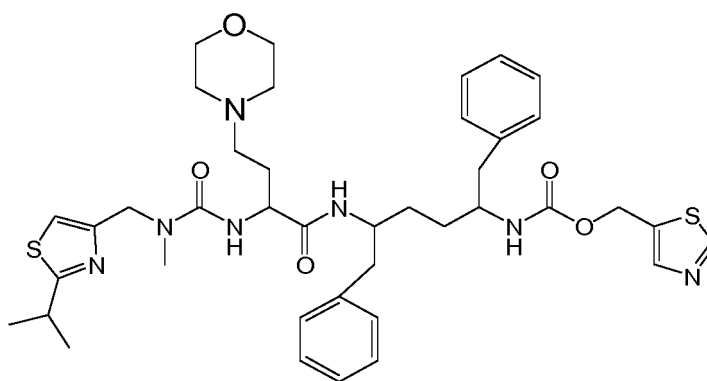
5. La composición farmacéutica de la declaración 1, donde el compuesto de la fórmula IIB es un compuesto de fórmula IIBa

35

40

45

50



(IIBa)

55

o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable.

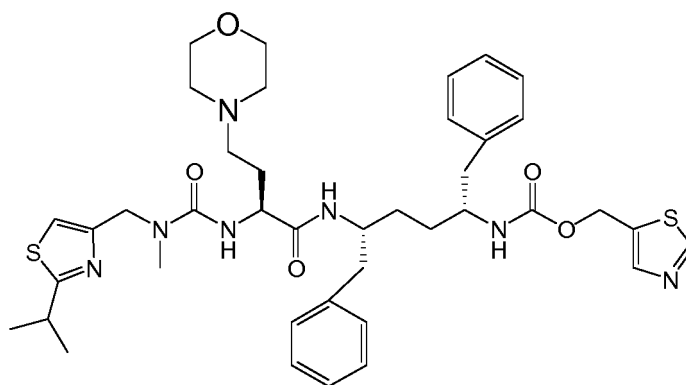
60

6. La composición farmacéutica de la declaración 1, donde el compuesto de la fórmula IIB es un compuesto de fórmula IIBb

5

10

15



(IIBb)

20

o una sal, solvente y/o éster farmacéuticamente aceptable.

25

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las declaraciones 1 a 6, donde al menos un agente terapéutico es metabolizado por la monooxigenasa del citocromo P450.

8. La composición farmacéutica de cualquiera de las declaraciones 1 a 7, donde los inhibidores mencionados nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH se seleccionan a partir del grupo consistente en tenofovir disoproxil fumarato, adefovir dipivoxil y GS-7340.

30

9. La composición farmacéutica de la declaración 8, donde el inhibidor mencionado nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH es tenofovir disoproxil fumarato.

10. La composición farmacéutica de la declaración 8, donde el inhibidor mencionado nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH es GS-7340.

35

11. La composición farmacéutica de la declaración 10, que comprende una combinación seleccionada a partir:

del compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131, el compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz, el compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir, y el compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarate/rilpivirina.

40

12. La composición farmacéutica de la declaración 9, comprendiendo una combinación seleccionada a partir de:

45

el compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/efavirenz, el compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/raltegravir, el compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/rilpivirina, el compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/raltegravir, el compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/rilpivirina y el compuesto de fórmula IIBb/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir/rilpivirina.

50

55

60

65