

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 617**

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 12167590 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2487162**

54 Título: **Moduladores de propiedades farmacocinéticas de la terapéutica**

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:

**28.02.2017**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)**

**333 Lakeside Drive Foster City**

**94404 California, 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 2 603 617 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 propiedades farmacocinéticas de la terapéutica****Descripción****5 ÁREA DEL INVENTO**

[0001] Esta aplicación se refiere, en general, a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran la farmacocinética de un medicamento administrado en conjunto, y su uso en métodos para modificar, por ejemplo, mejorar, la farmacocinética de un medicamento mediante la administración conjunta de los compuestos con el medicamento.

**ANTECEDENTES DEL INVENTO**

[0002] El metabolismo oxidativo mediante las enzimas del citocromo P450 es uno de los mecanismos primarios del metabolismo de medicamentos. Puede ser difícil de mantener a niveles terapéuticamente efectivos de los medicamentos en el plasma sanguíneo si los medicamentos se metabolizan rápidamente mediante las enzimas del citocromo P450. Asimismo, los niveles de plasma sanguíneo de medicamentos que son susceptibles a la degradación enzimática del citocromo P450 pueden mantenerse o mejorarse mediante la administración conjunta de inhibidores de citocromo P450, mejorando, por lo tanto, la farmacocinética del medicamento.

[0003] Aunque ciertos medicamentos se conocen por inhibir a las enzimas del citocromo P450, son deseables más inhibidores y/o inhibidores mejorados para la monooxigenasa de citocromo P450. Adicionalmente, sería deseable tener inhibidores de la monooxigenasa del citocromo P450 que no tengan una actividad biológica apreciable aparte de la inhibición de citocromo P450. Aquellos inhibidores pueden ser útiles para minimizar actividades biológicas no deseables, por ejemplo, efectos colaterales. Adicionalmente, sería deseable tener inhibidores de la monooxigenasa P450 que no tengan significativamente o que tengan un nivel reducido de actividades inhibitorias de las proteasas. Aquellos inhibidores podrían ser útiles para mejorar la efectividad de medicamentos antirretrovirales, mientras minimizan la posibilidad de provocar una resistencia viral, especialmente en contra de los inhibidores de proteasas.

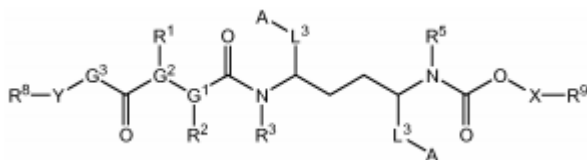
**30 RESUMEN DEL INVENTO**

[0004] Un aspecto de esta aplicación se dirige a los compuestos y a las composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un medicamento administrado en conjunto, por ejemplo, al inhibir la monooxigenasa de citocromo P450.

[0005] Específicamente, el invento se refiere a una composición farmacéutica que comprende a un compuesto de la fórmula IIB tal como se definió en la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos, estereoisómeros, y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, un portador o excipiente farmacéutica mente aceptable y darunavir o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

[0006] El invento se define por el enfoque de las reivindicaciones adjuntas. Implementaciones adicionales aquí descritas en secciones posteriores de este documento que no están dentro del enfoque de las reivindicaciones se suministran para referencia.

[0007] Esta presentación facilita generalmente a compuestos que tiene una estructura de acuerdo a la fórmula IV.



o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, donde cada  $L^3$  es, independientemente, un alquileo o un alquileo sustituido; cada A es, independientemente, un arilo o un arilo sustituido;

X es un heterociclilalquilo;

Y es un heterociclilalquilo o alquilo;

$G^1$  y  $G^2$  son, independientemente, CH o N, siempre y cuando  $G^1$  y  $G^2$  sean diferentes;

$G^3$  es  $-NR^7-$  u  $-O-$ ;

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^7$  se seleccionan, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, y arilalquilo sustituido;

$R^2$  se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de alquilo sustituido, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, trialquilsiloxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, -alquileo- $N(R^a)-C(O)-$ alquilo, -alquileo- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ , -alquileo- $N(R^a)-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ , -alquileo- $C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ , -alquileo- $C(O)-OH$ , -alquileo- $C(O)-O-$ alquilo, y -alquileo- $C(O)-N(R^c)_2$ ;

$R^8$  y  $R^9$  son cada uno, sustituyentes seleccionados, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo,

alquilo sustituido, halógeno y -CN;

cada R<sup>a</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, y alquilo sustituido;

R<sup>b</sup> se selecciona de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, CN, y -S(O<sub>2</sub>)-alquilo; y

5 cada R<sup>c</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -S(O<sub>2</sub>)-alquilo, -S(O<sub>2</sub>)-arilo, y -S(O<sub>2</sub>)-arilo sustituido.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### Definiciones

10 **[0008]** A menos que se indique de otra forma, los siguientes términos y frases aquí utilizados tienen la intención de significar lo siguiente:

15 Cuando las marcas comerciales se utilicen en este documento, los solicitantes tienen la intención de incluir, independientemente, al producto de la marca comercial y al ingrediente o los ingredientes farmacéuticamente activos del producto de la marca comercial.

20 **[0009]** Tal como se utiliza en este documento, el término “un compuesto del invento” se refiere a un compuesto de la fórmula (IIB) o una de sus sales, solvatos, ésteres o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables o uno de sus derivados fisiológicamente funcionales. Asimismo, en relación a los intermedios que pueden aislarse, la frase “un compuesto de la fórmula (del número)” se refiere a un compuesto de la fórmula y a sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y sus derivados fisiológicamente funcionales.

25 **[0010]** El término “alquilos” es un hidrocarburo que contiene átomos carbonos normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos carbonos (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilo), de 1 a 10 átomos carbonos (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), o de 1 a 6 átomos carbonos (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo). Ejemplos de grupos alquilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilos (Me, -CH<sub>3</sub>), etilos (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilos (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilos (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilos (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilos (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilos (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilos (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilos (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilos (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilos (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilos (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilos (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilos (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilos (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilos (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilos (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilos (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilos (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilos (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilos (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilos (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilos (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilos (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilos (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), y octilos (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>.

35 **[0011]** El término “Alcoxi” se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la cual el grupo alquilo, definido anteriormente, se adhiere a la fracción padre mediante un átomo oxígeno. La porción alquila de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos carbonos (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alcoxi), de 1 a 12 átomos carbonos (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alcoxi), o de 1 a 6 átomos carbonos (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxis (-O-CH<sub>3</sub> o -OMe), etoxis (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> u -OEt), t-butoxi (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> u -OtBu) y similares.

40 **[0012]** El “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con un átomo halógeno. La porción alquila de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos carbonos (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> haloalquilo), de 1 a 12 átomos carbonos (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> haloalquilo), o de 1 a 6 átomos carbonos (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo). Ejemplos de grupos haloalquilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y similares.

45 **[0013]** El “alqueno” es un hidrocarburo que contiene átomos carbonos normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un lugar de insaturación, es decir, un enlace doble sp<sup>2</sup> carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 2 a 20 átomos carbonos (es decir, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alqueno), de 2 a 14 átomos carbonos (es decir, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> alqueno), o de 2 a 6 átomos carbonos (es decir, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno). Ejemplos de grupos alquenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), ciclopentenilo (-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>), y 5-hexenilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

50 **[0014]** El término “alquino” es un hidrocarburo que contiene átomos carbonos normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un lugar de insaturación, es decir, un enlace triple sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquino puede tener de 2 a 20 átomos carbonos (es decir, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alquino), de 2 a 12 átomos carbonos (es decir, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alquino), o de 2 a 6 átomos carbonos (es decir, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino). Ejemplos de grupos alquinos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénicos (-C≡CH), propargilos (-CH<sub>2</sub>C≡CH), y similares.

55 **[0015]** El término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de una cadena lineal o cíclico que tiene 2 centros radicales monovalentes derivados mediante la remoción de 2 átomos hidrógenos del mismo o de 2 átomos carbonos diferentes de un alcano padre. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos carbonos, de uno a 10 átomos carbonos, o de 1 a 6 átomos carbonos. Comúnmente los radicales alquilenos incluyen, pero no se limitan a, metilenos (-CH<sub>2</sub>-), 1,1-etilo (-CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,2-etilos (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,1-propilos (-

CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-), 1,2-propilos (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>-), 1,3-propilos (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-butilos (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y similares.

5 **[0016]** El término "alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o lineal, o cíclico que tiene 2 centros radicales monovalentes derivados mediante la remoción de 2 átomos de hidrógenos del mismo, o de 2 átomos carbonos diferentes, de un alqueno padre. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos carbonos, de 1 a 10 átomos carbonos, o de 1 a 6 átomos carbonos. Radicales alquenilenos comunes incluyen, pero no se limitan a, el 1,2-etileno (-CH=CH-).

10 **[0017]** El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadenas ramificadas o lineales o cíclico que tiene 2 centros radicales monovalentes derivados mediante la remoción de 2 átomos hidrógenos del mismo, o de 2 átomos carbonos diferentes, de un alquino padre. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos carbonos, de 1 a 10 átomos carbonos, o de 1 a 6 átomos carbonos. Radicales alquinilenos comunes incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡C-), y 4-pentinilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH-).

15 **[0018]** El término "amino" se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub> o -NR<sub>2</sub> en el cual los grupos "R" son, independientemente, H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, carbociclilo (sustituido o no sustituido, incluyendo a grupos cicloalquilos y arilos saturados o parcialmente insaturados), heterociclilo (sustituido o no sustituido, incluyendo a grupos heterocicloalquilos y heteroarilos saturados o insaturados), arilalquilos (sustituidos o no sustituido) o grupos arilalquilos (sustituidos o no sustituidos). Ejemplos no limitantes de grupos aminos incluyen a -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), NH(haloalquilo), -NH(carbociclilo), -NH(heterociclilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -N(carbociclilo)<sub>2</sub>, -N(heterociclilo)<sub>2</sub>, -N(alquilo)(carbociclilo), -N(alquilo)(heterociclilo), -N(carbociclilo)(heterociclilo), etc., donde un alquilo, un carbociclilo, y un heterociclilo pueden ser sustituidos o no sustituidos tal como se define y se describe en este documento. El término amino "sustituido" o "protegido" se refiere a un aminoalquilo tal como se describe se define en este documento en el cual un H del grupo amino se reemplaza con, por ejemplo, grupos acilos, por ejemplo, grupos protectores aminos convencionales tales como el carbamato de 9-fluorenilmetilo ("Fmoc" - 9-Fluorenylmethyl carbamate), el carbamato de t-butilo ("Boc" - *t*-Butyl carbamate), el carbamato de bencilo ("Cbz" - Benzyl carbamate), el acetilo, el trifluoroacetilo, el -C(O)-amino, el ftalimidilo, el trifenilmetilo, el *p*-Toluenosulfonilo ("Tosyl" - *p*-Toluenesulfonyl), el metilsulfonilo ("mesyl" - methylsulfonyl), etc.

20 **[0019]** El término "aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos hidrógenos enlazados a un átomo carbono, comúnmente un átomo carbono terminal o sp<sup>3</sup>, se reemplaza con un radical amino tal como se define y se describe en este documento. Ejemplos no limitantes de aminoalquilos incluyen a -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc. el término aminoalquilo "sustituido" o "protegido" se refiere a una aminoalquilo tal como se describe y se define en este documento en el cual el H del grupo amino se reemplaza con, por ejemplo, grupos acilos, por ejemplo grupos protectores aminos convencionales tales como el carbamato de 9-fluorenilmetilo ("Fmoc" - 9-Fluorenylmethyl carbamate), el carbamato de t-butilo ("Boc" - *t*-Butyl carbamate), el carbamato de bencilo ("Cbz" - Benzyl carbamate), el acetilo, el -C(O)-amino, el trifluoroacetilo, el ftalimidilo, el trifenilmetilo, el *p*-Toluenosulfonilo ("Tosyl" - *p*-Toluenesulfonyl), el metilsulfonilo ("mesyl" - methylsulfonyl), etc.

30 **[0020]** El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático derivado mediante la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo carbono de un sistema anular aromático padre. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos carbonos, de 6 a 14 átomos carbonos, o de 6 a 12 átomos carbonos. Grupos arilos comunes incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados del benceno (por ejemplo, el fenilo), benceno sustituido, naftaleno, el antraceno, el bifenilo, y similares.

35 **[0021]** El término "arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos hidrógenos enlazados a un átomo carbono, comúnmente un átomo carbono terminal o sp<sup>3</sup>, se reemplaza con un radical arilo. Grupos arilalquilos comunes incluyen, pero no se limitan a, el bencilo, el 2-feniletano-1-ilo, el naftilmetilo, el 2-naftiletano-1-ilo, el naftobencilo, el 2-naftofeniletano-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede tener de 6 a 20 átomos carbonos, por ejemplo, la fracción alquila tiene de 1 a 6 átomos carbonos y la fracción arila tiene de 6 a 14 átomos carbonos.

40 **[0022]** El término "arilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos hidrógenos enlazados a un átomo carbono, comúnmente un átomo carbono terminal o sp<sup>3</sup>, pero también un átomo carbono sp<sup>2</sup>, se reemplaza con un radical arilo. La porción arila del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, a cualquiera de los grupos arilos aquí presentados, y la porción alquenila del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, a cualquiera de los grupos alquenilos aquí presentados. El grupo arilalquenilo puede tener de 6 a 20 átomos carbonos, por ejemplo, la fracción alquenila tiene de 1 a 6 átomos carbonos y la fracción arila tiene de 6 a 14 átomos carbonos.

**[0023]** El término "arilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos hidrógenos enlazados a un átomo carbono, comúnmente un átomo carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo carbono  $sp$ , se reemplaza con un radical arilo. La porción arila del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, a cualquiera de los grupos arilos aquí presentados, y la porción alquinila del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, a cualquiera de los grupos alquinilos aquí presentados. El grupo arilalquinilo puede tener de 6 a 20 átomos carbonos, por ejemplo, la fracción alquinila tiene de 1 a 6 átomos carbonos y la fracción arila tiene de 6 a 14 átomos carbonos.

**[0024]** El término "sustituido" en referencia a alquilos, alquilenos, arilos, arilalquilos, heterociclilos, heteroarilos, carbociclilos, etcétera, por ejemplo, un "alquilo sustituido", "alquileo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" se refiere a un alquilo, un alquileo, un arilo, un arilalquilo, un heterociclilo, un carbociclilo respectivamente, en el cual uno o más átomos hidrógenos se reemplazan, independientemente, con un sustituyente no hidrógeno. Los sustituyentes comunes incluyen, pero no se limitan a, -X, -R, -O-, =O -OR, -SR, -S-, -NR<sub>2</sub>, -N<sub>+</sub>R<sub>3</sub>, =NR, -CX<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHC(=O)R, -NHS(=O)<sub>2</sub>R, -C(=O)R, -C(=O)NRR-S(=O)<sub>2</sub>O-, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR)<sub>2</sub>, -P(=O)(O)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -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, independientemente, un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es, independientemente, H, un alquilo, un arilo, un arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector de una fracción de un promedicamento. Los grupos alquilenos, alquilenos y alquinilenos también podrían sustituirse similarmente. Cuando se designa el número de átomos carbonos para un grupo sustituido, el número de átomos carbonos se refiere al grupo, y no al sustituyente (a menos que se indique de otra forma). Por ejemplo, un C<sub>1-4</sub> alquilo sustituido se refiere a un C<sub>1-4</sub> alquilo, el cual puede sustituirse con grupos que tienen más de, por ejemplo, 4 átomos carbonos.

**[0025]** El término "pro-medicamento" tal como se utiliza en este documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera a la sustancia que es un medicamento, es decir, al ingrediente activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, de una reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, de fotólisis, y/o de una reacción o reacciones químicas metabólicas. Un pro-medicamento es, por lo tanto, un análogo modificado covalentemente o en una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

**[0026]** Una persona con conocimiento en la industria reconocerá que deberían seleccionarse sustituyentes y otras fracciones de los compuestos de la fórmula IIB para facilitar un compuesto que sea suficientemente estable para suministrar un compuesto farmacéuticamente útil que puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de la fórmula IIB que tienen aquella estabilidad se contemplan como que caen dentro del enfoque de este invento.

**[0027]** El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos carbonos se reemplazan con un heteroátomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo carbono del grupo alquilo que está adherido a la fracción padre se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilos resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.), un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH<sub>3</sub>). Si un átomo carbono terminal del grupo alquilo que no está adherido a la fracción padre se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos resultantes heteroalquilos son, respectivamente, un éter de alquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, etc.), una amina de alquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.), o un éter de tioalquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>). Si un átomo carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilos resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), o un grupo tiol de alquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos carbonos, de 1 a 10 átomos carbonos o de 1 a 6 átomos carbonos. Un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroalquilo se refiere a un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos carbonos.

**[0028]** El término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se utiliza en este documento incluye, en forma de ejemplo, y no como una limitación, a aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Principios de la Química Heterocíclica Moderna) (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (La Química de los Compuestos Heterocíclicos, Una Serie de Monografías) (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 a la fecha), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una implementación específica del invento el término "heterociclo" incluye a el término "carbociclo" tal como se define en este documento, donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) átomos carbonos se reemplazan con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S). El término "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen a anillos saturados (es decir, heterocicloalquilos), particularmente anillos insaturados, y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, a anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes aquí presentados incluyendo a los grupos carbonilos. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido por un carbonilo es:

**[0029]** Ejemplos de heterociclos incluyen en forma de ejemplo, y no como una limitación, a piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado de azufre, pirimidinilo, furanilo,

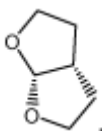


5

10 tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, ftalacínilo, naftiridinilo, quinoxalínilo, quinazolínilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolínilo, fenantridinilo,

15 acridínilo, pirimidínilo, fenantrolínilo, fenacínilo, fenotiácínilo, furazanilo, fenoxacínilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidínilo, imidazolínilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidínilo, morfolinilo, oxazolidínilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:

20



25

**[0030]** En forma de ejemplo y no como una limitación, los heterociclos enlazados a carbonos se enlazan en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridacina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una piracina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aciridina, la posición 2, 3 o 4 de una acetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más comúnmente, los heterociclos enlazados a carbonos incluyen a 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridacínilo, 4-piridacínilo, 5-piridacínilo, 6-piridacínilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-piracínilo, 3-piracínilo, 5-piracínilo, 6-piracínilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

35

**[0031]** En forma de ejemplo y no como una limitación, los heterociclos enlazados a nitrógenos se enlazan en la posición uno de la aciridina, acetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, en la posición 2 del isoindol o de la isoindolina, en la posición 4 de la morfolina, y en la posición 9 de un carbazol o una β-carbolina. Aún más comúnmente, los heterociclos enlazados a nitrógeno incluyen a 1-aciridilo, 1-acetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

40

**[0032]** El término “heterociclilalquilo” se refiere a una radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos hidrógenos enlazados a un átomo carbono, comúnmente un átomo carbono terminal o  $sp^3$ , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, una fracción heterociclila-alquilena). Grupos alquilos de heterociclilos comunes incluyen, pero no se limitan a, heterociclilo- $CH_2$ -, heterociclilo- $CH(CH_3)$ -, heterociclilo- $CH_2CH_2$ -, 2-(heterociclil)etano-1-ilo, y similares, donde la porción “heterociclila” incluye a cualquiera de los grupos heterociclilos descritos anteriormente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Principios de la Química Heterocíclica Moderna). Una persona con conocimiento en la industria también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar adherido a la porción del alquilo de heterociclilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre y cuando el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo tiene de 2 a 20 átomos carbonos, por ejemplo, la porción alquila del grupo heterociclilalquilo tiene de 1 a 6 átomos carbonos y la fracción heterociclila tiene de 1 a 14 átomos carbonos. Ejemplos de heterociclilalquilos incluyen, en forma de ejemplo, y no como una limitación, a heterociclilos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como el tiazolilmetilo, el 2-tiazoliletano-1-ilo, el imidazolilmetilo, el oxazolilmetilo, el tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como el piperidinilmetilo, el piperacínilmetilo, el morfolinilmetilo, el piridinilmetilo, el piridicilmetilo, el pirimidilmetilo, el piracínilmetilo, etc.

50

55

**[0033]** El término “heterociclilalquenilo” se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos hidrógenos enlazados a un átomo carbono, comúnmente un átomo carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo carbono  $sp^2$ , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, una fracción heterociclila-alquenilena). La porción heterociclila del grupo alquenilo de heterociclilo incluye a cualquiera de los grupos heterociclilos descritos en este documento, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Principios de la Química Heterocíclica Moderna) y la porción alquenila del grupo alquenilo de heterociclilo incluye a cualquiera de los grupos alquenilos aquí presentados. Una persona con conocimiento en la industria entenderá que el grupo heterociclilo

65

puede adherirse a la porción alquénica del alquénico de heterociclilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre y cuando, el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquénico tiene de 3 a 20 átomos carbonos, por ejemplo, la fracción alquénica del grupo alquénico de heterociclilo tiene de 2 a 6 átomos carbonos y la fracción heterociclila tiene de 1 a 14 átomos carbonos.

**[0034]** El término "heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos hidrógenos enlazados a un átomo carbono, comúnmente un átomo carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo carbono  $sp$ , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, una fracción heterociclila-alquinilena). La porción heterociclila del grupo alquinilo de heterociclilo incluye a cualquiera de los grupos heterociclilos aquí descritos, incluyendo a aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Principios de la Química Heterocíclica Moderna), y la porción alquinilica del grupo alquinilo de heterociclilo incluye a cualquiera de los grupos alquinilos aquí descritos. Una persona con conocimiento en la industria entenderá también que el grupo heterociclilo puede adherirse a la porción alquinilica del alquinilo de heterociclilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre y cuando el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo tiene de 3 a 20 átomos carbonos, por ejemplo, la porción alquinilica del grupo heterociclilalquinilo tiene de 2 a 6 átomos carbonos y la fracción heterociclila tiene de 1 a 14 átomos carbonos.

**[0035]** El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene por lo menos un heteroátomo en el anillo. Ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen al oxígeno, al azufre y al nitrógeno. Ejemplos no limitantes de anillos heteroarilos incluyen a todos aquellos listados en la definición de "heterociclilos" incluyendo el piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, thienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc. Radicales alquinilenos comunes incluyen, pero no se limitan a, acetileno ( $-C\equiv C-$ ), propargilo ( $-CH_2C\equiv C-$ ), y 4-pentinilo ( $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$ ).

**[0036]** El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, el cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, el cicloalquénico, el cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos carbonos tal como un monociclo, de 7 a 12 átomos carbonos tal como un biciclo, y hasta alrededor de 20 átomos carbonos tal como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos anulares, aún más comúnmente 5 o 6 átomos anulares. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos anulares, por ejemplo, configurados como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos anulares configurados como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos fusionados espiro. Ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen a ciclopropilos, ciclobutilos, ciclopentilos, 1-ciclopent-1-enilos, 1-ciclopent-2-enilos, 1-ciclopent-3-enilos, ciclohexilos, 1-ciclohex-1-enilos, 1-ciclohex-2-enilos, 1-ciclohex-3-enilos, y fenilos. Ejemplos no limitantes de carbociclos biciclos incluyen al naftilo.

**[0037]** El término "arilheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo tal como se define en este documento, en el cual un átomo hidrógeno (que podría adherirse ya sea al átomo carbono o al heteroátomo) se reemplaza con un grupo arilo tal como se define en este documento. Los grupos arilos podrían enlazarse a un átomo carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre y cuando el grupo arilheteroalquilo resultante facilite una fracción químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquilenilo-O-arilo, -alquilenilo-O-alquilenilo-arilo, -alquilenilo-NH-arilo, -alquilenilo-NH-alquilenilo-arilo, -alquilenilo-S-arilo, -alquilenilo-S-alquilenilo-arilo, etc. adicionalmente, cualquiera de las fracciones alquilenas en las fórmulas generales que se acaban de mencionar pueden sustituirse además con cualquiera de los sustituyentes definidos o usados como ejemplos en este documento.

**[0038]** El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en este documento, en el cual un átomo hidrógeno se reemplaza con un grupo heteroarilo tal como se define en este documento. Ejemplos no limitantes de alquilos de heteroarilos incluyen a  $-CH_2$ -piridinilo,  $-CH_2$ -pirrolilo,  $-CH_2$ -oxazolilo,  $-CH_2$ -indolilo,  $-CH_2$ -isoindolilo,  $-CH_2$ -purinilo,  $-CH_2$ -furanilo,  $-CH_2$ -tienilo,  $-CH_2$ -benzofuranilo,  $-CH_2$ -benzotiofenilo,  $-CH_2$ -carbazolilo,  $-CH_2$ -imidazolilo,  $-CH_2$ -tiazolilo,  $-CH_2$ -isoxazolilo,  $-CH_2$ -p-irazolilo,  $-CH_2$ -isotiazolilo,  $-CH_2$ -quinolilo,  $-CH_2$ -isoquinolilo,  $-CH_2$ -piridazilo,  $-CH_2$ -pirimidilo,  $-CH_2$ -pirazilo,  $-CH(CH_3)$ -piridinilo,  $-CH(CH_3)$ -pirrolilo,  $-CH(CH_3)$ -oxazolilo,  $-CH(CH_3)$ -indolilo,  $-CH(CH_3)$ -isoindolilo,  $-CH(CH_3)$ -purinilo,  $-CH(CH_3)$ -furanilo,  $-CH(CH_3)$ -tienilo,  $-CH(CH_3)$ -benzofuranilo,  $-CH(CH_3)$ -benzotiofenilo,  $-CH(CH_3)$ -carbazolilo,  $-CH(CH_3)$ -imidazolilo,  $-CH(CH_3)$ -tiazolilo,  $-CH(CH_3)$ -isoxazolilo,  $-CH(CH_3)$ -pirazolilo,  $-CH(CH_3)$ -isotiazolilo,  $-CH(CH_3)$ -quinolilo,  $-CH(CH_3)$ -isoquinolilo,  $-CH(CH_3)$ -piridazilo,  $-CH(CH_3)$ -pirimidilo,  $-CH(CH_3)$ -pirazilo, etc.

**[0039]** El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una fracción particular del compuesto de la fórmula IIB (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a una fracción que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes.

**[0040]** El término "Ac" se refiere a acetilo ( $-C(O)CH_3$ ).

**[0041]** El término " $Ac_2O$ " se refiere a anhídrido acético.

**[0042]** El término "DCM" se refiere a diclorometano ( $CH_2Cl_2$ ).

**[0043]** El término "DIBAL" se refiere a hidruro de diisobutilaluminio

[0044] El término "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina.

[0045] El término "EDC" se refiere a 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

5 [0046] El término "Et" se refiere a etilo.

[0047] El término "EtOAc" se refiere a etilacetato.

[0048] El término "HOBt" se refiere a N-hidroxibenzotriazol.

10 [0049] El término "Me" se refiere a metilo (-CH<sub>3</sub>).

[0050] El término "MeOH" se refiere a metanol.

15 [0051] El término "MeCN" se refiere a acetonitrilo.

[0052] El término "Pr" se refiere a propilo.

[0053] El término "i-Pr" se refiere a isopropilo (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

20 [0054] El término "i-PrOH" se refiere a isopropanol.

[0055] El término "rt" se refiere a la temperatura del cuarto (room temperature).

25 [0056] El término "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético.

[0057] El término "THF" se refiere a tetrahidrofurano.

30 [0058] El término "quiral" se refiere a fracciones que no pueden superponerse a su compañero de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a fracciones que pueden superponerse a su compañero de imagen de espejo.

[0059] El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en relación a la configuración de los átomos o de los grupos en el espacio.

35 [0060] El término "diaestereómero" se refiere a un estereoisómero con 2 o más centros de quiralidad y cuyas fracciones no son imágenes de espejo entre sí. Los diaestereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de derretimiento, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades diferentes. Mezclas de diaestereómeros podrían separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como la electroforesis y la cromatografía.

40 [0061] El término "enantiómeros" se refiere a 2 estereoisómeros de un compuesto que son imágenes de espejo que no pueden superponerse entre sí.

45 [0062] Las definiciones y convenciones estereoquímicas aquí utilizadas generalmente se siguen de acuerdo a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Diccionario de Términos Químicos) (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (Estereoquímica de Compuestos Orgánicos) (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada por dicho plano. Cuando se describe a un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la fracción en torno a su centro o a sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se utilizan para designar la señal de rotación de la luz polarizada por el plano por el compuesto, con (-) o l que significa que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química específica, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes espejos entre sí. Un estereoisómero específico también podría denominarse como un enantiómero, y una mezcla de aquellos isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o un racemato, que podría ocurrir cuando no se realiza previamente una estereoselección o una estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de 2 especies enantioméricas, que no tienen una actividad óptica.

60 Grupos protectores

[0063] En el contexto de este invento, los grupos protectores incluyen a fracciones pro-medicamentos y a grupos protectores químicos.

65 [0064] Los grupos protectores están disponibles, se conocen y se utilizan comúnmente, y son utilizados



opcionalmente para evitar reacciones colaterales con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, es decir, rutas o métodos para preparar a los compuestos del invento. Generalmente, la decisión de que grupos proteger, cuando esto se realiza, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" (protecting group) dependerá de la química de la reacción para la cual se necesita protección (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidantes, reductoras o de otro tipo) y la dirección deseada de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto se sustituye con varios grupos protectores. En general, los grupos protectores se utilizarán para proteger a grupos funcionales tales como grupos carboxilos, hidroxilos, tios, o aminos y, por lo tanto, evitan reacciones colaterales o facilitan de otra forma la eficiencia sintética. El orden de desprotección para facilitar a grupos desprotegidos libres depende de la dirección deseada de la síntesis y de las condiciones de reacción que se presentarán, y podría ocurrir en cualquier orden tal como lo determine una persona con conocimiento la industria.

**[0065]** Podrían protegerse varios grupos funcionales de los compuestos del invento. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (ya sean funciones de hidroxilos, de ácidos carboxílico, de ácidos fosfónicos, o de otro tipo) incluyen a "grupos formadores de éteres o de ésteres". Los grupos formadores de éteres o ésteres son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos aquí mencionados. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilos y de tios no son ni grupos que forman a éteres ni a ésteres, tal como lo entenderán las personas con conocimiento en la industria, y se incluyen con amidas lo cual se menciona más adelante.

**[0066]** Un número muy grande de grupos protectores hidroxilos y de grupos formadores de amidas y las reacciones de división química correspondiente se describen en Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en la Síntesis Orgánica), Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Refiérase también a Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Grupos Protectores) (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994). En particular el capítulo 1, Protecting Groups: An Overview (Grupos Protectores: Un Resumen General), páginas 1-20, capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups (Grupos Protectores de Hidroxilos), páginas 21-94, capítulo 3, Diol Protecting Groups (Grupos Protectores de Dioles), páginas 95-117, capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups (Grupos Protectores de Carboxilo), páginas 118-154, capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups (Grupos Protectores de Carbonilos), páginas 155-184. Para los grupos protectores de ácidos carboxílico, ácidos fosfónicos, fosfonatos, ácidos sulfónicos y otros grupos protectores para ácidos refiérase a Greene tal como se menciona más adelante. Aquellos grupos incluyen, en forma de ejemplo, y no como una limitación, a ésteres, amidas, y similares.

#### Grupos protectores formadores de éteres y ésteres

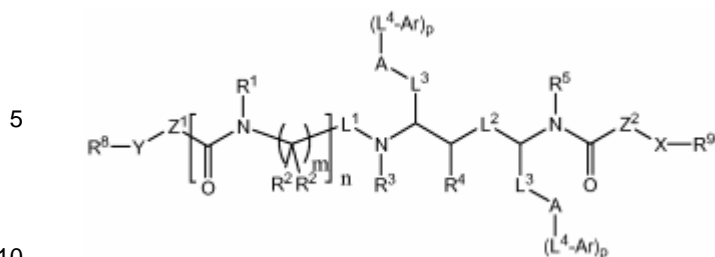
**[0067]** Los grupos formadores de ésteres incluyen a: (1) grupos formadores de ésteres de fosfonatos, tales como los ésteres de fosfonamidatos, ésteres de fosfotioatos, ésteres de fosfonatos, y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de ésteres de carboxilo, y (3) grupos formadores de ésteres de azufre, tales como sulfonatos, sulfatos, y sulfinatos.

#### Metabolitos de los compuestos del invento

**[0068]** También caen dentro del enfoque de este invento los productos metabólicos in vivo de los compuestos aquí descritos. Aquellos productos podrían resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares de los compuestos administrados, principalmente debido a procesos enzimáticos. Asimismo, el invento incluye a compuestos producidos mediante un proceso que comprende contactar a un compuesto de este invento con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para generar a un producto metabólico correspondiente. Aquellos productos se identifican comúnmente al preparar un compuesto del invento marcado radiológicamente (por ejemplo,  $C^{14}$  o  $H^3$ ), administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, superior que alrededor de 0,5 mg/kilogramos) a un animal tal como una rata, un ratón, un conejillo de indias, un mono o un hombre, permitiendo suficiente tiempo para que el metabolismo funcione (comúnmente entre 30 segundos a 30 horas) y se aíslen los productos de conversión provenientes de la orina, de la sangre o de otras muestras biológicas. Estos productos pueden aislarse fácilmente puesto que están marcados (otros están aislados por el uso de anticuerpos capaces de enlazarse a epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan en una forma convencional, por ejemplo, mediante un análisis MS o NMR. En general, el análisis de los metabolitos se realiza en la misma forma que en los estudios metabólicos de medicamentos convencionales que personas con conocimiento en la industria conocen bien. Los productos de conversión, siempre y cuando no se encuentren de otra forma in vivo, son útiles para ensayos de diagnóstico para establecer dosis terapéuticas de los compuestos del invento incluso si no poseen ninguna actividad anti infecciosa per se.

#### Compuesto de la fórmula I

**[0069]** Se describen a los compuestos de acuerdo a la fórmula I,



## Fórmula I

- 15 o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, donde,  
 L<sup>1</sup> se selecciona de un grupo que consiste de -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -N(R<sup>7</sup>)-C(O)-, y -O-C(O)-;  
 L<sup>2</sup> es un enlace covalente, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>- o -C(O)-;  
 cada L<sup>3</sup> es, independientemente, un enlace covalente, un alquileo, o un alquileo sustituido;  
 cada L<sup>4</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de un enlace covalente, un alquileo, un  
 20 alquileo sustituido, -O-, -CH<sub>2</sub>-O-, y -NH-;  
 cada A se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo  
 sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido,  
 siempre y cuando que cuando A sea H, p sea 0;  
 Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son cada uno, independientemente, -O- o -N(R<sup>7</sup>)- ;  
 Y y X se seleccionan, independientemente, de un grupo que consiste de heterociclilos y heterociclilalquilos;  
 25 Cada Ar se selecciona independientemente de un grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y  
 heteroarilos sustituido;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido,  
 arilalquilo, y arilalquilo sustituido;  
 cada R<sup>2</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxialquilo,  
 30 hidroxialquilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilalquilo,  
 heterociclilalquilo sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, -alquileo-C(O)-OH, -alquileo-C(O)-Oalquilo, -  
 alquileo-C(O)amino, -alquileo-C(O)-alquilo;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, y  
 heteroalquilo;  
 35 cada R<sup>7</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo,  
 carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;  
 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son, cada uno, uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste  
 de H, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -CN;  
 m es 1 o 2;  
 40 n es 0 o 1; y  
 cada p es, independientemente, 0 o 1.

[0070] Los compuestos de la fórmula I podrían tener una de las siguientes estructuras:

45

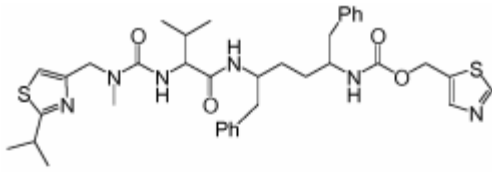
50

55

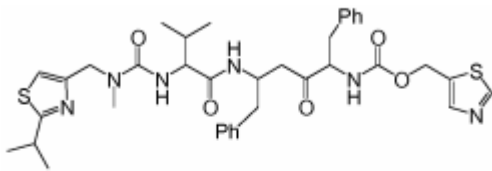
60

65

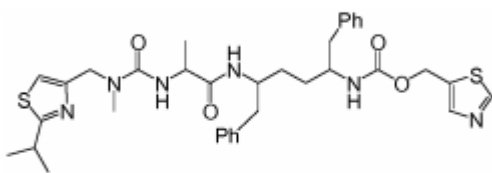
5



10

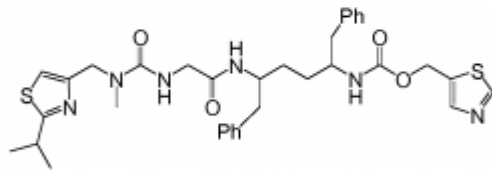


15



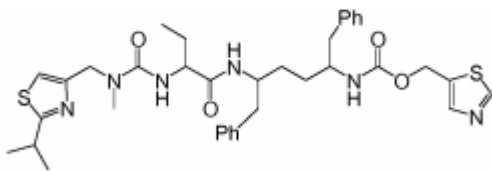
20

25



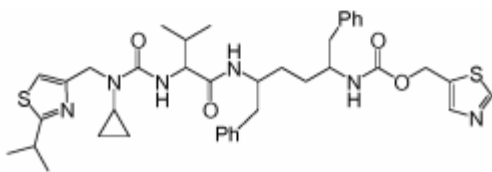
30

35



40

45



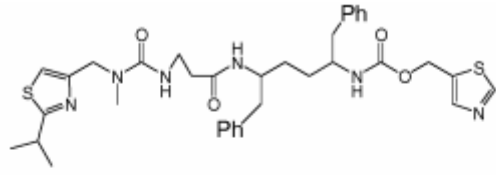
50

55

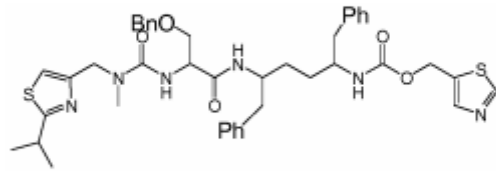
60

65

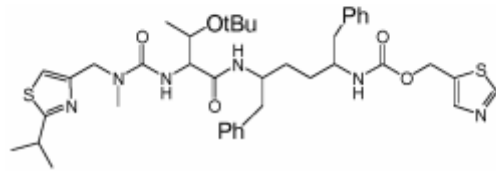
5



10

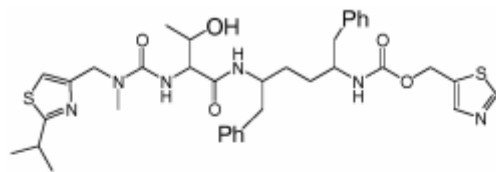


15



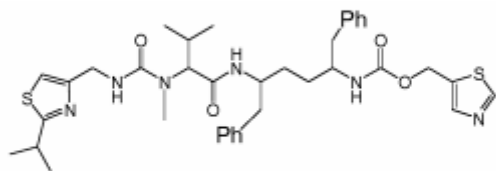
20

25



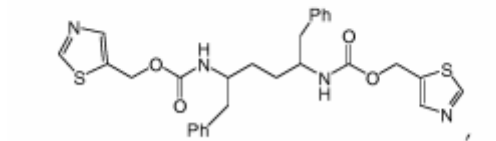
30

35



40

45



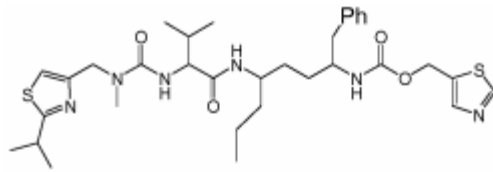
50

55

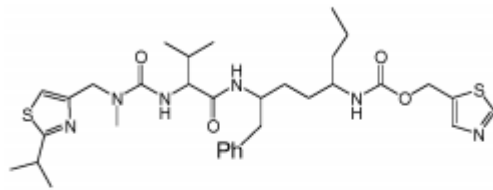
60

65

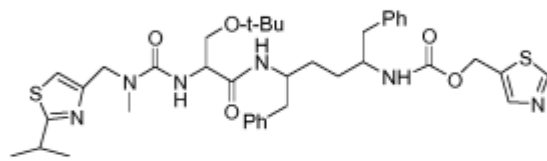
5



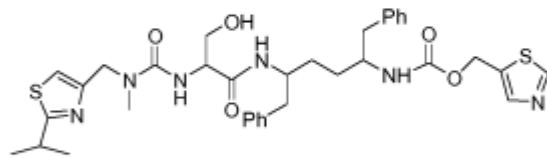
10



15

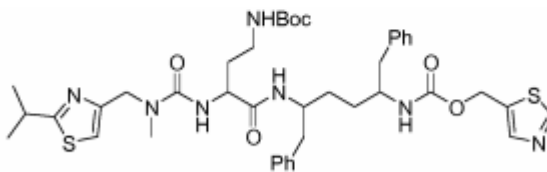


20



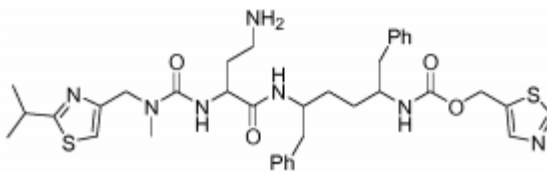
25

30



35

40



45

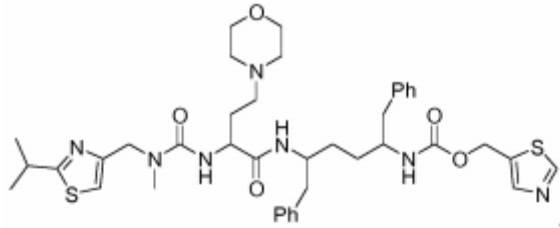
50

55

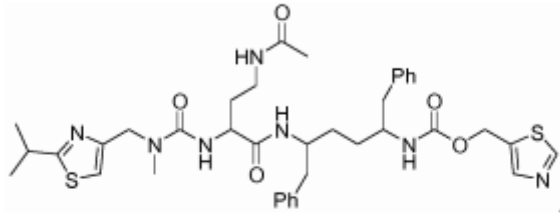
60

65

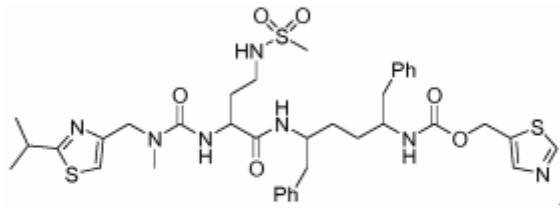
5



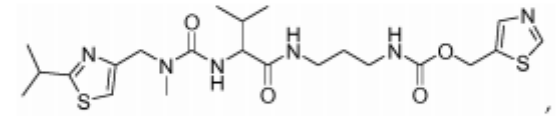
10



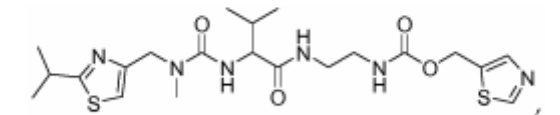
15



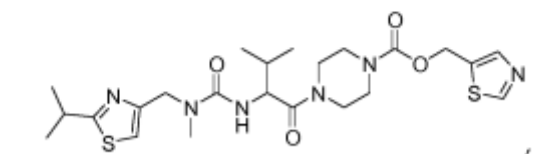
25



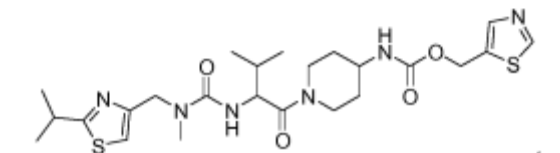
30



35



40



45

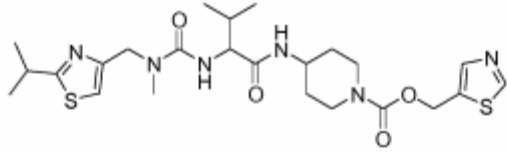
50

55

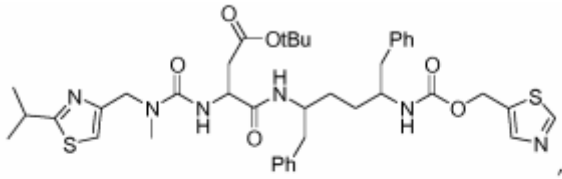
60

65

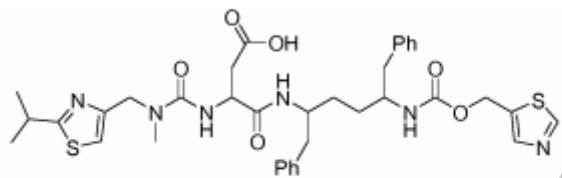
5



10

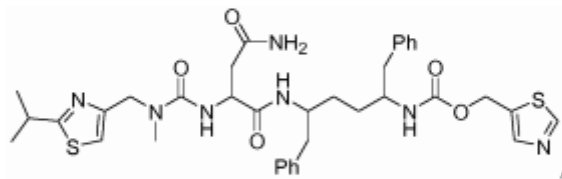


15



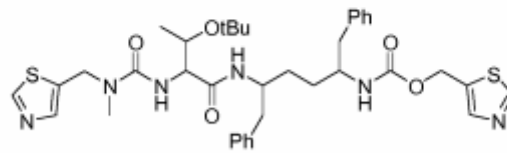
20

25

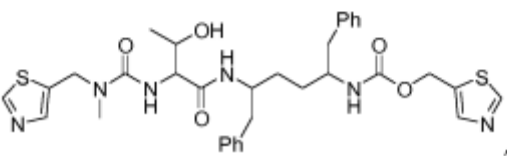


30

35



40



45

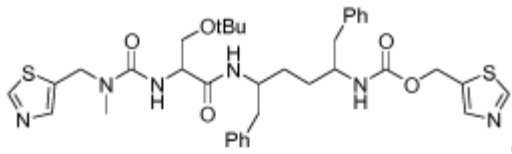
50

55

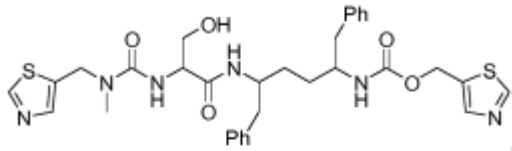
60

65

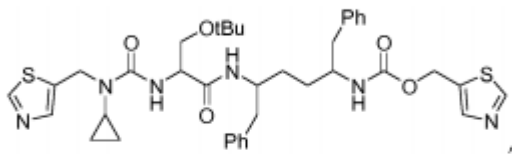
5



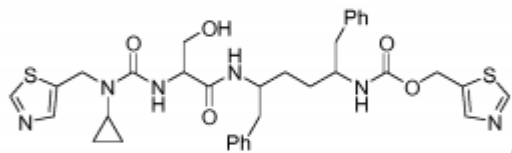
10



15

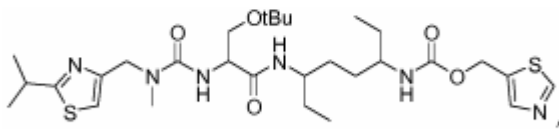


20

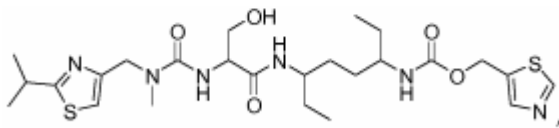


25

30

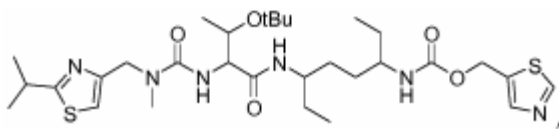


35



40

45



50

55

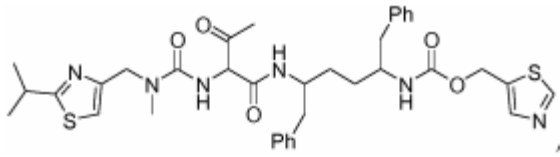
60

65

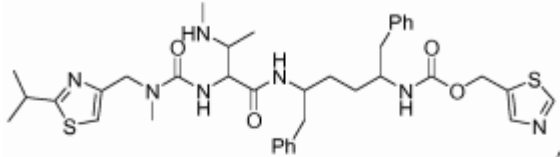




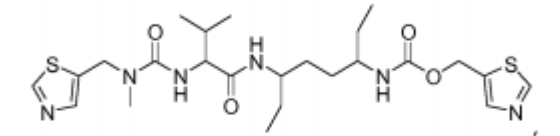
5



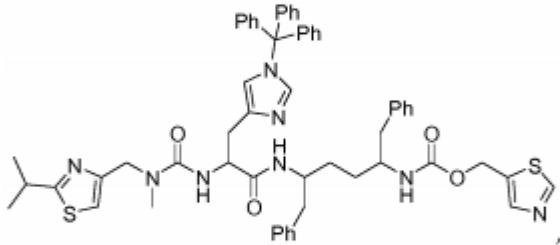
10



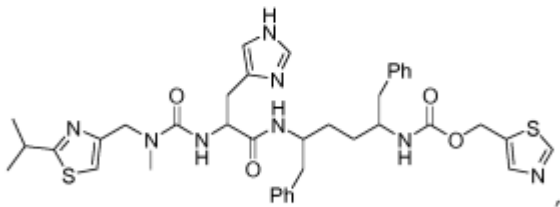
15



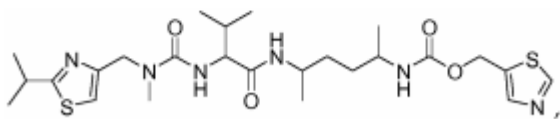
20



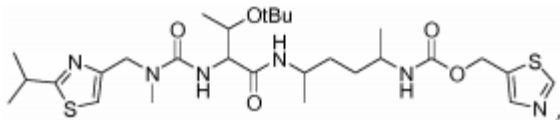
25



35



40



45

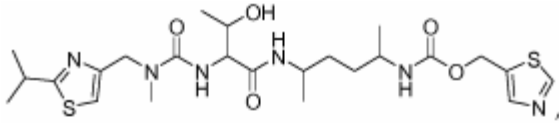
50

55

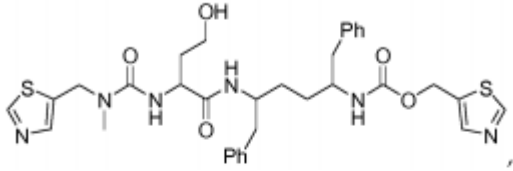
60

65

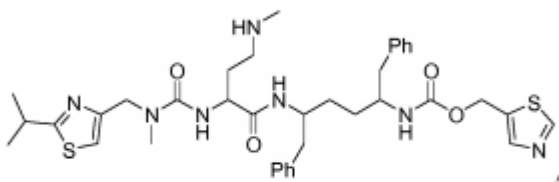
5



10

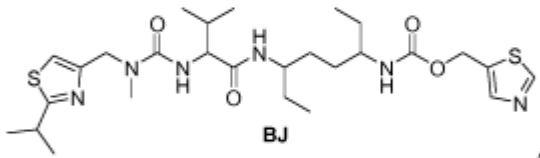


15



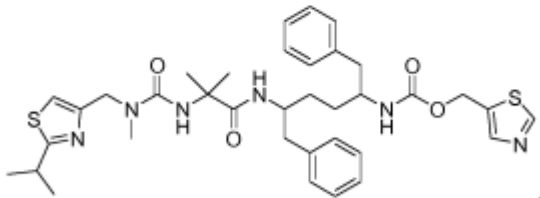
20

25



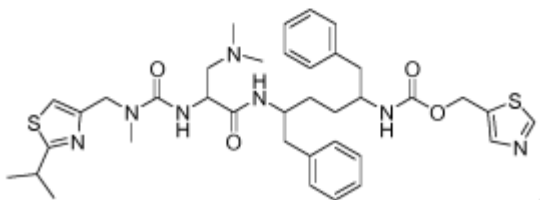
30

35



40

45



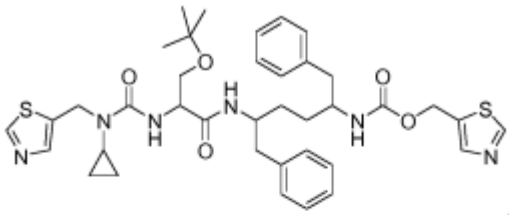
50

55

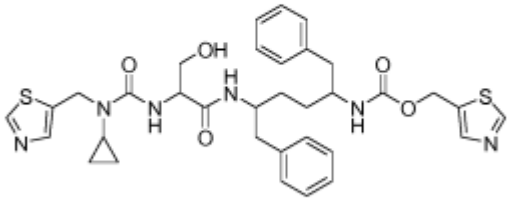
60

65

5

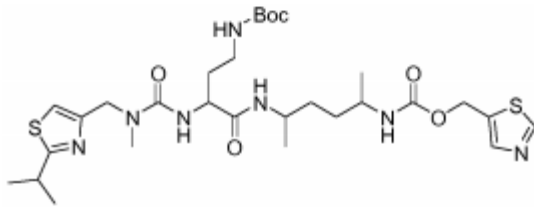


10



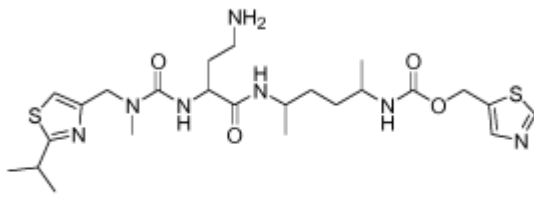
15

20



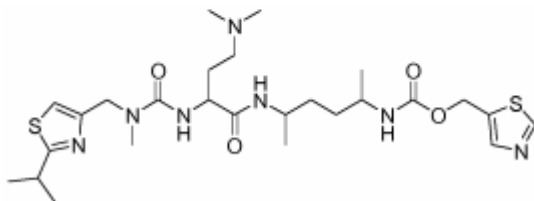
25

30



35

40



45

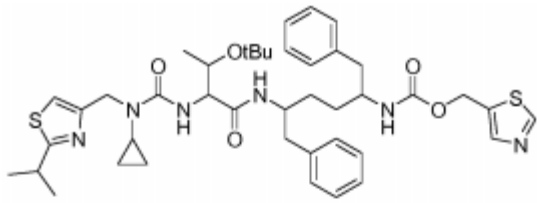
50

55

60

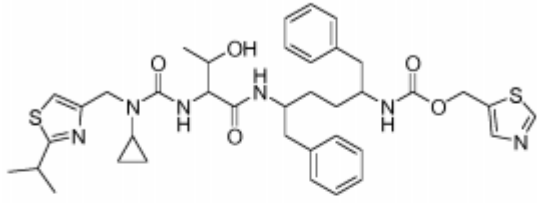
65

5



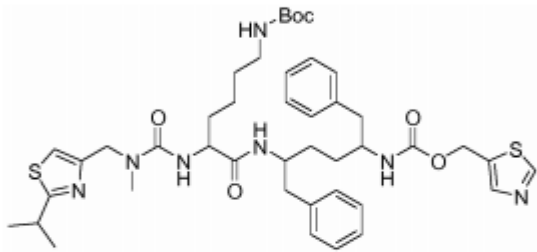
10

15



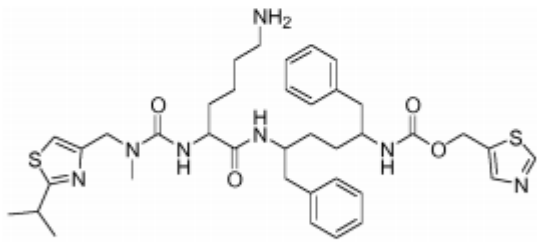
20

25



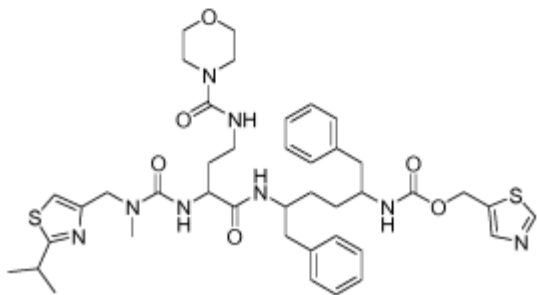
30

35



40

45



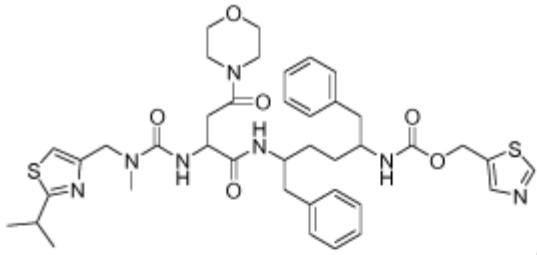
50

55

60

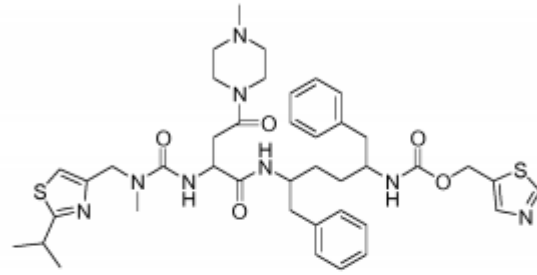
65

5



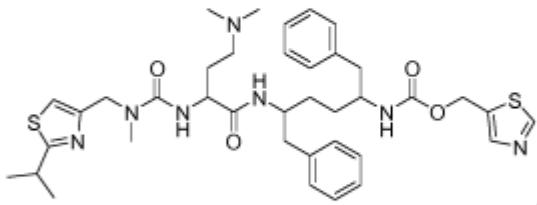
10

15



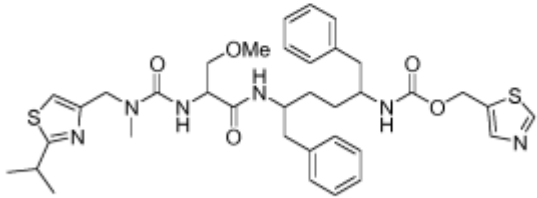
20

25



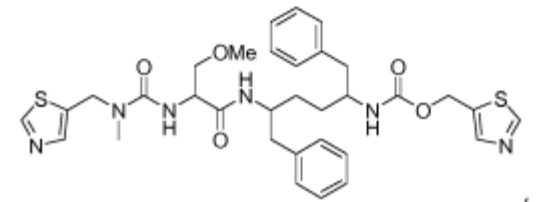
30

35



40

45



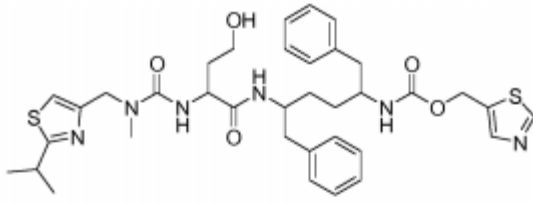
50

55

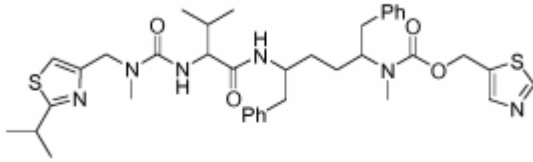
60

65

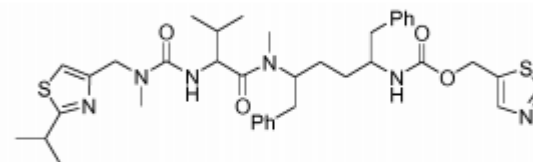
5



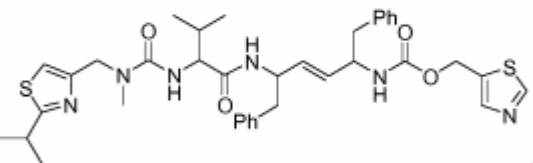
10



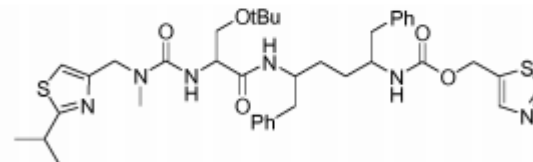
15



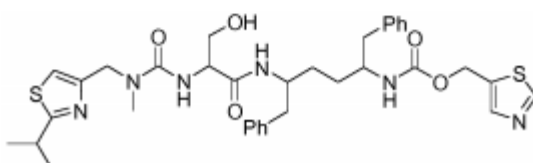
20



25



30



35



40



45

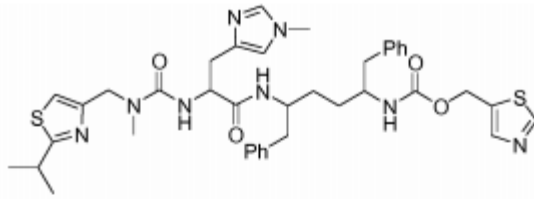
50

55

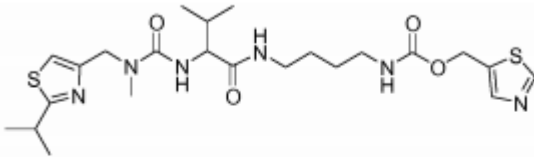
60

65

5

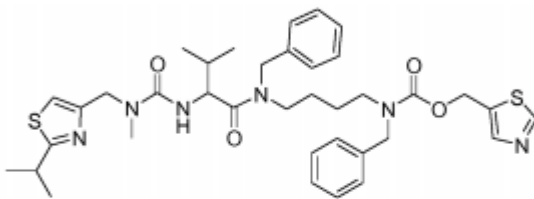


10



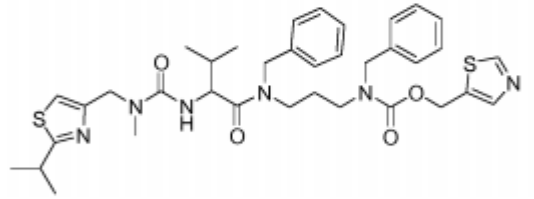
15

20



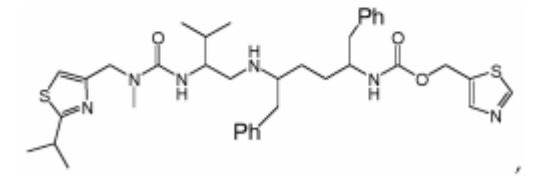
25

30

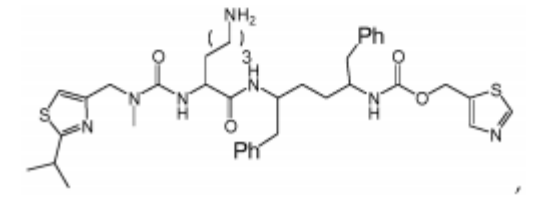


35

40



45



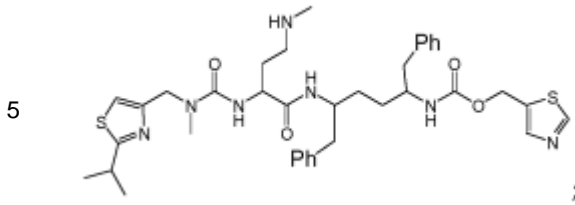
50

55

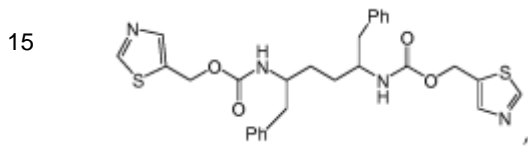
60

65



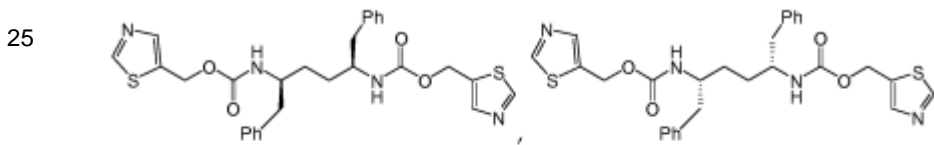


10 incluyendo sus estereoisómeros o mezclas de sus estereoisómeros. Una persona con conocimiento en la industria reconocerá que los estereoisómeros o las mezclas de los estereoisómeros de los compuestos de esta aplicación incluyen a enantiómeros, diaestereómeros, y otros estereoisómeros. Por ejemplo, para:

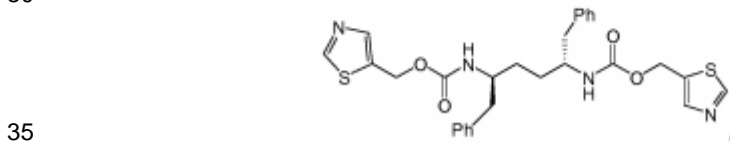


20

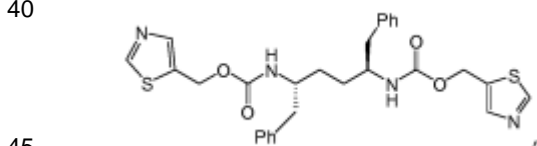
Los estereoisómeros contemplados incluyen a por lo menos:



30

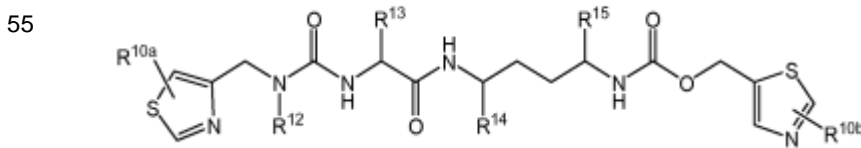


y



50 así como las mezclas de 2 o más de estos estereoisómeros.

**[0071]** En otra implementación, el compuesto del invento, o sus sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, tienen la siguiente estructura IIB:



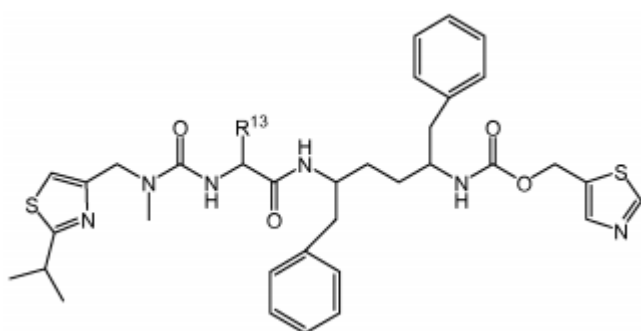
Fórmula IIB

65  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  son cada uno, independientemente, H o  $-C_{1-4}$  alquilo;  $R^{12}$  es H o  $-CH_3$ ;  $R^{13}$  es  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$  o  $-(CH_2)_{1-3}R^2$ ;  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son cada uno, independientemente, H,  $-C_{1-4}$  alquilo o arilalquilo;  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son cada uno, independientemente, H o  $-C_{1-3}$  alquilo;  $R^{19}$

es H, -C<sub>1-4</sub> alquilo o arilalquilo; R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno, independientemente, H, -C<sub>1-3</sub> alquilo, -C(O)R<sup>17</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>; o R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup>, tomados en conjunto con el átomo nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterociclilo no sustituido o sustituido de 5-6 miembros que contienen a 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N y O; R<sup>22</sup> es H, -C<sub>1-3</sub>alquilo, -OR<sup>19</sup> o -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; y R<sup>23</sup> es un anillo heterociclilo no sustituido o sustituido de 5-6 miembros que contiene a 1-2 heteroátomo seleccionados de un grupo que consiste de N y O.

**[0072]** En otra implementación adicional de los compuestos de la fórmula IBB, R<sup>13</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NR<sup>17</sup>C(O)-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-R<sup>23</sup> donde R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> forman a un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N y O o R<sup>23</sup> es un anillo heterociclilo no sustituido o sustituido de 5-6 miembros que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N y O, y un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que se sustituye opcionalmente con un C<sub>1-2</sub> alquilo.

**[0073]** En otra implementación, los compuestos de la fórmula IIB, o sus sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, tienen la siguiente estructura IIC:



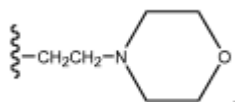
**Fórmula IIC**  
 donde R<sup>13</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NR<sup>17</sup>C(O) NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)R<sup>22</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-R<sup>23</sup>; R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son, independientemente, H o C<sub>1-3</sub> alquilo; R<sup>19</sup> es H, -C<sub>1-4</sub> alquilo o arilalquilo; R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno, independientemente, H, -C<sub>1-3</sub> alquilo, -C(O)R<sup>17</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>; o R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup>, tomados en conjunto con el átomo nitrógeno al cual se adhieren, forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N y O; R<sup>22</sup> es H, -C<sub>1-3</sub>alquilo, -OR<sup>19</sup> o -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; y R<sup>23</sup> es un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N y O.

**[0074]** En otra implementación adicional del compuesto de la fórmula ICC, R<sup>13</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NR<sup>17</sup>C(O)-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-R<sup>23</sup> donde R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N y O o R<sup>23</sup> es un anillo heterociclilo de 5-6 miembros que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados un grupo que consiste de N y O, y el anillo heterociclilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con un C<sub>1-2</sub> alquilo.

**[0075]** En otra implementación adicional del compuesto de la fórmula IIC, R<sup>13</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>. En una implementación particular, R<sup>13</sup> es un grupo C<sub>1-4</sub>alquilen-NH<sub>2</sub>, o un grupo C<sub>1-4</sub>alquilen-N(alquilo)<sub>2</sub>.

**[0076]** En otra implementación adicional del compuesto de la fórmula IIC, R<sup>13</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NR<sup>17</sup>C(O)-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>. En una implementación específica, R<sup>13</sup> es un grupo C<sub>1-4</sub>alquilen-C(O)NH<sub>2</sub> o un grupo C<sub>1-4</sub>alquilen-C(O)N(alquilo)<sub>2</sub>.

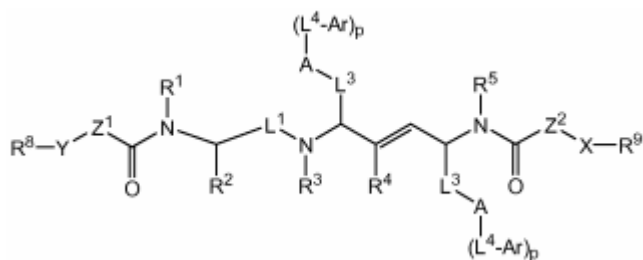
**[0077]** En otra implementación adicional del compuesto de la fórmula IIC, R<sup>13</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub> o



**[0078]** También se presentan a compuestos, o sus sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tienen la siguiente estructura IID:

5

10



15 Fórmula IID

donde,

L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -N(R<sup>7</sup>)-C(O)-, y -O-C(O)-;cada L<sup>3</sup> es, independientemente, un enlace covalente, un alquileno, o un alquileno sustituido;

20

cada L<sup>4</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de un enlace covalente, un alquileno, un alquileno sustituido, -O-, -CH<sup>2</sup>-O-, y -NH-;

cada A se selecciona independientemente de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido.

siempre y cuando que cuando A sea H, p sea 0;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son, cada uno, independientemente, -O- o -N(R<sup>7</sup>)-;

25

Y y X se seleccionan, independientemente, de un grupo que consiste de heterociclilo y heterociclilalquilo;

Cada Ar se selecciona independientemente de un grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, y arilalquilo sustituido;

30

R<sup>2</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, -alquileno-C(O)-OH, -alquileno-C(O)-Oalquilo, -alquileno-C(O)amino, -alquileno-C(O)-alquilo;

35

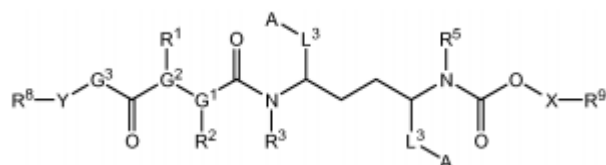
R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido y heteroalquilo;cada R<sup>7</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -CN; y

40

Cada p es, independientemente, 0 o 1.

**[0079]** También se presentan a compuestos, o sus sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tienen la siguiente estructura IV:

45



50

donde,

cada L<sup>3</sup> es, independientemente, un alquileno o un alquileno sustituido;

cada A es, independientemente, un arilo o un arilo sustituido;

X es un heterociclilalquilo;

Y es un heterociclilalquilo o un alquilo;

G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> son, independientemente, CH o N, siempre y cuando G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> sean diferentes;

60

G<sup>3</sup> es -NR<sup>7</sup>- o -O-;R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo y arilalquilo sustituido;R<sup>2</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de alquilo sustituido, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, trialkilsiloxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, -alquileno-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-alquilo, -alquileno-NR<sup>a</sup>-C(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -alquileno-NR<sup>a</sup>-C(=N-R<sup>b</sup>)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -alquileno-C(=N-R<sup>b</sup>)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -alquileno-C(O)-OH, -alquileno-C(O)-Oalquilo, y -alquileno-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>;

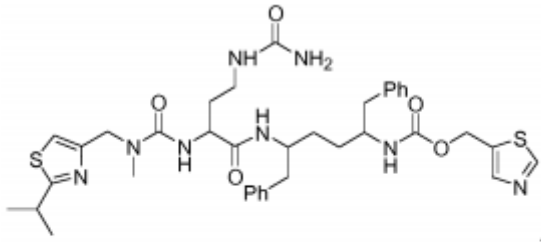
65

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, halógeno y -CN;  
 cada R<sup>a</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo y alquilo sustituido;  
 R<sup>b</sup> se selecciona de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, CN, y -S(O<sub>2</sub>)-alquilo; y  
 cada R<sup>c</sup> se selecciona, independientemente, de un grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo y -S(O<sub>2</sub>)-alquilo.

**[0080]** Los compuestos de la fórmula IV podrían tener las siguientes estructuras:

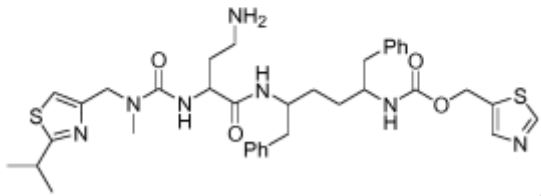
10

15



20

25



30

35

40

45

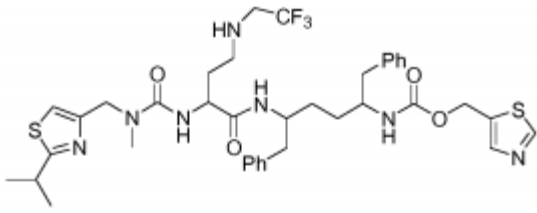
50

55

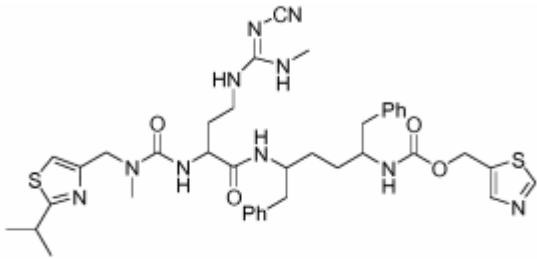
60

65

5

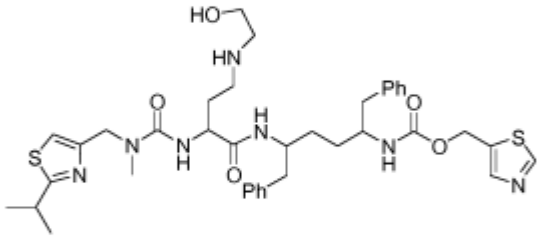


10



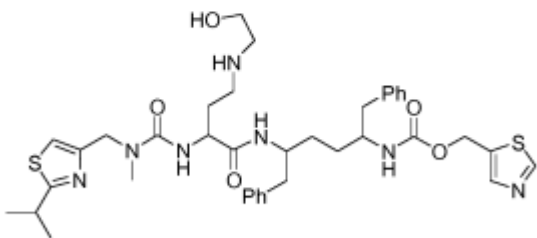
15

20



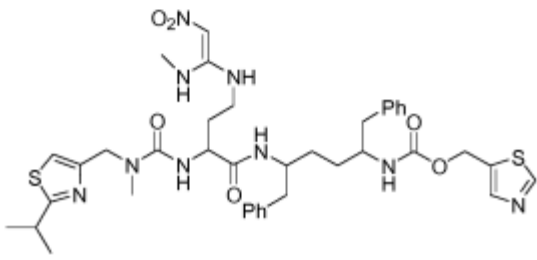
25

30



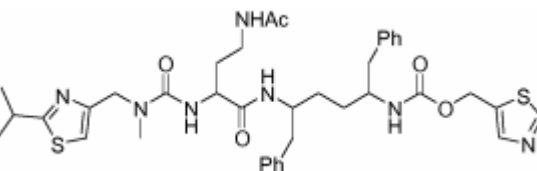
35

40



45

50

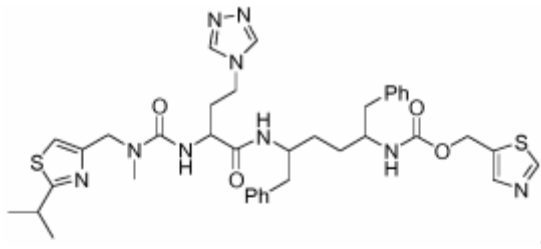


55

60 **[0081]** Los compuestos de la fórmula IV podrían tener las siguientes estructuras:

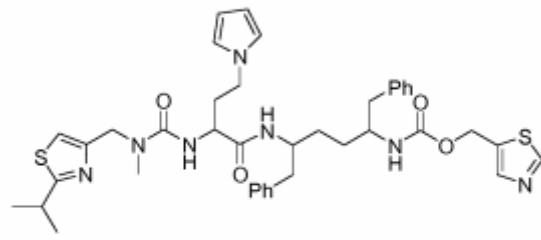
65

5



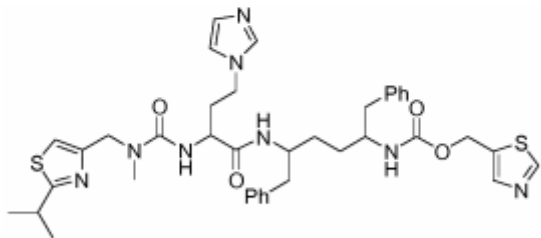
10

15



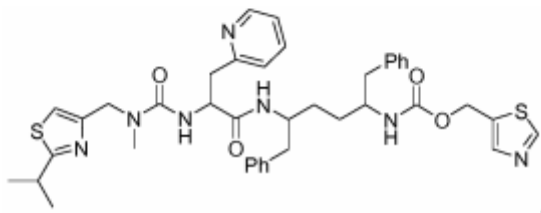
20

25



30

35



40

45

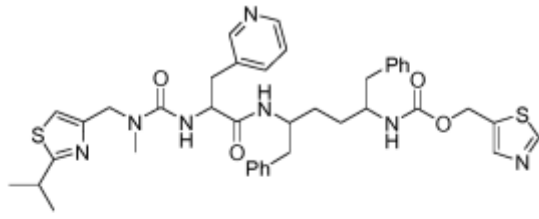
50

55

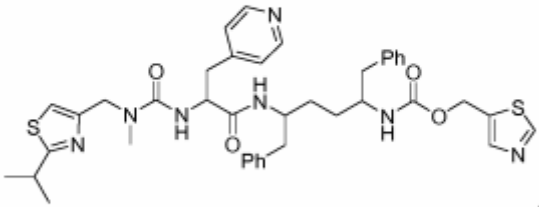
60

65

5

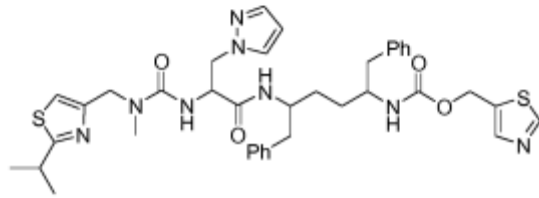


10



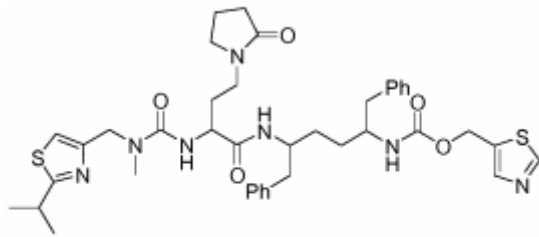
15

20



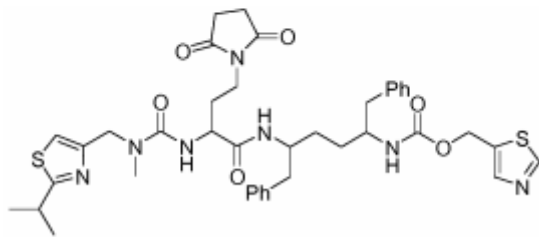
25

30



35

40



45

50

55

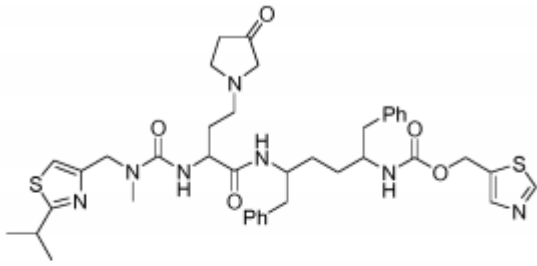
60

65



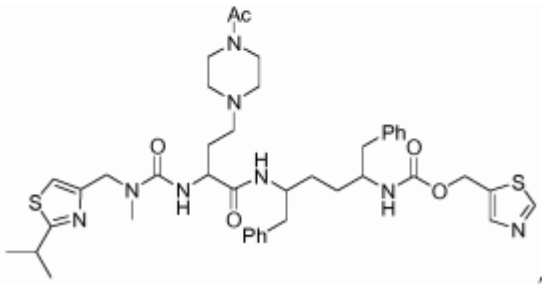


5



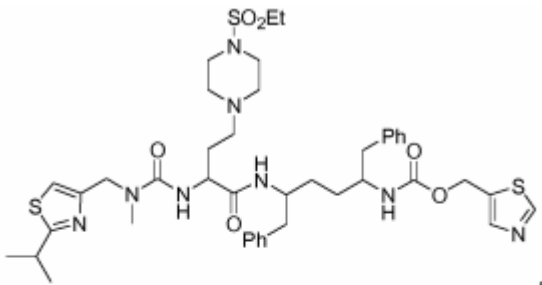
10

15



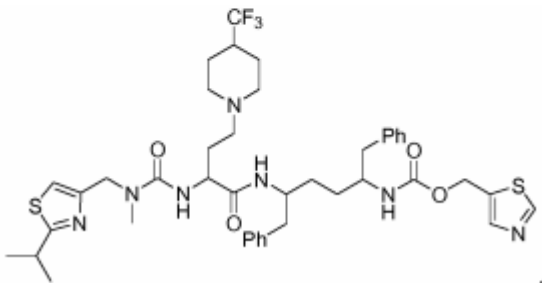
20

25



30

35



40

45

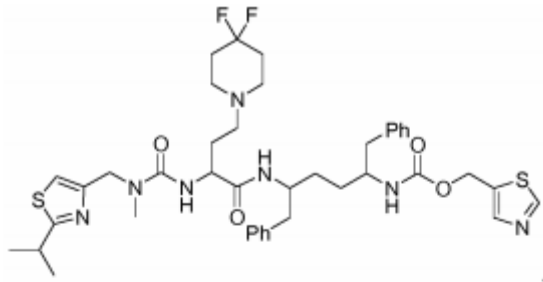
50

55

60

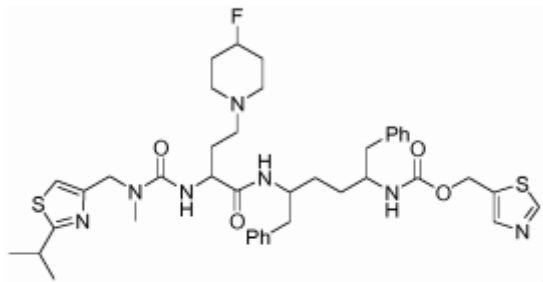
65

5



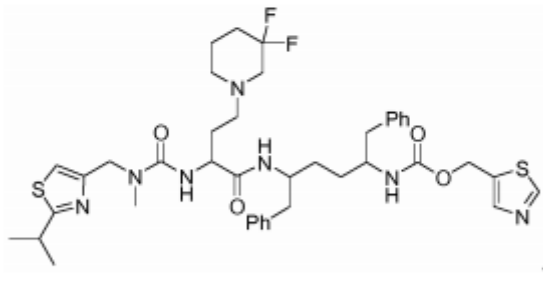
10

15



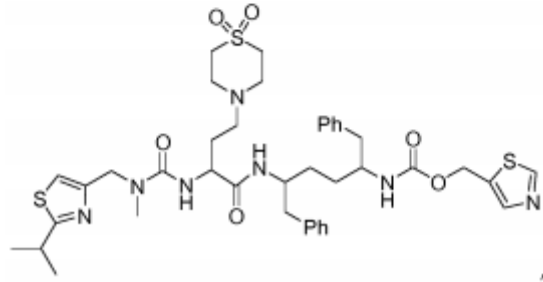
20

25



30

35



40

45

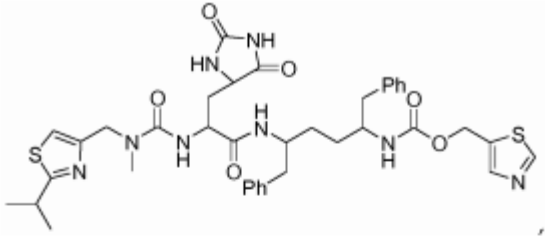
50

55

60

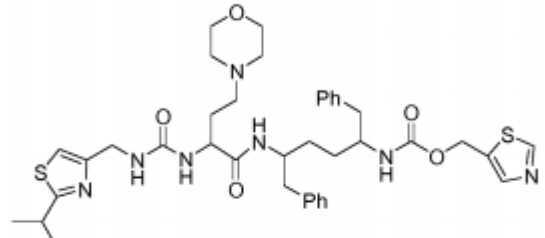
65

5



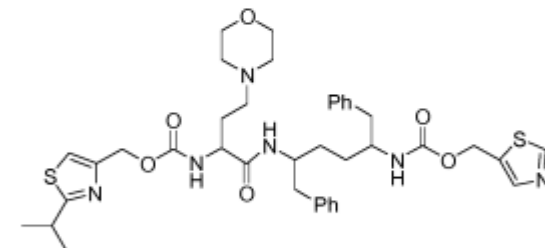
10

15



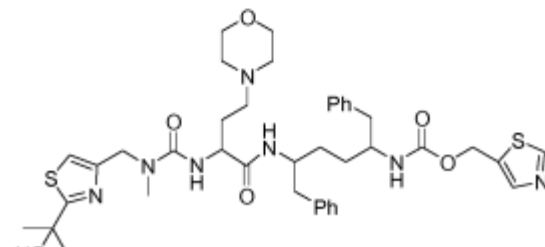
20

25



30

35



40

45

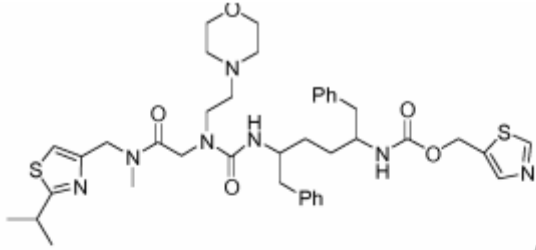
50

55

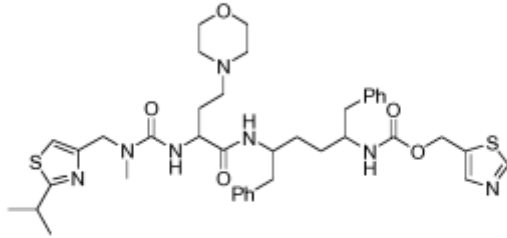
60

65

5

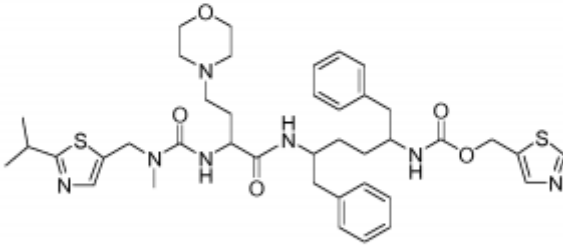


10



15

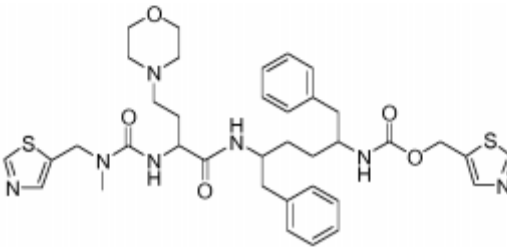
20



25

30

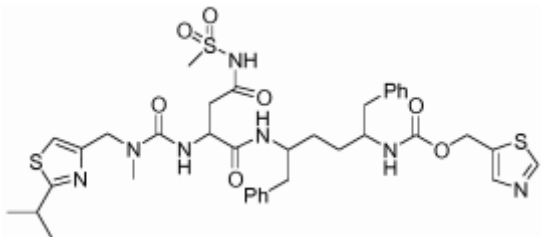
35



40

45 Y

50



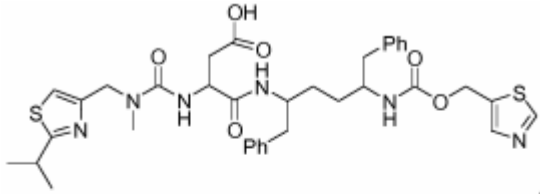
55

60 **[0082]** Los compuestos de la fórmula IV podrían tener las siguientes estructuras:

65

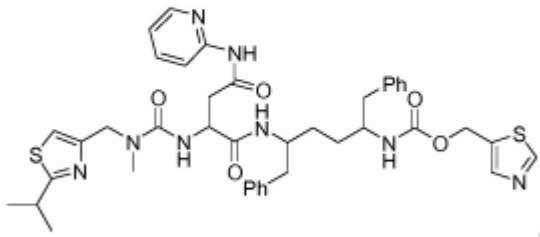
5

10



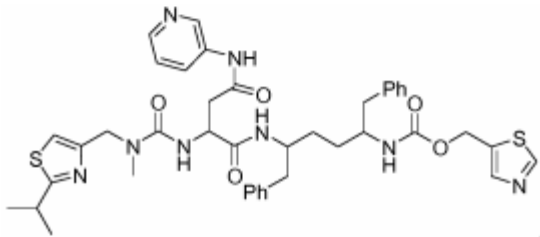
15

20



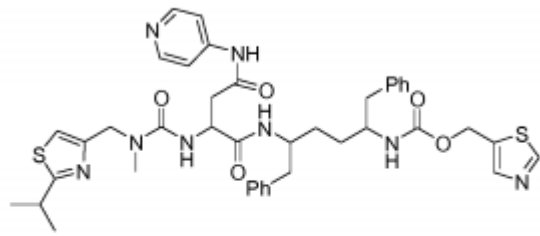
25

30



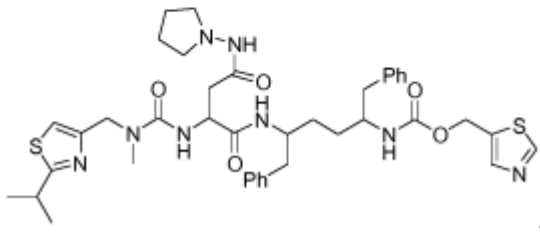
35

40



45

50



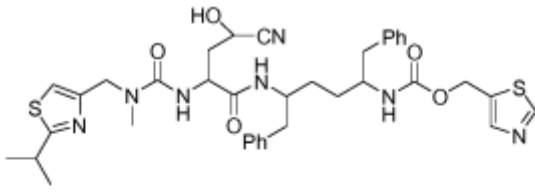
55

[0083] Los compuestos de la fórmula IV podrían tener las siguientes estructuras:

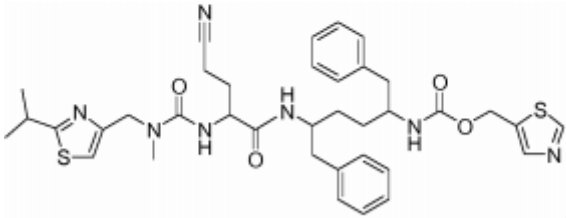
60

65

5

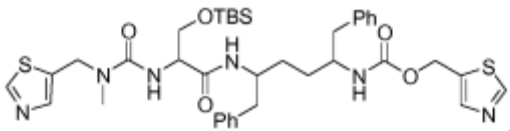


10

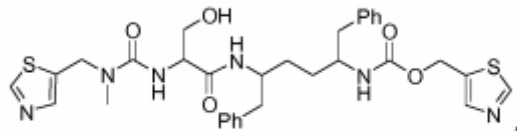


15

20

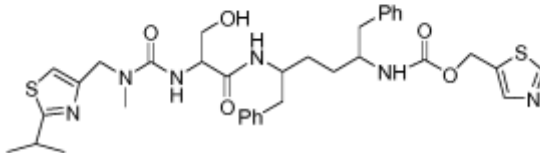


25



30

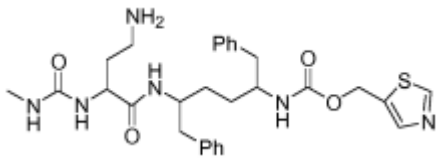
35



40

[0084] Los compuestos de la fórmula IV podrían tener las siguientes estructuras:

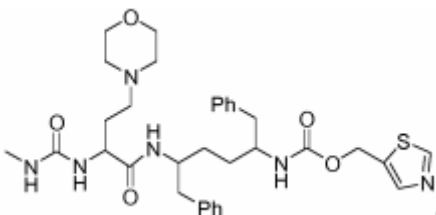
45



50

Y

55



60

65

[0085] En otra implementación adicional, el compuesto de este invento tiene una actividad inhibitoria en contra de P450 a un nivel igual o mejor que la actividad inhibitoria de un compuesto tal como se representa por un IC<sub>50</sub> menor que alrededor de 2000 nM, menor que alrededor de 1500 nM, menor que alrededor de 1000 nM, menor que

alrededor de 900 nM, menor que alrededor de 800 nM, menor que alrededor de 700 nM, menor que alrededor de 650 nM, menor que alrededor de 600 nM, menor que alrededor de 550 nM, menor que alrededor de 500 nM, a menor que alrededor de 400 nM, menor que alrededor de 350 nM, menor que alrededor de 300 nM, menor que alrededor de los 150 nM, menor que alrededor de 200 nM, menor que alrededor de 100 nM, o menor que alrededor de 50 nM.

**[0086]** En otra implementación adicional, el compuesto de este invento tiene una actividad inhibitoria en contra de una enzima de P450, por ejemplo, 3A en un rango representado por IC<sub>50</sub> que varía desde alrededor de 2000 nM a alrededor de 100 nM, desde alrededor de 1000 nM a alrededor de 100 nM, desde alrededor de 900 nM a alrededor de 200 nM, desde alrededor de 800 nM a alrededor de 300 nM, desde alrededor de 700 nM a alrededor de 200 nM, desde alrededor de 600 nM a alrededor de 200 nM, desde alrededor de 500 nM a alrededor de 200 nM, desde alrededor de 700 nM a alrededor de 300 nM, desde alrededor de 600 nM a alrededor de 300 nM, desde alrededor de 700 nM a alrededor de 400 nM, desde alrededor de 600 nM a alrededor de 400 nM, desde alrededor de 400 nM a alrededor de 100 nM, desde alrededor de 300 nM a alrededor de 100 nM, o desde alrededor de 600 nM a alrededor de 150 nM.

**[0087]** En otra implementación adicional, el compuesto de este invento tiene una actividad inhibitoria en contra de P450 a un nivel igual, o mejor que, la actividad inhibitoria de un compuesto tal como lo representa un IC<sub>50</sub> menor que alrededor de 2000 nM, menor que alrededor de 1500 nM, menor que alrededor de 1000 nM, menor que alrededor de 900 nM, menor que alrededor de 800 nM, menor que alrededor de 700 nM, menor que alrededor de 650 nM, menor que alrededor de 600 nM, menor que alrededor de 550 nM, menor que alrededor de 500 nM, menor que alrededor de 400 nM, menor que alrededor de 350 nM, menor que alrededor de 300 nM, menor que alrededor de 250 nM, menor que alrededor de 200 nM, menor que alrededor de 100 nM, menor que alrededor de 50 nM, siempre y cuando que aquel compuesto no muestre actividades sustancialmente biológicas aparte de la actividad de inhibición en contra de P450. Por ejemplo, el compuesto de este invento puede tener una actividad reducida o no significativa de inhibición de proteasas, incluyendo, pero sin limitarse a, un nivel de inhibición de proteasas tal como lo representa un EC<sub>50</sub> de VIH superior que alrededor de 1000 nM, superior que alrededor de 900 nM, superior que alrededor de 800 nM, superior que alrededor de 700 nM, superior que alrededor de 600 nM, superior que alrededor de 500 nM, superior que alrededor de 400 nM, superior que alrededor de 300 nM, superior que alrededor de 200 nM, superior que alrededor de 100 nM, superior que alrededor de 50 nM, superior que alrededor de 40 nM, superior que alrededor de 30 nM, superior que alrededor de 20 nM, superior que alrededor de 10 nM, superior que alrededor de 5 nM, o superior que alrededor de 1 nM.

**[0088]** En otra implementación adicional, el compuesto de este invento tiene una actividad inhibitoria específicamente en contra de uno o más isoenzimas de P450 incluyendo, pero sin limitarse a, a 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, y 3A4, 5, 7, etc.

**[0089]** En otra implementación adicional, el compuesto de este invento tiene una actividad inhibitoria específicamente en contra de una isoenzima P450 que está involucrada en la metabolización de medicamentos anti-virales, por ejemplo, el indinavir, el nelfinavir, el ritonavir, el saquinavir, etc.

**[0090]** En otra implementación adicional, el compuesto de este invento tiene una actividad inhibitoria específicamente en contra de una o más isoenzimas de P450, pero no en contra de las otras. Por ejemplo, el compuesto de este invento puede tener una actividad inhibitoria específicamente en contra de P450 3A, y también podría tener una actividad inhibitoria insustancial o mínima en contra de otras isoenzimas de P450, por ejemplo, P450 2C9.

Formulaciones farmacéuticas

**[0091]** Los compuestos de este invento se formulan con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo a la práctica ordinaria. Tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, vinculadores y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en una forma estéril, y cuando tienen el propósito de administrarse mediante otro método que no sea la administración oral, generalmente, serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente a excipientes tales como aquellos establecidos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Manual de Excipientes Farmacéuticos) (1986). Los excipientes incluyen al ácido ascórbico y a otros antioxidantes, agentes quelantes tales como el EDTA, carbohidratos tales como la dextrina, la hidroxialquilcelulosa, la hidroxialquilmelilcelulosa, el ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía desde alrededor de 3 a alrededor de 11, pero ordinariamente será de alrededor de 7 a 10.

**[0092]** Aunque es posible que los ingredientes activos se administren individualmente podría preferirse el presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones del invento, ya sean para su uso veterinario o para su uso en humanos, contienen a por lo menos un ingrediente activo, por ejemplo, un compuesto de este invento, junto con uno o más portadores aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El portador o portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y de ser fisiológicamente inocuos para su receptor.

- 5 **[0093]** Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración ya mencionadas. Las formulaciones podrían presentarse convencionalmente en formas de dosis unitarias y podrían prepararse mediante cualquiera de los métodos que son bien conocidos en la industria farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran, generalmente, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington) (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Aquellos métodos incluyen el paso de asociar al ingrediente activo con el portador lo cual constituye uno o más ingredientes tipo accesorio. En general, las formulaciones se preparan al asociar uniformemente e íntimamente al ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos divididos finamente o ambos, y entonces, si fuese necesario, dar forma al producto.
- 10 **[0094]** Las formulaciones de este invento que son adecuadas para su administración oral podrían presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o tabletas que contendrían cada una un monto predeterminado del ingrediente activo; tal como en polvo o en gránulos; tal como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o en una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo tan bien podría administrarse como un bolo, un electuario o una pasta.
- 15 **[0095]** Una tableta se elabora mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes tipo accesorios. Las tabletas comprimidas podrían prepararse al comprimir al ingrediente activo en una máquina adecuada en una forma de flujo libre tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclados con un agente enlazador, lubricante, diluyente inerte, conservante, con una gente de superficie activa o con un agente dispersante. Las tabletas moldeadas podrían elaborarse formando en una máquina adecuada a una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas podrían recubrirse o cargarse opcionalmente y se formulan opcionalmente para que faciliten una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.
- 20 **[0096]** Para la administración al ojo o a otro tejido externo, por ejemplo, a la boca y a la piel, las formulaciones se aplican, preferiblemente, en forma de un ungüento o crema tópica que contiene al ingrediente o a los ingredientes activos en un monto de, por ejemplo, 0,075 al 20% masa/masa (incluyendo al ingrediente o a los ingredientes activos en un rango de entre el 0,1% y el 20% en incrementos del 0,1% masa/masa tal como el 0,6% masa/masa, el 0,7% masa/masa, etcétera), preferiblemente del 0,2 al 15% masa/masa y más preferiblemente del 0,5 al 10% masa/masa. Cuando se formula en un ungüento, los ingredientes activos podrían utilizarse ya sea con una base de ungüento parafínico o miscible en agua. Alternamente, los ingredientes activos podrían formularse en una crema en una base tipo crema de aceite en agua.
- 25 **[0097]** Si se desease, la fase acuosa de la base tipo crema podría incluir, por ejemplo, a por lo menos el 30% masa/masa de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene 2 o más grupos de hidroxilos tales como el glicol de propileno, el 1,3-diol de butano, el manitol, el sorbitol, el glicerol y el glicol de polietileno (incluyendo el PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas podrían incluir deseablemente a un compuesto que mejora la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de aquellos mejoradores de penetración térmica incluyen al sulfóxido de dimetilo y sus análogos correspondientes.
- 30 **[0098]** La fase aceitosa de las emulsiones de este invento podría constituirse a partir de ingredientes conocidos en una forma conocida. Aunque la fase podría comprender únicamente al emulsionante (conocido también como un emulgente), incluye, deseablemente también, a una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos. Preferiblemente, el emulsionante hidrofílico se incluye junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizador. También es preferible incluir a un aceite junto con una grasa. Juntos, el emulsionante, o emulsionantes, con o sin el estabilizador o estabilizadores conforman a la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa conforman a la denominada base del ungüento emulsionante que conforma la fase dispersa aceitosa de las formulaciones de cremas.
- 35 **[0099]** Los estabilizadores de emulgentes y de emulsiones adecuados para su uso en la formulación del invento incluyen a Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y sulfato de laurilo de sodio.
- 40 **[0100]** La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en el objetivo de alcanzar las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería, preferiblemente, ser un producto no grasoso, que no manche y que pueda lavarse con una consistencia adecuada para evitar fugas en los tubos o en otros contenedores. Podrían utilizarse ésteres alquilo mono- o dibásicos de cadenas lineales o ramificadas tales como el di-isoadipato, el estearato de isocetilo, el diéster de glicol de propileno de ácidos grasos de coco, el miristato de isopropilo, el oleato de decilo, el palmitato de isopropilo, el estearato de butilo, el palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadenas ramificadas conocida como Crodamol CAP, siendo los últimos 3 los ésteres preferidos. Estos podrían utilizarse individualmente o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternamente, podrían usarse lípidos con puntos de derretimiento altos tales como la parafina suave y/o la parafina líquida blanca u otros aceites minerales.
- 45 **[0101]** Formulaciones farmacéuticas de acuerdo a este invento comprenden a uno o más compuestos del invento junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen al ingrediente activo podrían presentarse en cualquier
- 50
- 55
- 60
- 65



forma que sea adecuada para el método deseado de administración. Cuando se aplica para su uso oral, por ejemplo, podrían prepararse tabletas, pastillas, píldoras, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos que pueden esparcirse, emulsiones, cápsulas duras o suaves, jarabes o elixires. Las composiciones que son para su uso oral podrían prepararse de acuerdo a cualquier método conocido en la industria para la fabricación de composiciones farmacéuticas y aquellas composiciones podrían contener a uno o más agentes incluyendo agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para suministrar una preparación con un buen sabor. Son aceptables tabletas que contienen al ingrediente activo en una mezcla con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que sean adecuadas para la fabricación de tabletas. Éstos excipientes podrían ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como el calcio o el carbonato de sodio, la lactosa, el monohidrato de lactosa, la croscarmelosa sódica, la povidona, el fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y de desintegración, tales como el almidón de maíz, o el ácido alginico; agentes enlazadores, tal como la celulosa, la celulosa microcristalina, el almidón, la gelatina o la acacia; y agentes lubricantes, tal como el estearato de magnesio, el ácido estrábico o el talco. Las tabletas podrían no tener ningún recubrimiento o podrían recubrirse mediante técnicas conocidas incluyendo la micro encapsulación para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, facilitar una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, podría utilizarse un material de retraso de tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o el di estearato deglicerilo individualmente o con una cera.

**[0102]** Formulaciones para su uso oral también podrían presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina suave donde el ingrediente activo se mezcla con agua o en un medio aceitoso, tal como el aceite de nuez, la parafina líquida o el aceite de oliva.

**[0103]** Suspensiones acuosas del invento contienen a materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Aquellos excipientes incluyen a un agente suspensor, tal como la carboximetilcelulosa de sodio, la metil celulosa, la metil celulosa de hidroxipropilo, el alginato de sodio, la polivinilpirrolidona, gomas de tragacanto y gomas de acacia, y agentes de dispersión y de humidificación tales como fosfatidos que ocurren naturalmente (por ejemplo la lecitina), productos de condensación de óxidos de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, el estearato de polioxietileno) productos de la condensación de óxidos de etileno con alcoholes alifáticos de cadenas largas (por ejemplo, el heptadecaetilenooxicetanol), productos de la condensación de óxidos de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y de anhídridos de hexitol (por ejemplo, el monooleato de sorbitano de polioxietileno). La suspensión acuosa también podría contener a uno o más conservantes tales como el etilo o el p-hidroxi-benzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, tal como la sacarosa o la sacarina.

**[0104]** Las suspensiones aceitosas podrían formularse al suspender al ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como el aceite de arachis, el aceite de oliva, el aceite de sésamo o el aceite de coco, o en un aceite mineral tal como la parafina líquida. Las suspensiones orales podrían contener a un agente espesante, tal como la cera estampada, la parafina dura o el alcohol cetílico. Podrían agregarse agentes endulzantes, tales como aquellos mencionados en este documento, y agentes saborizantes para facilitar una preparación oral con un buen sabor. Estas composiciones podrían conservarse mediante la adición de antioxidantes tales como el ácido ascórbico.

**[0105]** Polvos y gránulos del invento que pueden esparcirse adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua facilitan al ingrediente activo en una mezcla con un agente de esparcimiento o de humidificación, un agente suspensor y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes adecuados de esparcimiento o de humidificación y agentes suspensores ya fueron mencionados en partes anteriores de este documento. También podrían incluirse a excipientes adicionales, por ejemplo, agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

**[0106]** Las composiciones farmacéuticas del invento también podrían presentarse en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa podría ser un aceite vegetal, tal como el aceite de oliva o el aceite de arachis, un aceite mineral, tal como la parafina líquida, o una de estas mezclas. Agentes emulsionantes adecuados incluyen a gomas que ocurren naturalmente, tales como la goma de acacia y la goma de tragacanto, fosfátidos que ocurren naturalmente, tales como la lecitina de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y de anhídridos de hexitol, tales como el monooleato de sorbitano, y productos de la condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales, el monooleato de sorbitano de polioxietileno. La emulsión también podría contener a agentes saborizantes y endulzantes. Podrían formularse para jarabes y elixires con agentes endulzantes, tales como el glicerol, el sorbitol o la sacarosa. Aquellas formulaciones también podrían contener a un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

**[0107]** Las composiciones farmacéuticas del invento podrían presentarse en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión podría formularse de acuerdo a técnicas conocidas utilizando aquellos agentes de esparcimiento o de humidificación y aquellos agentes suspensores ya mencionados en este documento. La preparación inyectable estéril también podría ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los portadores y solventes aceptables que

podrían utilizarse se encuentra el agua, la solución de Ringer y soluciones isotónicas de cloruro de sodio. Adicionalmente, podrían utilizarse convencionalmente a aceites fijos estériles como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando podría utilizarse incluyendo a mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, podrían utilizarse similarmente a ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

**[0108]** El monto de ingredientes activos que podrían combinarse con el material portador para producir una forma de una sola dosis variará dependiendo del anfitrión tratado y de la modalidad particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación a lo largo del tiempo que tiene la intención de administrarse oralmente a humanos podría contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo combinado con un monto apropiado y conveniente del material portador que podría variar de entre el 5 al 95% de la composición total (masa: masa). La composición farmacéutica puede prepararse para facilitar montos fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa que tiene el propósito de una infusión intravenosa podría contener desde alrededor de 3 a 500 µg del ingrediente activo por cada milímetro de la solución para que pueda ocurrir una infusión de un volumen adecuado a una tasa de alrededor de 30 ml/hora.

**[0109]** Formulaciones adecuadas para su administración a los ojos incluyen a gotitas de ojos donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente en un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en aquellas formulaciones con una concentración del 0,5 al 20%, más convenientemente del 0,5 al 10% y particularmente alrededor del 1,5% masa/masa.

**[0110]** Formulaciones adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen a pastillas que contienen al ingrediente activo con un sabor, usualmente por medio de la sacarosa y de la acacia o del tragacanto; pastillas que contienen al ingrediente activo en una forma inerte tal como la gelatina y la glicerina, o la sacarosa y la acacia; y enjuagues bucales que contienen al ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

**[0111]** Formulaciones para su administración rectal podrían estar presentes en forma de supositorios con una base adecuada que contiene, por ejemplo, mantequilla de coco o un salicilato.

**[0112]** Formulaciones adecuadas para su administración intra - pulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el rango de 0,1 a 500 µm (incluyendo a tamaños de partículas en un rango de entre 0,1 y 500 µm en incrementos tales como de 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, etcétera), que se administran mediante una inhalación rápida a través del pase nasal o mediante inhalación a través de la boca para alcanzar a los sacos alveolares. Formulaciones adecuadas incluyen a soluciones acuosas y aceitosas del ingrediente activo. Formulaciones adecuadas para su administración por medio de aerosol o de polvo seco podrían prepararse de acuerdo a métodos convencionales y podrían administrarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados en el tratamiento o en la profilaxis de infecciones tal como se describe en este documento.

**[0113]** Formulaciones adecuadas para su administración vaginal podrían presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aerosol que contienen también a ingredientes activos tales como portadores que son bien conocidos en la industria por su idoneidad.

**[0114]** Formulaciones adecuadas para su administración parenteral incluyen a soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que podrían contener a antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que faciliten al isotónico de formulación con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que podrían incluir a agentes suspensores y a agentes espesantes.

**[0115]** Las formulaciones se presentan en contenedores de dosis individuales o de varias dosis, por ejemplo, ampollas y matraces sellados, y podrían almacenarse en una condición congelada-seca (liofilizada) que requiere únicamente la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua para su inyección, inmediatamente antes de su uso. Soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles de los tipos descritos previamente. Las formulaciones preferidas de dosis unitarias son aquellas que contienen dosis diarias o sub-dosis diarias unitarias, tal como se menciona anteriormente, o una de sus fracciones apropiadas, del ingrediente activo.

**[0116]** Debe quedar claro que, adicionalmente a los ingredientes facilitados por este invento, las formulaciones de este invento podrían incluir a otros agentes convencionales en la industria relacionados al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para su administración oral podrían incluir a agentes saborizantes.

**[0117]** El invento también presenta composiciones veterinarias que comprenden a por lo menos un ingrediente activo, por ejemplo, un compuesto de este invento junto con un portador veterinario.

**[00118]** Los portadores veterinarios son materiales útiles que tienen el propósito de administrar a la composición y podrían ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son inertes o aceptables en la industria veterinaria y que son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias podrían administrarse oralmente,

parenteralmente o mediante cualquier otra ruta deseada.

**[0119]** Los compuestos del invento también pueden formularse para facilitar una liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. Asimismo, el invento también presenta composiciones que comprenden a uno o más compuestos del invento formulados para una liberación sostenida o controlada.

**[0120]** La dosis efectiva de un ingrediente activo depende de, por lo menos, la naturaleza de la condición que se esté tratando, la toxicidad, si es que el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más pequeñas) o en contra de una enfermedad o condición activa, el método de administración, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el trabajador clínico utilizando estudios convencionales de dosificación. La dosis efectiva podría variar entre alrededor de 0,0001 a alrededor de 100 mg/kilogramo de masa corporal por día. Comúnmente, desde alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kilogramo de masa corporal por día. Más comúnmente, desde alrededor de 0,05 a alrededor de 0,5 mg/kilogramo de masa corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria posible para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de masa corporal variará entre 1 mg y 1000 mg, o entre 5 mg y 500 mg, pudiendo tener la forma de una sola dosis o de varias dosis.

**[0121]** En otra implementación adicional, esta aplicación presenta a composiciones farmacéuticas que tienen al compuesto de este invento, o a una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0122]** En otra implementación, esta aplicación presenta composiciones farmacéuticas que comprenden a un compuesto de este invento, o una de sus sales, sulfatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con por lo menos un agente terapéutico adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0123]** De acuerdo a este invento, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se use en combinación con el compuesto de este invento. Por ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento podría ser cualquier agente que pueda ser alcanzable por un metabolismo oxidante por de las enzimas del citocromo P450, especialmente la monooxigenasa del citocromo P450, por ejemplo, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

**[0124]** En otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento podría ser cualquier agente anti-viral, por ejemplo, un anti-VIH, un anti-HCV, etcétera, cualquier agente antibacteriano, cualquier agente fungicida, inmuno-moduladores, por ejemplo, inmunosupresores, agentes anti-neoplásicos, agentes quimioterapéuticos, agentes útiles para el tratamiento de condiciones cardiovasculares, condiciones neurológicas, etcétera.

**[0125]** En otro ejemplo adicional, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento podría ser cualquier inhibidor de bombas de protones, agentes antiepilépticos, NSAID, agentes hipoglucémicos orales, la angiotensina II, sulfonilureas, bloqueadores beta, antidepresivos, agentes antipsicóticos, o agentes anestésicos, o una de sus combinaciones.

**[0126]** En otro ejemplo adicional, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento podría ser cualquiera de 1) antibióticos de macrólidos, por ejemplo, la claritromicina, la eritromicina, la telitromicina, 2) antiarrítmicos, por ejemplo la quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, *por ejemplo, el* alprazolam, el diazepam=>30H, el midazolam, el triazolam, 4) moduladores inmunológicos, *por ejemplo, la* ciclosporina, el tacrolimus (FK506), 5) antivirales del VIH, *por ejemplo, el* indinavir, el nelfinavir, el ritonavir, el saquinavir, 6) agentes procinéticos, *por ejemplo, la* cisaprida, 7) agentes antihistamínicos, *por ejemplo, el* astemizol, la clorfeniramina, la terfenidina, 8) bloqueadores del canal del calcio, *por ejemplo, la* amlodipina, el diltiazem, la felodipina, la lercanidipina, la nifedipina, la nisoldipina, la nitrendipina, el verapamil, 9) inhibidores de la reductasa HMG CoA, *por ejemplo, la* atorvastatina, la cerivastatina, la lovastatina, la simvastatina, o 10) esteroides 6beta-OH, *por ejemplo, el* estradiol, la hidrocortisona, la progesterona, la testosterona.

**[0127]** En otro ejemplo adicional, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de este invento puede ser cualquier alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, codeína-N-demetilación, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecán, LAAM, lidocaina, metadona, nateglinida, ondansetron, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, o zolpidem o una de sus combinaciones.

**[0128]** En una implementación, esta aplicación presenta a composiciones farmacéuticas que contienen a un compuesto de este invento, o a una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado de un grupo que consiste de compuestos inhibidores de proteasas del VIH, inhibidores no-nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH,

inhibidores nucleótidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores de integrasas del VIH, inhibidores no-nucleósidos del HCV, inhibidores del CCR5, y sus combinaciones, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 **[0129]** En otra implementación, esta aplicación presenta a composiciones farmacéuticas que comprenden a un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado de un grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-10 450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-15 961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirena), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabine, alovodina, MIV-20 210, Racivir (6-FTC), D-d4FC, fosfasida, tidoxil de fozivudina, apricitibina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y tidoxil de fosalvudina (conocida anteriormente como HDP 99.0003), tenofovir fumarato de disoproxil, dipivoxil de adefovir, GS-9131, curcumina, derivados de curcumina, ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, el ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5- dicafeoilquinico, el ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, el éster de fenetilo del ácido caféico, derivados del éster de fenetilo del ácido caféico, tirfostina, derivados de la tirfostina, la quercetina, derivados de la quercetina, 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-25 1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, inmunitina, derivados del bencimidazol, derivados de la benzo-1,2,4-tiadiacina, derivados de la fenilalanin, 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)sulfonyl)(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-metil-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-10301 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 **[0130]** En otra implementación adicional, este invento presenta composiciones farmacéuticas que contienen a un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con 2 o 3 agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, se combina con 2 o 3 agentes terapéuticos adicionales seleccionados de las clases de inhibidores de proteasas del VIH, inhibidores no-nucleósidos de transcriptasas en reversas del VIH, inhibidores nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de transcriptasas en reversa del VIH, e inhibidores de integrasas del VIH. Los 2 o 3 agentes terapéuticos adicionales podrían ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de los agentes terapéuticos, o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. Los compuestos de este invento en aquellas combinaciones ternarias o 35 cuaternarias podrían incluir a cualquiera de los compuestos de la fórmula I aquí presentados, por ejemplo, un compuesto de la fórmula IIA-D o de la fórmula IV. En una implementación específica, las composiciones farmacéuticas de este invento comprenden a un compuesto de la fórmula IV, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables combinados con 2 o 3 agentes terapéuticos adicionales seleccionados de las clases de inhibidores de proteasa es del VIH, inhibidores no-nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de transcriptasas en reversa del VIH, e inhibidores de integrasas del VIH. En una implementación todavía más específica, la composición farmacéutica de este invento comprende al ejemplo P, S o X, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con 2 o 3 agentes terapéuticos adicionales seleccionados de clases de inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de proteasas en reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de proteasas en reversa del VIH, e inhibidores de integrasas del VIH. Por ejemplo, aquellas combinaciones podrían tener al ejemplo P, S o X, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables en combinación con 2 o 3 agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un grupo que consiste de fumarato de disoproxil de tenofovir, GS-9131, emtricitabina, elvitegravir, efavrenz, atazanavir, darunavir, raltegravir, y rilpivirina (o una de sus sales, solvatos y/o ésteres 55 farmacéuticamente aceptables).

**[0131]** Implementaciones específicas de combinaciones ternarias comprenden al ejemplo P/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131, al ejemplo P/ fumarato de disoproxil de tenofovir /emtricitabina, al ejemplo P/ fumarato de disoproxil de tenofovir /elvitegravir, al ejemplo P/ fumarato de disoproxil de tenofovir /efavrenz, al ejemplo P/fumarato de disoproxil de tenofovir/atazanavir, al ejemplo P/fumarato de disoproxil de tenofovir/darunavir, al ejemplo P/fumarato de disoproxil de tenofovir/raltegravir, al ejemplo P/fumarato de disoproxil de tenofovir/rilpivirina, al ejemplo P/GS-9131/emtricitabina, al ejemplo P/GS-9131/elvitegravir, al ejemplo P/GS-9131/efavrenz, al ejemplo P/GS-9131/atazanavir, al ejemplo P/GS-9131/darunavir, al ejemplo P/GS-9131/raltegravir, al ejemplo P/GS-9131/rilpivirina, al ejemplo P/emtricitabina/elvitegravir, al ejemplo P/emtricitabina/efavrenz, al ejemplo P/emtricitabina/atazanavir, al ejemplo P/emtricitabina/darunavir, al ejemplo P/emtricitabina/raltegravir, al ejemplo P/emtricitabine/rilpivirina, al ejemplo P/elvitegravir/efavrenz, al ejemplo P/elvitegravir/atazanavir, al ejemplo

**P/elvitegravir/darunavir**, al ejemplo **P/elvitegravir/raltegravir**, al ejemplo **P/elvitegravir/rilpivirina**, al ejemplo **P/efavrenz/atazanavir**, al ejemplo **P/efavrenz/darunavir**, al ejemplo **P/efavrenz/raltegravir**, al ejemplo **P/efavrenz/rilpivirina**, al ejemplo **P/atazanavir/darunavir**, al ejemplo **P/atazanavir/raltegravir**, al ejemplo **P/atazanavir/rilpivirina**, al ejemplo **P/darunavir/raltegravir**, al ejemplo **P/darunavir/rilpivirina**, al ejemplo **P/raltegravir/rilpivirina**, al ejemplo **S/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131**, al ejemplo **S/tenofovir/fumarato de disoproxil/emtricitabina**, al ejemplo **S/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir**, al ejemplo **S/fumarato de disoproxil de tenofovir/efavrenz**, al ejemplo **S/fumarato de disoproxil de tenofovir/atazanavir**, al ejemplo **S/fumarato de disoproxil de tenofovir/darunavir**, al ejemplo **S/fumarato de disoproxil de tenofovir/raltegravir**, al ejemplo **S/fumarato de disoproxil de tenofovir/rilpivirina**, al ejemplo **S/GS-9131/emtricitabina**, al ejemplo **S/GS-9131/elvitegravir**, al ejemplo **S/GS-9131/efavrenz**, al ejemplo **S/GS-9131/atazanavir**, al ejemplo **S/GS-9131/darunavir**, al ejemplo **S/GS-9131/raltegravir**, al ejemplo **S/GS-9131/rilpivirina**, al ejemplo **S/emtricitabina/elvitegravir**, al ejemplo **S/emtricitabina/efavrenz**, al ejemplo **S/emtricitabina/atazanavir**, al ejemplo **S/emtricitabina/darunavir**, al ejemplo **S/emtricitabina/raltegravir**, al ejemplo **S/emtricitabina/rilpivirina**, al ejemplo **S/elvitegravir/efavrenz**, al ejemplo **S/elvitegravir/atazanavir**, al ejemplo **S/elvitegravir/darunavir**, al ejemplo **S/elvitegravir/raltegravir**, al ejemplo **S/elvitegravir/rilpivirina**, al ejemplo **S/efavrenz/atazanavir**, al ejemplo **S/efavrenz/darunavir**, al ejemplo **S/efavrenz/raltegravir**, al ejemplo **S/efavrenz/rilpivirina**, al ejemplo **S/atazanavir/darunavir**, al ejemplo **S/atazanavir/raltegravir**, al ejemplo **S/atazanavir/rilpivirina**, al ejemplo **S/darunavir/raltegravir**, al ejemplo **S/darunavir/rilpivirina**, al ejemplo **S/raltegravir/rilpivirina**, al ejemplo **X/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131**, al ejemplo **X/fumarato de disoproxil de tenofovir/emtricitabina**, al ejemplo **X/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir**, al ejemplo **X/fumarato de disoproxil de tenofovir/efavrenz**, al ejemplo **X/fumarato de disoproxil de tenofovir/atazanavir**, al ejemplo **X/fumarato de disoproxil de tenofovir/raltegravir**, al ejemplo **X/fumarato de disoproxil de tenofovir/rilpivirina**, al ejemplo **X/GS-9131/emtricitabina**, al ejemplo **X/GS-9131/elvitegravir**, al ejemplo **X/GS-9131/efavrenz**, al ejemplo **X/GS-9131/atazanavir**, al ejemplo **X/GS-9131/darunavir**, al ejemplo **X/GS-9131/raltegravir**, al ejemplo **X/GS-9131/rilpivirina**, al ejemplo **X/emtricitabina/elvitegravir**, al ejemplo **X/emtricitabina/efavrenz**, al ejemplo **X/emtricitabina/atazanavir**, al ejemplo **X/emtricitabina/darunavir**, al ejemplo **X/emtricitabina/raltegravir**, al ejemplo **X/emtricitabina/rilpivirina**, al ejemplo **X/elvitegravir/efavrenz**, al ejemplo **X/elvitegravir/atazanavir**, al ejemplo **X/elvitegravir/darunavir**, al ejemplo **X/elvitegravir/raltegravir**, al ejemplo **X/elvitegravir/rilpivirina**, al ejemplo **X/efavrenz/atazanavir**, al ejemplo **X/efavrenz/darunavir**, al ejemplo **X/efavrenz/raltegravir**, al ejemplo **X/efavrenz/rilpivirina**, al ejemplo **X/atazanavir/darunavir**, al ejemplo **X/atazanavir/raltegravir**, al ejemplo **X/atazanavir/rilpivirina**, al ejemplo **X/darunavir/raltegravir**, al ejemplo **X/darunavir/rilpivirina**, y al ejemplo **X/raltegravir/rilpivirina** (incluyendo sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos ya mencionados).

**[0132]** Implementaciones específicas de combinaciones cuaternarias comprenden, por ejemplo, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131/emtricitabina**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131/elvitegravir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131/efavrenz**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131/atazanavir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131/darunavir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131/raltegravir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/GS-9131/rilpivirina**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/emtricitabina/elvitegravir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/emtricitabina/efavrenz**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/emtricitabina/atazanavir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/emtricitabina/darunavir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/emtricitabina/raltegravir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/emtricitabina/rilpivirina**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir/efavrenz**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir/atazanavir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir/darunavir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir/raltegravir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir/rilpivirina**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/efavrenz/atazanavir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/efavrenz/darunavir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/efavrenz/rilpivirina**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/atazanavir/darunavir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/atazanavir/raltegravir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/atazanavir/rilpivirina**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/darunavir/raltegravir**, al ejemplo **P/fumarato de disoproxil de tenofovir/darunavir/rilpivirina**, al ejemplo **P/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir**, al ejemplo **P/GS-9131/emtricitabina/efavrenz**, al ejemplo **P/GS-9131/emtricitabina/atazanavir**, al ejemplo **P/GS-9131/emtricitabina/darunavir**, al ejemplo **P/GS-9131/emtricitabina/raltegravir**, al ejemplo **P/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina**, al ejemplo **P/GS-9131/elvitegravir/efavrenz**, al ejemplo **P/GS-9131/elvitegravir/atazanavir**, al ejemplo **P/GS-9131/elvitegravir/darunavir**, al ejemplo **P/GS-9131/elvitegravir/raltegravir**, al ejemplo **P/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina**, al ejemplo **P/GS-9131/efavrenz/atazanavir**, al ejemplo **P/GS-9131/efavrenz/darunavir**, al ejemplo **P/GS-9131/efavrenz/raltegravir**, al ejemplo **P/GS-9131/efavrenz/rilpivirina**, al ejemplo **P/GS-9131/atazanavir/darunavir**, al ejemplo **P/GS-9131/atazanavir/raltegravir**, al ejemplo **P/GS-9131/atazanavir/rilpivirina**, al ejemplo **P/GS-9131/darunavir/raltegravir**, al ejemplo **P/GS-9131/darunavir/rilpivirina**, al ejemplo **P/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz**, al ejemplo **P/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir**, al ejemplo **P/emtricitabina/elvitegravir/darunavir**, al ejemplo **P/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir**, al ejemplo **P/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina**, al ejemplo **P/emtricitabina/efavrenz/atazanavir**, al ejemplo



tenofovir/emtricitabina/darunavir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/emtricitabina/raltegravir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/emtricitabina/rilpivirina, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/efavirenz, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir/atazanavir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir/darunavir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir/raltegravir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/elvitegravir/rilpivirina, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/efavirenz/atazanavir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/efavirenz/raltegravir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/efavirenz/rilpivirina, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/atazanavir/darunavir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/atazanavir/raltegravir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/atazanavir/rilpivirina, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/darunavir/raltegravir, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/darunavir/rilpivirina, al ejemplo X/fumarato de disoproxil de tenofovir/raltegravir/rilpivirina, al ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir, al ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/efavirenz, al ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, al ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/darunavir, al ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, al ejemplo X/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, al ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/efavirenz, al ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, al ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/darunavir, al ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, al ejemplo X/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, al ejemplo X/GS-9131/efavirenz/atazanavir, al ejemplo X/GS-9131/efavirenz/darunavir, al ejemplo X/GS-9131/efavirenz/raltegravir, al ejemplo X/GS-9131/efavirenz/rilpivirina, al ejemplo X/GS-9131/atazanavir/darunavir, al ejemplo X/GS-9131/atazanavir/raltegravir, al ejemplo X/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, al ejemplo X/GS-9131/darunavir/raltegravir, al ejemplo X/GS-9131/darunavir/rilpivirina, al ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/efavirenz, al ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, al ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, al ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, al ejemplo X/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, al ejemplo X/emtricitabina/efavirenz/atazanavir, al ejemplo X/emtricitabina/efavirenz/darunavir, al ejemplo X/emtricitabina/efavirenz/raltegravir, al ejemplo X/emtricitabina/efavirenz/rilpivirina, al ejemplo X/emtricitabina/atazanavir/darunavir, al ejemplo X/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, al ejemplo X/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, al ejemplo X/emtricitabina/darunavir/raltegravir, al ejemplo X/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, al ejemplo X/elvitegravir/efavirenz/atazanavir, al ejemplo X/elvitegravir/efavirenz/darunavir, al ejemplo X/elvitegravir/efavirenz/raltegravir, al ejemplo X/elvitegravir/efavirenz/rilpivirina, al ejemplo X/elvitegravir/atazanavir/darunavir, al ejemplo X/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, al ejemplo X/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, al ejemplo X/elvitegravir/darunavir/raltegravir, al ejemplo X/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, al ejemplo X/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, al ejemplo X/efavirenz/atazanavir/darunavir, al ejemplo X/efavirenz/atazanavir/raltegravir, al ejemplo X/efavirenz/atazanavir/rilpivirina, al ejemplo X/efavirenz/darunavir/raltegravir, al ejemplo X/efavirenz/darunavir/rilpivirina, al ejemplo X/efavirenz/raltegravir/rilpivirina, al ejemplo X/atazanavir/darunavir/raltegravir, al ejemplo X/atazanavir/darunavir/rilpivirina, y al ejemplo X/darunavir/raltegravir/rilpivirina (incluyendo sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se acaban de mencionar).

**[0133]** En otra implementación, esta aplicación presenta a un agente farmacéutico combinatorio que comprende a:

a) una primera composición farmacéutica que comprende a un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables; y

b) una 2ª composición farmacéutica que comprende a por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado de un grupo que consiste de compuestos inhibidores de las proteasa del VIH, inhibidores no-nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores de integrasas del VIH, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores CCR5, interferones, análogos de la ribavirin, inhibidores de proteasas NS3, inhibidores de alfa-glucosidasas 1, hepatoprotectores, inhibidores no-nucleósidos del HCV, y otros medicamentos para tratar al HCV, y sus combinaciones.

#### Rutas de administración

**[0134]** Uno o más de los compuestos del invento (denominados en este documento como los ingredientes activos) se administran mediante cualquier ruta apropiada para la condición que se esté tratando. Las rutas adecuadas incluyen a rutas orales, rectales, nasales, tópicas (incluyendo bucales y sublinguales), vaginales y parenterales (incluyendo subcutáneas, intramusculares, intravenosas, intradérmicas, intratecales y epidurales), y similares. Se apreciará que la ruta preferida podría variar con, por ejemplo, la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de este invento es que son bio-disponibles oralmente por lo que pueden administrarse oralmente.

#### Terapia combinatoria

**[0135]** En una implementación, los compuestos de este invento pueden utilizarse individualmente, por ejemplo, para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450. En otra implementación, los compuestos de este invento se utilizan en combinación con otros ingredientes o a agentes terapéuticos activos. Preferiblemente, los otros ingredientes o

agentes terapéuticos activos se metabolizan o son accesibles para el metabolismo oxidante por parte de las enzimas del citocromo P450, por ejemplo, enzima de la monooxigenasa tales como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

5 **[0136]** Combinaciones de los compuestos de este invento se seleccionan, comúnmente, basándose en la condición que se esté tratando, en las reactividades transversales de los ingredientes y en las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, relacionada con el VIH o con el HCV), las composiciones del invento se combinan con agentes anti infecciosos (tales como aquellos aquí descritos).

10 **[0137]** En una implementación, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen a combinaciones de uno o más compuestos de este invento con uno o más agentes antivirales, por ejemplo, anti VIH, anti HCV, etc., agentes antibacterianos, agentes fungicidas, inmunomoduladores, por ejemplo, inmunosupresores, agentes anti neoplásicos, agentes quimioterapéuticos, agentes útiles para tratar a condiciones cardiovasculares, condiciones neurológicas, etcétera.

15 **[0138]** En otra implementación, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen a combinaciones de uno o más compuestos de este invento con uno o más inhibidores de la bomba de protones, agentes antiépilépticos, NSAIDs, agentes hipoglucémicos, la angiotensina II, sulfonilureas, bloqueadores beta, antidepresivos, antipsicóticos o anestésicos, o una de sus combinaciones.

20 **[0139]** En otra implementación adicional, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen a combinaciones de uno o más compuestos de este invento con uno o más de 1) antibióticos de macrólidos, por ejemplo, la claritromicina, la eritromicina, la telitromicina, 2) antiarrítmicos, por ejemplo, la quinidina=>3-OH, 3) benzodiacepinas, *por ejemplo*, el alprazolam, el diazepam=>3OH, el midazolam, el triazolam, 4) moduladores inmunológicos, por ejemplo, la ciclosporina, el tacrolimus (FK506), 5) antivirales del VIH, por ejemplo, el indinavir, el nelfinavir, el ritonavir, el saquinavir, 6) procinéticos, por ejemplo, la cisaprida, 7) antihistamínicos, por ejemplo, el astemizole, la clorfeniramina, la terfenidina, 8) bloqueadores del canal de calcio, por ejemplo, la amlodipina, el diltiazem, la felodipina, la lercanidipina, la nifedipina, la nisoldipina, la nitrendipina, el verapamil, 9) inhibidores de la reductasa HMG CoA, por ejemplo, la atorvastatina, la cerivastatina, la lovastatina, la simvastatina, o 10) los esteroides 6beta-OH, *por ejemplo*, el estradiol, la hidrocortisona, la progesterona, la testosterona.

35 **[0140]** En otra implementación adicional, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen a combinaciones de uno o más compuestos de este invento con uno o más compuestos seleccionados un grupo que consiste de alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína =>TMU, cilostazol, cocaína, codeína-N-demetilación, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecán, LAAM, lidocaina, metadona, nateglinida, odanestrón, pimocida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, y zolpidem, o una de sus combinaciones.

40 **[0141]** En otra implementación adicional, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen a combinaciones de uno o más compuestos de este invento con uno o más compuestos inhibidores de proteasas del VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores de integrasas del VIH, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores CCR5, y otros medicamentos para tratar al VIH, interferones, análogos de la ribavirina, inhibidores de proteasas HCV NS3, inhibidores de alfa-glucosidasas 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del HCV, inhibidores no nucleósidos del HCV, y otros medicamentos para tratamientos del HCV.

50 **[0142]** Más específicamente, uno o más compuestos de este invento podrían combinarse con uno o más compuestos seleccionados de un grupo que consiste de 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 nucleósido de transcriptasas en reversa del VIH, por ejemplo, la capravirina, la emvirina, la delaviridina, el efavirenz, la nevirapina, (+) la calanolida A, la 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 nucleósido de transcriptasas en reversa del VIH, por ejemplo, la zidovudina, la emtricitabina, la didanosina, la estavudina, la zalcitabina, la lamivudina, el abacavir, el amdoxovir, la elvucitabina, la alovudina, MIV-210, el racivir (6-FTC), D-d4FC, la emtricitabina, la fosfacida, el tidoxil de fozivudina, la apricitabina (AVX754), GS-7340, KP-1461, y el tidoxil de fosalvudina (conocido anteriormente como HDP 99.0003), 4) un inhibidor nucleótido de transcriptasas en reversa del VIH, por ejemplo, el fumarato de disoproxil de tenofovir y el dipivoxil de adefovir, 5) un inhibidor de integrasas del VIH, por ejemplo, la curcumina, derivados de la curcumina, el ácido cítrico, derivados del ácido cítrico, el ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, el ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, el éster de fenetilo del ácido caféico, derivados del ácido caféico, éster de fenetilo, tirfostina, derivados de la tirfostina, la quercetina, derivados de la quercetina, 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 gp41 por ejemplo, la enfuvirtida, la sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, 7) un inhibidor CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, por ejemplo, SP01A, 9) un inhibidor cgp120, por ejemplo, BMS-488043 o BlockAide/ CR, 10) un inhibidor G6PD i de NADHoxidasas, por ejemplo la inmunitina 11) un inhibidor CCR5, por ejemplo, el aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004, 12) otros medicamentos para tratar al VIH, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolina, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040), 13) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2A pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2A, IFN alfa de consenso (infergen), ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actinmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Albuferón, Rebif, interferón alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, y IFNbeta pegilada, 14) un análogo de la ribavirina, *por ejemplo*, rebetol, copegus, viramidins (taribavirins), 15) un inhibidor de polimerasas NS5b, por ejemplo, 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 proteasas NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191, 17) un inhibidor de alfa-glucosidasas 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, 18) hepatoprotectores, *por ejemplo*, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, y MitoQ, 19) un inhibidor no nucleósido del HCV, por ejemplo, derivados del bencimidazol, derivados de la benzo-1,2,4-tiadiacina, derivados de la fenilalanina, A-831, GS-9190, y A-689; y 20) otros medicamentos para el tratamiento de la HCV, *por ejemplo*, la, zadaxina, la nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, la tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

**[0143]** También se contempla que los compuestos de este invento pueden utilizarse con cualquier otro agente o ingrediente terapéutico que se metaboliza notablemente por las enzimas de monooxigenasa del citocromo P450, por ejemplo, la monooxigenasa 3A del citocromo P450, reduciendo, por lo tanto, el monto o la tasa con la cual el otro agente o ingrediente terapéuticamente activo se metaboliza, con lo cual se mejora la farmacocinética del otro agente o ingrediente terapéuticos activos. Aquellas mejoras podrían incluir la elevación de los niveles de plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico o el mantenimiento de un nivel más terapéuticamente efectivo del plasma sanguíneo del agente o ingrediente terapéutico activo—en comparación a los niveles del plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico administrado sin el compuesto de este invento.

**[0144]** También es posible combinar a cualquier compuesto del invento con uno o más agentes terapéuticos activos en una forma de dosis unitaria para una administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia combinatoria podría administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación podría administrarse en 2 o más administraciones.

**[0145]** La administración conjunta de un compuesto del invento con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales, generalmente, se refiere a una administración simultánea o secuencial de un compuesto del invento y uno o más agentes terapéuticos activos, de tal forma que los montos terapéuticamente efectivos del compuesto del invento y uno o más agentes terapéuticos activos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente.

**[0146]** La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos del invento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos del invento con una diferencia de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto del invento puede administrarse primero, seguido con una referencia de segundos o de minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos. Alternamente, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales puede administrarse primero, seguido por una administración de una dosis unitaria de un compuesto del invento con una diferencia de segundos o minutos. En algunos casos, podría ser conveniente administrar a una dosis unitaria de un compuesto del invento primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales. En otros casos, podría ser conveniente administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos primero, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas) por la administración de una dosis unitaria de un compuesto del invento.

**[0147]** La terapia combinatoria podría presentar una “sinergia” y un “efecto sinérgico”, es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos utilizados en conjunto es mayor que la suma de los efectos que resulta de usar los compuestos por separado. Un efecto sinérgico podría alcanzarse cuando los ingredientes activos son: (1) formulados y administrados o entregados en conjunto simultáneamente en una formulación combinada; (2) administrados mediante una alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante cualquier otro régimen. Cuando se administra en una terapia de alternación, podría lograrse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se entregan secuencialmente, por ejemplo, en tabletas, pastillas o cápsulas separadas, o mediante inyecciones separadas en jeringas diferentes. En general, durante la terapia de alternación, se administra secuencialmente una dosis efectiva de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que, en la terapia combinatoria, dosis efectivas de 2 o más ingredientes activos se administran en conjunto.

**[0148]** Se presenta un método para mejorar a la farmacocinética de un medicamento que se metaboliza por la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, a un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

5 **[0149]** Se presenta a un método para mejorar la farmacocinética de un medicamento que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, a un monto terapéuticamente efectivo de una combinación que comprende a dicho medicamento y a un compuesto de este invento, o a una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

10 **[0150]** Se presenta un método para mejorar la farmacocinética de un medicamento que se metaboliza por la monooxigenasa 3A de citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, a un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

15 **[0151]** Se presenta a un método para incrementar los niveles de plasma sanguíneo de un medicamento que se metaboliza por la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, a un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

20 **[0152]** Se presenta a un método para incrementar los niveles de plasma sanguíneo de un medicamento que se metaboliza por la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, a un monto terapéuticamente efectivo de una combinación que comprende a dicho medicamento y a un compuesto de este invento, o a una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 **[0153]** Se presenta a un método para incrementar los niveles de plasma sanguíneo de un medicamento que se metaboliza por la monooxigenasa 3A del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

30 **[0154]** Se presenta a un método para incrementar los niveles del plasma sanguíneo de un medicamento que se metaboliza por la monooxigenasa de citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho medicamento, a un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, y donde el monto administrado del compuesto de este invento es efectivo para inhibir a la monooxigenasa de citocromo P450.

35 **[0155]** Se presenta a un método para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450 en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesite un monto de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, cuyo monto es efectivo para inhibir a la monooxigenasa del citocromo P450.

40 **[0156]** Se presenta a un método para inhibir a la monooxigenasa 3A del citocromo P450 en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesite a un monto de un compuesto de este invento, o a una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, el cual es efectivo para inhibir a la monooxigenasa 3A del citocromo P450.

45 **[0157]** Se presenta a un método para inhibir a la monooxigenasa de citocromo P450 que comprende contactar a la monooxigenasa del citocromo P450 con un monto de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, monto que es efectivo para inhibir a la monooxigenasa del citocromo P450.

50 **[0158]** Se presenta a un método para inhibir a la monooxigenasa 3A del citocromo P450 que comprende contactar a la monooxigenasa 3A del citocromo P450 con un monto de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, monto que es efectivo para inhibir a la monooxigenasa 3A del citocromo P450.

55 **[0159]** Se presenta a un método para tratar a una infección del VIH que comprende administrar a un paciente que lo necesite a un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de este invento, o a una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con un monto terapéuticamente efectivo de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un grupo que consiste de compuestos inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de transcriptasas en reversa del VIH, inhibidores de integrasas del VIH e inhibidores CCR5.

60 **[0160]** Se presenta a un método para tratar a una infección del VIH que comprende administrar a un paciente que lo necesite a un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o

ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con un monto terapéuticamente efectivo de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un grupo que consiste de 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, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirena), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773,, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (6-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfacida, fozivudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, tidoxil de fosalvudina (conocido anteriormente, HDP 99.0003), fumarato de disoproxil de tenofovir, dipivoxil de adefovir, curcumina, derivado de la curcumina, el ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, el ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, el ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo del ácido cafeico, derivados del éster de fenetilo del ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de ingreso, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, G6PD y un inhibidor de la NADH-oxidasa, inmunitina, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, 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, Citolina, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

**[0161]** Se presenta a un método para tratar una infección del HCV que comprende administrar un paciente que no necesita a un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con un monto terapéuticamente efectivo de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilada, rIFN-alfa 2A pegilada, un consenso de rIFN-alfa 2A, un consenso de IFN alfa (infergón), ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergón + actinmune, IFN-omega con DUROS, locterón, albuferón, rebif, interferón alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergón, y IFNbeta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), 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 bencimidazol, derivados de la benzo-1,2,4-tiadiacina, derivados de la fenilalanina, A-831, A-689, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (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, Bavtuximab, Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

**[0162]** Se presenta el uso de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para inhibir a la monooxigenasa del citocromo P450 en un paciente.

**[0163]** Se presenta la utilización de un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una infección del VIH.

**[0164]** Se presenta la utilización un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, para la preparación del medicamento para incrementar los niveles de plasma sanguíneo del medicamento que se metaboliza por la monooxigenasa del citocromo P450.

**[0165]** Se presenta la utilización un compuesto de este invento, o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para mejorar la farmacocinética de una medicina que se metaboliza por la monooxigenasa del citocromo P450.

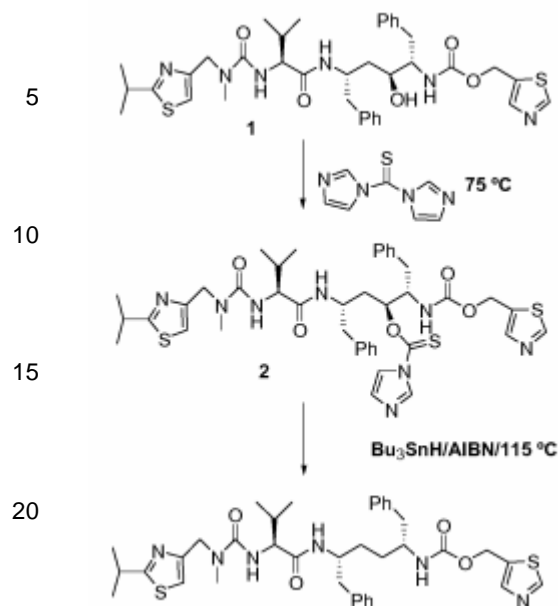
#### Ejemplos

**[0166]** Compuestos de ejemplo que no caen dentro del enfoque de las reivindicaciones adjuntas se facilitan solamente para referencia.

#### Preparación el ejemplo A

#### **[0167]**

## Esquema 1



## Ejemplo A

Compuesto 2

30 **[0168]** A una solución del compuesto 1 (ritonavir) (1,8 g, 2,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se agregó 1,1'-tiocarbonyldiimidazol (890 mg, 5,0 mmol). La mezcla se calentó a 675 °C durante 6 horas y se enfrió a 25 °C. La evaporación bajo presión reducida generó un sólido blanco. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: EtOAc) generó al compuesto 2 (1,6 g). m/z: 831,1 (M+H)<sup>+</sup>.

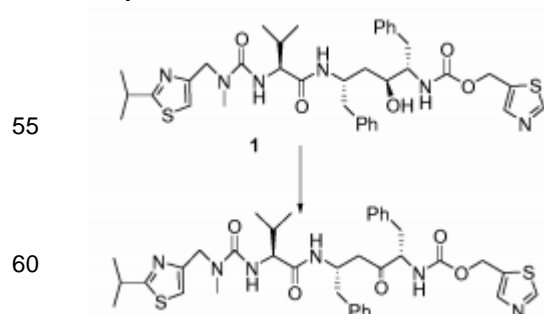
## Ejemplo A

35 **[0169]** A una solución que se expone a reflujos de hidruro de tributiltina (0,78 ml, 2,9 mmol) en tolueno (130 ml) se agregó una solución del compuesto 2 (1,6 g, 1,9 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (31 mg, 0,19 mmol) en tolueno (30 mL) durante 30 minutos. La mezcla se calentó a 115 °C durante 6 horas y se enfrió a 25 °C. El tolueno se removió bajo presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: hexano/EtOAc = 1/10) generó al ejemplo A (560 mg). m/z: 705,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 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).

45

Preparación del ejemplo B**[0170]**

## Esquema 2



## Ejemplo B

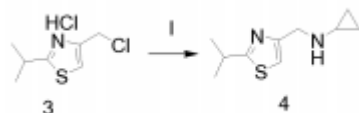
65 **[0171]** A una solución de compuesto 1 (ritonavir) (98 mg, 0,136 mmol) en diclorometano (4 mL) se agregó

periodinano de DessMartin (61 mg, 0,143 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura del cuarto durante 6 horas. La mezcla se dividió entre diclorometano y salmuera, la capa de diclorometano se separó, se secó y se evaporó hasta secarse. Una purificación con CombiFlash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 40-80% de un gradiente de EtOAc/Hexano) generó al ejemplo **B** en forma de un sólido blanco. El ejemplo **B** se purificó aún más mediante una trituración con MeOH/hexano para generar a 83 mg de un sólido blanco. m/z: 719 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del ejemplo C

[0172]

#### Esquema 3



I. Ciclopropilamina, MeCN, temperatura del cuarto

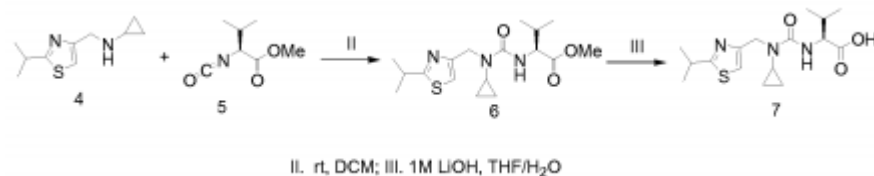
#### Compuesto 3

[0173] El compuesto **3** se preparó de acuerdo a los procedimientos de J. Med. Chem. 1998, 41, 602, que se incorpora completamente para todo propósito a este documento por referencia.

#### Compuesto 4

[0174] Se cargó a un matraz con ciclopropilamina (8,2 ml, 117,8 mmol) a la temperatura del cuarto. Se agregó una solución del compuesto **3** (1 g, 4, 71 mmol) en MeCN (8,5 mL) por goteo durante 5 minutos para producir a una solución amarilla uniforme a la cual se le permitió reposar a la temperatura del cuarto durante la noche. Los volátiles se removieron al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (elución gradiente, de 0 al 50% de EtOAc/hexano) para generar a 0,65 g (70%) de **4** en forma de un líquido amarillo (LC/MS m/z 197 (M+H)<sup>+</sup>; 218 (M+Na)<sup>+</sup>).

#### Esquema 4



#### Compuesto 5

[0175] El compuesto **5** se compró de Aldrich o alternamente se preparó de acuerdo a los procedimientos de J. Org. Chem. 1994, 59, 1937, incorporado por completo y para todo propósito a este documento por referencia.

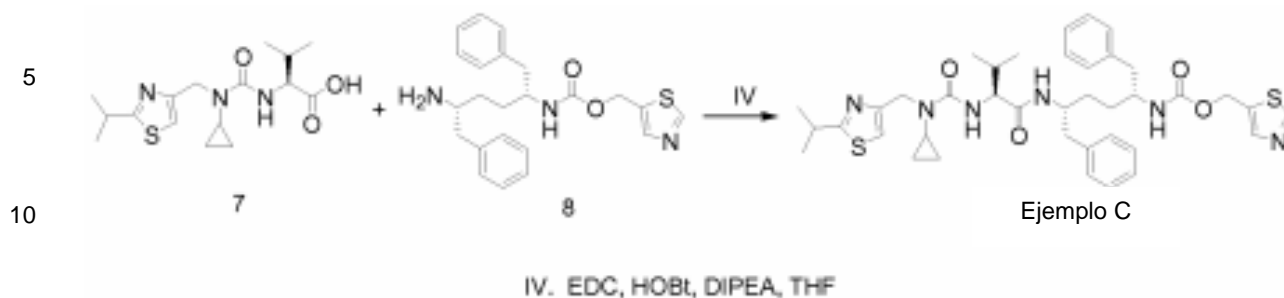
#### Compuesto 6

[0176] A una solución del compuesto **4** en DCM (3 ml) a la temperatura del cuarto se agregó **5** (0,1 ml, 0,695 mmol). A la solución uniforme resultante se le permitió reposar a la temperatura del cuarto durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se expuso directamente a una cromatografía de gel de sílice (elución gradiente, del 0 al 50% de EtOAc/hexano) para producir 0,218 g (89%) de **6** (LC/MS m/z 354 (M+H)<sup>+</sup>; 729 (2M + Na)<sup>+</sup>) en forma de un vidrio incoloro.

#### Compuesto 7

[0177] El compuesto **6** se absorbió en THF (5 ml) a la temperatura del cuarto, y se agregó LiOH (1 M en H<sub>2</sub>O). La mezcla resultante de la reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se acidificó con 1 M de HCl a un pH de 3 (monitoreado utilizando tiras de prueba el pH). La mezcla acidificada de la reacción se extrajo algunas veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido, y se concentraron al vacío para producir a 0,20 g (producción cuantitativa) de **7** (LC/MS m/z 340 (M+H)<sup>+</sup>) en forma de una lámina incolora. Este material se utilizó sin más purificaciones.

## Esquema 5



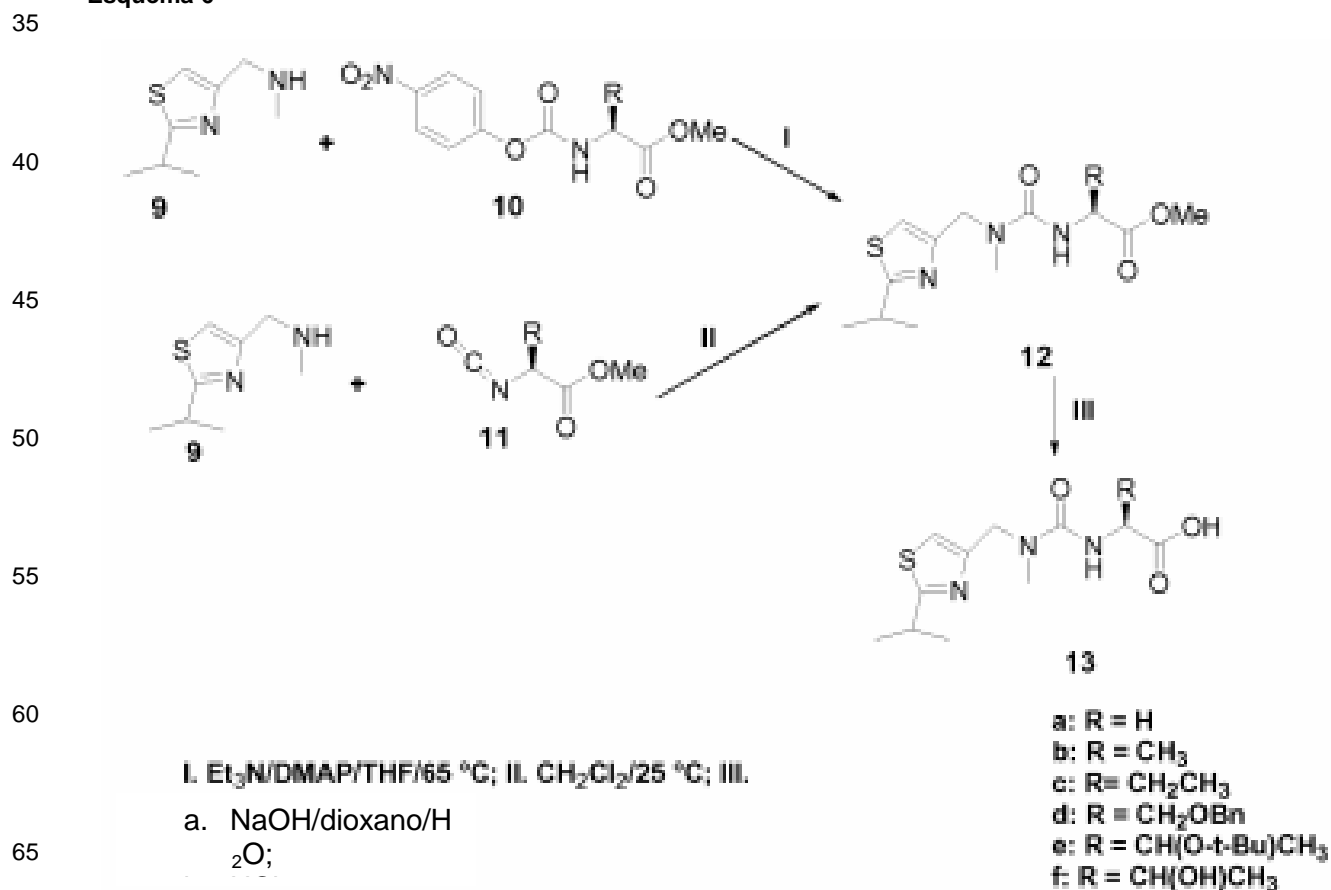
## Ejemplo C

20 [0178] Los compuestos **7** (0,034 g, 0,100 mmol) y **8** (0,034 g, 0,083 mmol), se diluyeron en THF (2 ml) a la temperatura del cuarto. A la solución resultante se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,022 mL, 0,125 mmol), EDC (0,018 mL, 0,099 mmol) y HOBT (0,013 g, 0,099 mmol). A la solución se le permitió reposar durante la noche a la temperatura del cuarto. El solvente se removió al vacío y el residuo se absorbió en MeCN (0,5 mL) y se pasó a través de un filtro Acrodisc LC13 PVDF (0,45  $\mu$ M) antes de una purificación mediante un HPLC preparativo para generar a 0,043 g (71%) del ejemplo C en forma de un sólido blanco suave. ( $^1$ H-NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,27-7,02 (m, 10H); 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 ( $M^+$ )).

## Preparación de los ejemplos D-I

## [0179]

## Esquema 6



Compuesto 9

[0180] El compuesto **9** se preparó de acuerdo a los procedimientos de T. Med. Chem. 1998, 41, 602.

5 Compuesto 10

[0181] Las estructuras del compuesto **10** se prepararon de acuerdo a los procedimientos de J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

10 Compuesto 11

[0182] Las estructuras del compuesto **11** se compraron de Aldrich o se prepararon de acuerdo a los procedimientos de Org. Chem. 1994, 59, 1937.

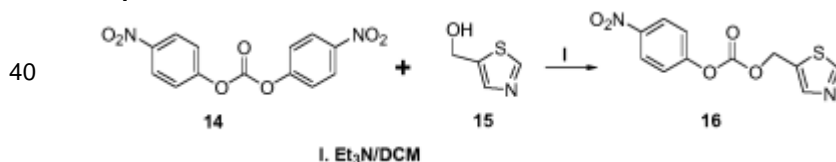
15 Compuesto 12

[0183] Método 1: A una solución del compuesto **9** (0,8 mmol) en THF (2 ml) se 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 durante 2 horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera, y entonces se concentró bajo presión reducida. Una purificación del residuo mediante una cromatografía de columna de destellos (gel de sílice, un gradiente de 1/1 - 1/3 hexanos/EtOAc) generó a los compuestos de la estructura **12**.

[0184] Método 2: A una solución del compuesto **9** (2,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agregó un isocianato del compuesto **11** (2 mmol). Se agitó a la mezcla resultante durante 4 horas y se concentró. Una purificación del residuo mediante una cromatografía de columna de destellos (gel de sílice, hexano/EtOAc de 1/1 - 1/3) generó a las estructuras del compuesto **12**.

30 Compuesto 13

[0185] A una solución de las estructuras del compuesto **12** (1,8 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (8 ml) se agregó hidróxido de sodio (3,6 mmol). Se agitó a la mezcla de la reacción resultante durante una 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 MgSO<sub>4</sub> anhidrido. Una concentración de la fase orgánica seca generó a las estructuras del compuesto **13**.

**Esquema 7**45 Compuesto 16

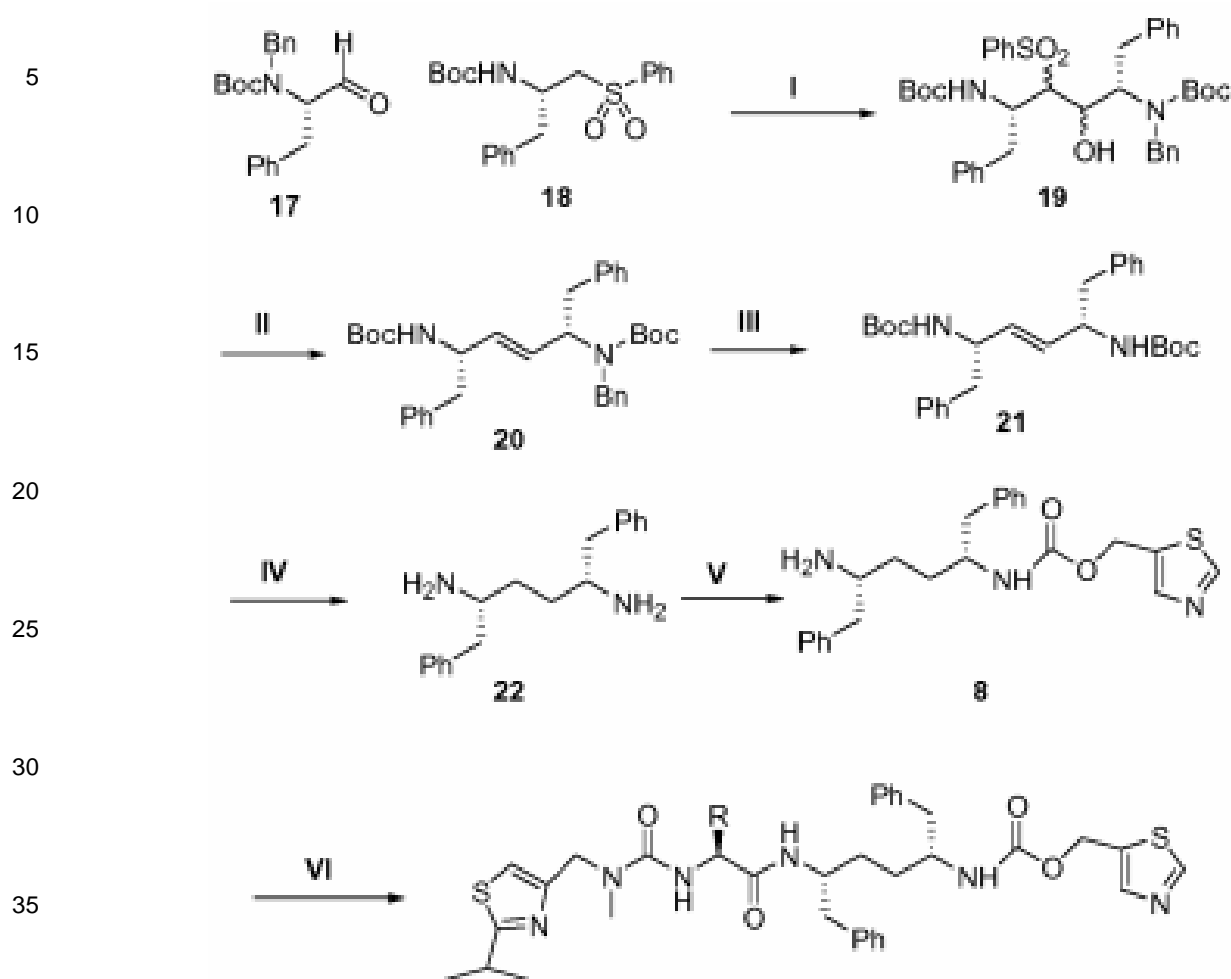
[0186] A una solución del compuesto **15** (comprada de Molekula) (17 mmol) en DCM (40 ml) se agregó al compuesto **14** (19 mmol), seguido por trietilamina (26 mmol). Se agitó a la mezcla de la reacción resultante durante 12 horas y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado acuoso, agua y salmuera. El solvente se removió bajo presión reducida. Una purificación del residuo mediante cromatografía de columna de destellos (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) generó al compuesto **16** (4,7 g).

55

60

65

Esquema 8



Ejemplos:

D: R = H

E: R = CH<sub>3</sub>F: R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>G: R = CH<sub>2</sub>OBnH: R = CH(O-*t*-Bu)CH<sub>3</sub>I: R = CH(OH)CH<sub>3</sub>

55 I. a. *n*-BuLi/-78 C; b. *i*-Bu<sub>2</sub>Al(OMe); II. A. Ac<sub>2</sub>O/piridina; b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH<sub>3</sub>/-33 C;  
IV. a. H<sub>2</sub>/10% de Pd/C; b. TFA/DCM; V. 16/Et<sub>3</sub>N; VI. Ácido de la estructura 13/EDC/HOBt

Compuesto 17

60 [0187] El compuesto 17 se preparó de acuerdo a los procedimientos de Tetrahedron (Tetraedro) 1997, 53, 4769, incorporado completamente y para todo propósito a este documento por referencia.

Compuesto 18

65 [0188] El compuesto 18 se preparó de acuerdo a los procedimientos de J. Org. Chem. 1987, 52, 3759, incorporado completamente para todo propósito a este documento por referencia.



Compuesto 19

5 **[0189]** Se calentó generando reflujos a una suspensión el compuesto **18** (7,4 mmol) en THF (200 mL) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió a -78 °C y se agregó n-butilitio (14,8 mmol) en forma de gotas para facilitar a una solución del dianión de sulfona **18**.

10 **[0190]** A una solución 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 durante 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 de DIBAL-H/MeOH ya mencionada, y la mezcla resultante de la reacción se agitó durante otros 5 minutos. La solución resultante de complejos de aldehído se transfirió a la solución de dianión de sulfona **18**. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se desactivó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, y se calentó a 25 °C. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc, y se concentró para generar al compuesto 19 en forma de una mezcla de diaestereómeros (m/z 737,3 (M+Na)<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 20

20 **[0191]** A una solución del compuesto **19** en DCM (20 ml) se agregó Ac<sub>2</sub>O (1,5 mL), seguido por piridina (3 ml). Se agitó a la mezcla resultante durante 12 horas y se concentró. El concentrado se disolvió en MeOH (30 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (4,9 g) a la solución, seguido por Na-Hg (6%, 6 g) preparada recientemente. La mezcla resultante se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 horas. Se agregó agua (50 ml) entonces, y la mezcla se filtró y se concentró. El concentrado se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (gel sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 10/1) generó al compuesto 20 (1,4 g).

25 Compuesto 21

30 **[0192]** A amonio líquido (25 ml) a -33 °C se agregó una solución del compuesto **20** (1,4 g) en THF (2,5 ml). Se agregó lentamente sodio hasta que persistió el color azul de la solución. Se agitó a la mezcla resultante durante una hora. Se agregó entonces NH<sub>4</sub>Cl (6 g) sólido, se calentó a la mezcla a 25 °C, y se evaporó al amonio. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Se removió el solvente bajo presión reducida. Una purificación del residuo resultante mediante cromatografía de columnas de destellos (gel sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 5/1) generó al compuesto **21** (1,15 g).

35 Compuesto 22

40 **[0193]** Se hidrógeno a una mezcla del compuesto **21** (1,15 g) y de un 10% de Pd/C (160 mg) en MeOH (20 mL) durante 12 horas. Se agregó CELITE y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. La mezcla se filtró entonces y se concentró para generar a un intermedio (1 g). El intermedio (700 mg) se disolvió en DCM (20 mL) y TFA (4 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas, luego se concentró bajo presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado acuoso, agua y salmuera. La concentración de la mezcla lavada de EtOAc generó al compuesto **22** (420 mg).

45 Compuesto 8

50 **[0194]** A una solución del compuesto **22** (1,57 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (16 mL) se agregó al compuesto **16** (1,57 mmol), seguido por diisopropiletilamina (3,14 mmol). Se agitó a la mezcla resultante durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada acuosa, agua y salmuera. Una purificación mediante HPLC en fase en reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25%-100% de CH<sub>3</sub>CN en agua) generó al compuesto **8** (460 mg).

Ejemplo D

55 **[0195]** A la solución del compuesto **13a** (R = H; 0,08 mmol) y del compuesto **8** (0,06 mmol) en THF (1 mL) se agregó HOBt (15 mg), EDC (26 mg), y diisopropiletilamina (0,25 mL). Se agitó a la mezcla durante 12 horas y se concentró. Una purificación mediante HPLC con fase en reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25%-100% de CH<sub>3</sub>CN en agua) generó al ejemplo **D** (27 mg). m/z 663,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 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).

Ejemplo E

65 **[0196]** El ejemplo **E** se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **D** (30 mg), excepto que se utilizó al compuesto **13b** en vez de al compuesto **13a**. m/z 677,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo F

[0197] El compuesto **F** se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **D** (40 mg), excepto que se utilizó al compuesto **13c** en vez del compuesto **13a**.  $m/z$  691,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 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).

Ejemplo G

[0198] El ejemplo **G** se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **D** (84 mg), excepto que se utilizó al compuesto **13d** en vez del compuesto **13a**.  $m/z$  783,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo H

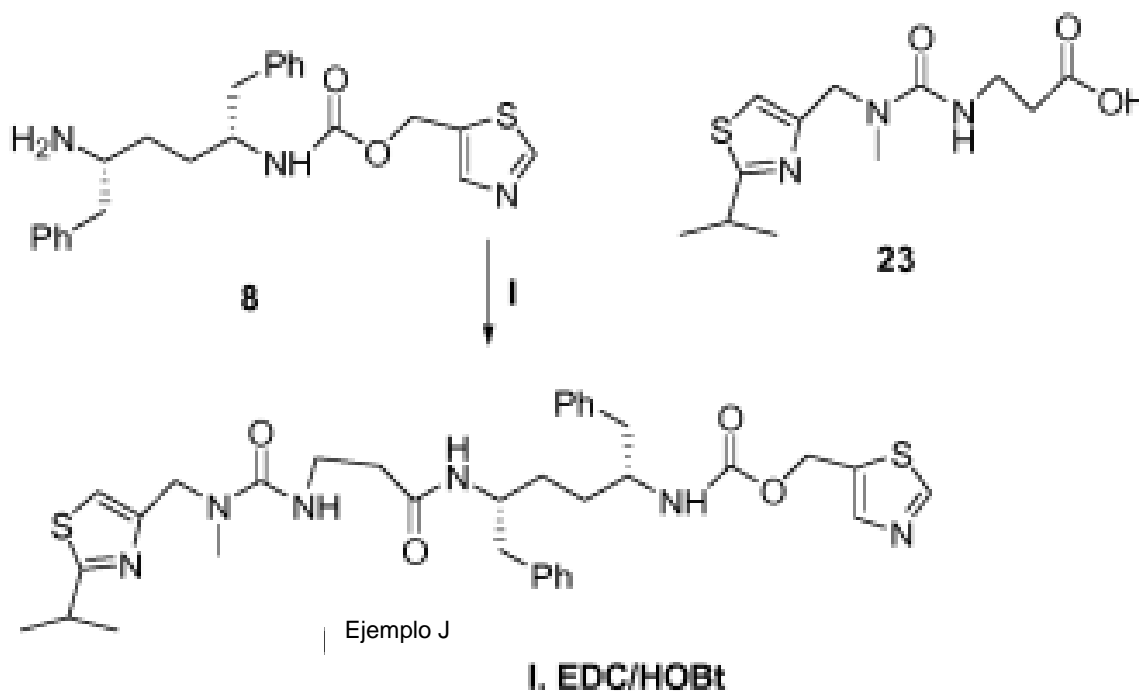
[0199] El ejemplo **H** se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **D** (90 mg), excepto que se utilizó al compuesto **13e** en vez de al compuesto **13a**.  $m/z$  763,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo I

[0200] El ejemplo **H** (24 mg) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó a la mezcla durante 12 horas, luego se concentró. Una purificación mediante HPLC con fase en reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 25%-100% de CH<sub>3</sub>CN en agua) generó al ejemplo **I** (14 mg).  $m/z$  707,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,26-7,04 (10 H, m), 7,0 (1 H, 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).

Preparación del ejemplo J

[0201]

**Esquema 9**Ejemplo J

[0202] El compuesto **23** se preparó siguiendo al procedimiento del compuesto **13**, con la excepción de que se utilizó

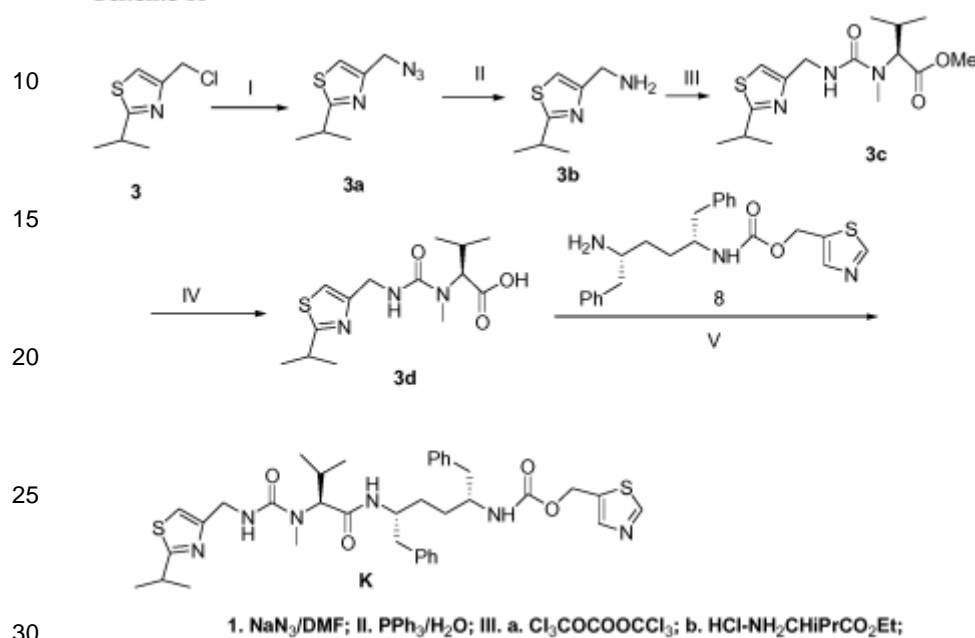
3-isocianatopropionato de metilo en vez de al compuesto 11.

[0203] El ejemplo J se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo D (37 mg), excepto que se utilizó al compuesto 23 en vez de al compuesto 13a. m/z 677,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación del ejemplo K

[0204]

**Esquema 10**



IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/compuesto 8

Ejemplo K

Compuesto 3<sup>a</sup>

[0205] El compuesto 5a se preparó siguiendo el procedimiento en la literatura de Synthesis (Síntesis) 823, 1976, incorporada completamente para todo propósito a este documento por referencia.

Compuesto 3b

[0206] A la solución del compuesto 3a (700 mg, 3,9 mmol) en THF (10 ml) se agregó agua (69 µl, 3,9 mmol), seguido de trifetilfosfina (1,06 g, 4,0 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Los solventes se removieron y la mezcla se secó para generar al compuesto 3b, que se utilizó para el siguiente paso sin más purificaciones.

Compuesto 3c

[0207] A una solución de trifosgeno (110 mg, 0,37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a 0 grados Celsius se agregó una solución del compuesto 3b (1 mmol) e iPrNEt<sub>2</sub> (0,38 mL, 2,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 mL) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos, en una solución de sal de HCl de metilo de leucina de N-metilo de amino (182 mg, 1 mmol) y se agregó iPrNEt<sub>2</sub> (0,34 mL, 2,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas, y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x) saturado, con agua (2x) y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración y purificación con columna de destellos de gel de sílice generó al compuesto 5c (300 mg).

Compuesto 3d

[0208] El compuesto 3d se preparó siguiendo el procedimiento para compuesto 13, con la excepción de que se utilizó al compuesto 3c en vez de al compuesto 12.

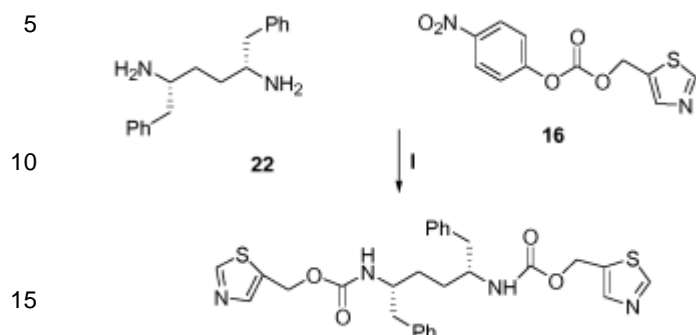
Ejemplo K

[0209] El ejemplo K se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo D (7 mg), excepto que se utilizó al compuesto 3d en vez de al compuesto 13a. m/z 705,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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 del ejemplo L

[0210]

## Esquema 11



## Ejemplo L

I. Et<sub>3</sub>N

## Ejemplo L

25

30

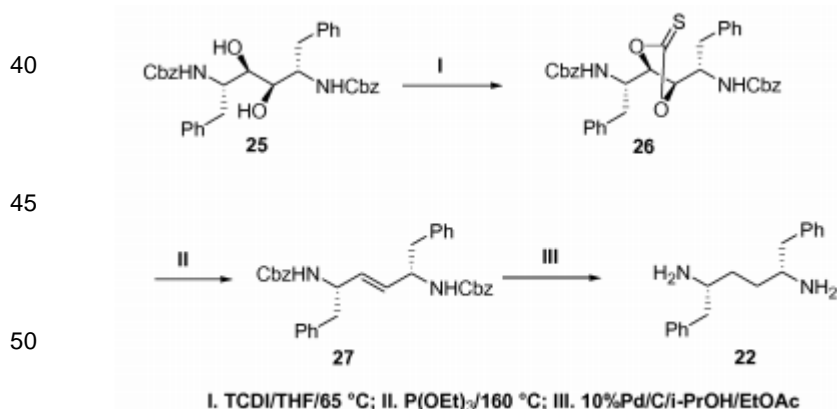
[0211] A una solución del compuesto **22** (1,57 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (16 mL) se agregó al compuesto **16** (3,14 mmol), seguido de trietilamina (4, 71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada acuosa, agua y salmuera. El solvente se removió bajo presión reducida. Una purificación del residuo mediante una cromatografía de columna de destellos (gel sílice, eluyente: hexanos/ EtOAc = 1/1) generó al ejemplo L (460 mg). m/z 551,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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 alternativa del compuesto **22**

[0212]

35

## Esquema 12



## Compuesto 25

55

[0213] El compuesto **25** se preparó siguiendo el procedimiento en la literatura descrito en J. Org. Chem. 1996, 61, 444 (incorporado completamente por referencia a este documento), excepto que se preparó al L-isómero en vez de al D-isómero.

60

## Compuesto 26

65

[0214] Se calentó a 65 °C durante 54 horas a una mezcla del compuesto **25** (7,4 g) y 1,1'-tiocarbonildiimidaxol (4,5 g) en THF (260 mL). El solvente se removió de la mezcla bajo presión reducida. Una purificación mediante cromatografía de columnas de destellos (gel sílice, hexanos/ EtOAc = 1/1) generó al compuesto **26** (7,33 g).

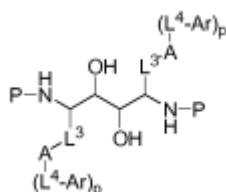
Compuesto 27

[0215] La mezcla del compuesto **26** (7,3 g) y trietilfosfito (100 mL) se calentó a 160 °C durante 4 horas. Los reactivos en exceso se removieron bajo presión reducida. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (gel sílice, hexanos/ EtOAc = 3/1) generó al compuesto **27** (5 g).

Compuesto 22

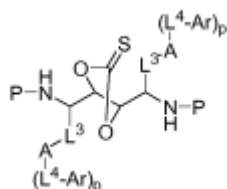
[0216] Se hidrógeno a una mezcla del compuesto **27** (250 mg) en i-PrOH/EtOAc (5mL/5mL) durante 14 horas en la presencia de un 10% de Pd/C (75 mg). Se agregó CELITE a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Una filtración y evaporación de los solventes generó al compuesto **22** (116 mg).

[0217] Una persona con conocimiento en la industria reconocerá que el procedimiento señalado en el esquema **12** puede utilizarse para preparar a una variedad de análogos de 1,4-di aminas 1,4-sustituidas del compuesto **22**. Por ejemplo, puede prepararse 2,3-dihidroxi-1,4-diamina protegida por aminas análoga al compuesto **25**:

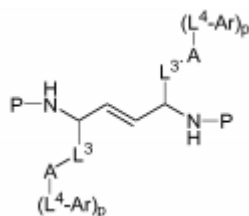


Análogos del compuesto 25

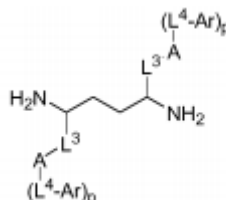
donde L3, A, Ar y P son tal como se define en este documento, y el grupo protector "P" es un grupo protector de aminas descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en la Síntesis Orgánica), Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9), que se incorpora completamente para todo propósito a este documento. Los análogos del compuesto **25** pueden transformarse entonces, de acuerdo a los métodos señalados en el esquema **12**, para formar análogos del compuesto **26**:



Análogos del compuesto 26;



Análogos del compuesto 27;  
y los análogos del compuesto 22:

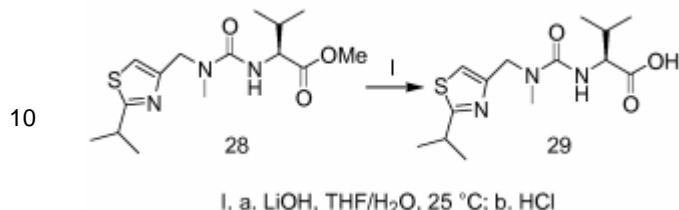


Análogos del compuesto 22.

Preparación de los ejemplos M y N

[0218]

5 **Esquema 13**



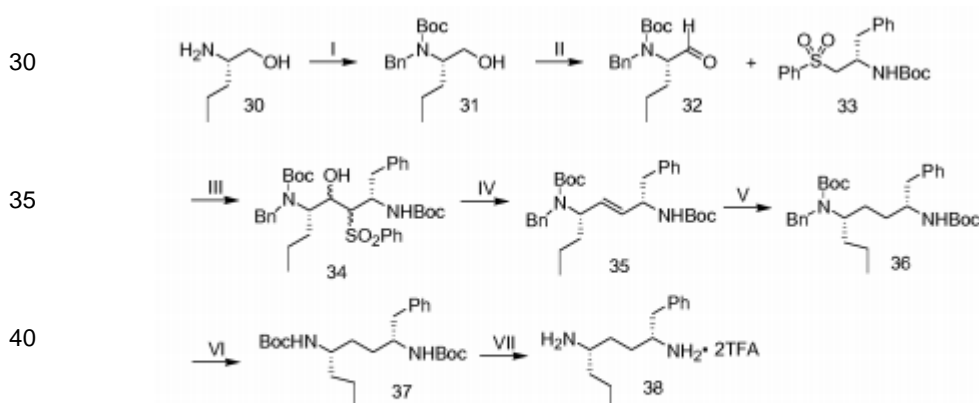
15 Compuesto 29

[0219] El compuesto **28** se preparó utilizando un procedimiento similar a aquel utilizado para preparar al compuesto **6** (descrito en el esquema 4) excepto que se utilizó al compuesto **9** en vez del compuesto **4**.

20 [0220] A una solución del compuesto **28** (0,757 g, 2, 31 mmol) en THF (9 ml) a la temperatura del cuarto se agregó 1M de LiOH preparado recientemente (4,6 mL, 4,6 mmol). Después de 1,5 horas, se agregó 1 M de HCl (7 mL, 7 mmol) y la mezcla de la reacción se extrajo completamente con EtOAc (5 X 15mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido y los volátiles se removieron al vacío para generar a 0,677 g (93%) del compuesto **29** en forma de un sólido vidrioso incoloro (LC/MS m/z 314,0 (M+H)<sup>+</sup>) que se utilizó en los procedimientos siguientes sin más purificaciones.

25

**Esquema 14**



I. a. PhCHO, MeOH; b. NaBH<sub>4</sub>; c. Boc<sub>2</sub>O, THF/H<sub>2</sub>O. II. Pyr-SO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMSO 0 °C. III. *n*-BuLi, MeOAl(*i*-Bu)<sub>2</sub>, THF, -78 °C. IV. a. Ac<sub>2</sub>O, pyr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, b. 6% Na/Hg, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MeOH. V. H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH. VI. Na/NH<sub>3</sub>, THF, -35 °C. VII. 20% TFA/DCM.

45

Compuesto 30

50 [0221] El compuesto **30** se compró de Aldrich Chemical Co., y se utilizó sin más purificaciones.

Compuesto 31

55 [0222] A una solución del compuesto **30** (8,25 g, 80 mmol) en MeOH (50 mL), se agregó benzaldehído (8, 1 ml, 80 mmol) y a la solución resultante se le permitió agitarse a la temperatura del cuarto. Después de 2 horas, la mezcla de la reacción se enfrió a 0 °C y se agregó a NaBH<sub>4</sub> (3,33 g, 88 mmol) en porciones. Después de permitir a la mezcla de la reacción calentarse a la temperatura del cuarto durante 2 horas, se agregó ácido acético glacial (2 ml). La solución viscosa resultante se concentró al vacío. Se agregaron EtOAc y H<sub>2</sub>O (50 mL de cada uno) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera y se concentraron al vacío. El material resultante se absorbió en THF (25 ml) y H<sub>2</sub>O (25 ml) a la temperatura del cuarto y se agregó Boc<sub>2</sub>O (15,1 g, 69,2 mmol) para producir una suspensión opaca que se agitó vigorosamente durante 2 horas a la temperatura del cuarto. Se removió al THF al vacío, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidrido y se concentraron al vacío. Una cromatografía en SiO<sub>2</sub> (3/1 Hex/EtOAc) generó 18,5 g (79%) del compuesto **31** en forma de un aceite incoloro (LC/MS m/z 293,9 (M+H)<sup>+</sup>).

60

65

Compuesto 32

[0223] El compuesto **31** (5,95 g, 20,3 mmol) en Et<sub>3</sub>N (9,9 mL, 71 mmol) se diluyó en DMSO (65 mL) y se le permitió reposar a la temperatura del cuarto durante 30 minutos antes de enfriarse a 0 °C. Se agregó piridina•SO<sub>3</sub> en una porción y la mezcla de la reacción se mantuvo a 5 °C para evitar que se congele. Después de 35 minutos, la mezcla de la reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, H<sub>2</sub>O, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidrido antes de concentrarse al vacío (temperatura del baño: 25 °C) para generar a 4,39 g (74%) del compuesto **32** en forma de un aceite transparente de color amarillo que se utilizó sin más purificaciones. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ rotámero importante) 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). (rotámero menor) 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

[0224] Una suspensión del compuesto **33** (6,23 g, 16,6 mmol) en THF (500 ml) se calentó con reflujos hasta que se obtuvo una solución homogénea. La solución se enfrió a -78 °C y se introdujeron a 1,6M de *n*-BuLi (19,7 mL, 31,5 mmol) para generar a una solución amarilla transparente. Mientras tanto, se preparó a DIBAL-OMe mediante diluciones de DIBAL-H (1M en hexanos, 18,1 ml, 18,1 mmol) en THF (8 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de MeOH (0,73 mL, 18,1 mmol). A esta solución se le permitió reposar mientras que el compuesto **32** (4,39 g, 15,1 mmol) se diluyó en THF (15 ml) y se enfrió a -78 °C. La solución de DIBALOMe se canuló a la solución del compuesto **32** y se le permitió reposar durante 5 minutos antes de la canulación de la solución de dianión de azufre. A la solución amarilla transparente resultante se le permitió reposar a 78 °C durante una hora. La reacción se desactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) saturado a 78 °C y se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto. Se agregó agua hasta que todos los sólidos precipitados se disolvieron y las capas se separaron. La capa de THF se concentró al vacío mientras que la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y la emulsión resultante se trató con NaOH sólido hasta que se obtuvieron bicapas homogéneas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los elementos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido. Una concentración al vacío produjo 9,57 g (95% del compuesto 34 en forma de un sólido blanco amorfo (LC/MS m/z: 689,3 (M+Na)<sup>+</sup>) que se utilizó en los procedimientos siguientes sin más purificaciones.

Compuesto 35

[0225] El compuesto crudo **34** se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 mL) seguido por la adición de piridina (6,7 ml, 83 mmol) y anhídrido acético (3,5 ml, 36,5 mmol). A la solución resultante se le permitió reposar a la temperatura del cuarto durante la noche. Se agregó MeOH (6 mL) y después de 10 minutos, la reacción se vertió en salmuera. La adición de agua produjo una bicapa que se separó y la fase acuosa se extrajo repetidamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidrido y se concentraron al vacío para producir a 8,95 g (88%) de un sólido blanco que se absorbió inmediatamente en MeOH (100 mL). Se agregó Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (11,4 g, 80,3 mmol) y la sustancia espesa resultante se enfrió a 0 °C antes de la adición de Na-Hg (6%, 14,5 g, 37,8 mmol) en porciones. Después de reposar a la temperatura del cuarto durante la noche, se agregó H<sub>2</sub>O (30 ml) y se filtró a la reacción a través de una almohadilla de diatomita. Se removió el MeOH al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidrido y se concentraron al vacío para generar un aceite amarillo que se purificó mediante una cromatografía en SiO<sub>2</sub> (0-15% de EtOAc/hexanos) para generar a 2,14 g (34%) del compuesto 35 en forma de un aceite incoloro (LC/MS m/z: 531,2 (M+Na)<sup>+</sup>).

Compuesto 36

[0226] El compuesto **35** (1,73 g, 3,4 mmol) se diluyó en MeOH (7,5 mL) y se agregó un 10% de Pd/C (0,36 g, 0,34 mmol). La atmósfera se reemplazó con un globo de H<sub>2</sub> y se le permitió reposar a la mezcla de la reacción a la temperatura del cuarto. Después de 2 horas, la mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de diatomita, y el filtrado se lavó algunas veces con MeOH, y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para generar a 1,45 g (83%) del compuesto **36** en forma de un aceite incoloro (LC/MS m/z: 533,2 (M+Na)<sup>+</sup>) que se utilizó en los siguientes procedimientos sin más purificaciones.

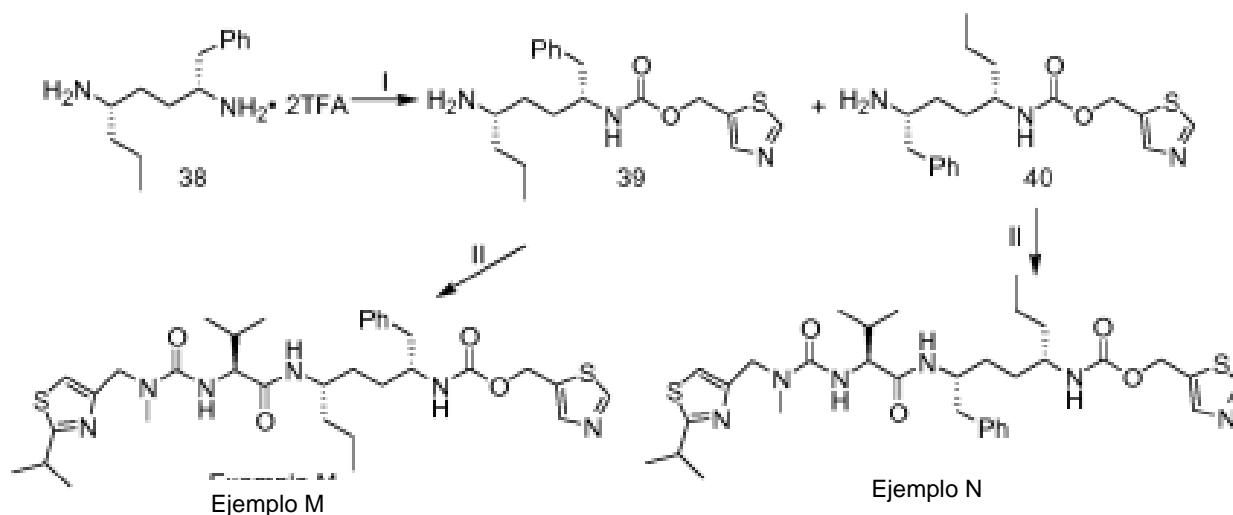
Compuesto 37

[0227] El compuesto **36** (0,528 g, 1,03 mmol) se diluyó en THF (3 ml) y se agregó a amonio licuado (aproximadamente 20 ml) a 35 °C. Se agregaron pedazos pequeños de Na hasta que persistió un color azul. Después de 1,5 horas, se agregó NH<sub>4</sub>Cl sólido en porciones hasta que el Na remanente se destruyó y se le permitió escapar al amonio a la temperatura ambiente. Se agregó agua y EtOAc (20 mL de cada una), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para generar a 0,395 g (91%) del compuesto **37** en forma de un sólido blanco amorfo que se utilizó sin más purificaciones en los siguientes procedimientos (LC/MS m/z: 421,1 (M+H)<sup>+</sup>; 443,2 (M+Na)<sup>+</sup>).

## Compuesto 38

[0228] El compuesto **37** (0,362 g, 0,861 mmol) se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,2 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (0,8 ml) y a la solución transparente se le permitió reposar durante la noche. Después de una concentración al vacío, el residuo se mezcló azeotrópicamente con tolueno algunas veces para remover el TFA residual. Se recaudaron 0,382 g (99%) de la sal de bis-trifluoroacetato del compuesto **38** en forma de un aceite incoloro que se utilizó sin más purificaciones (LC/MS *m/z*: 221,1(M+H)<sup>+</sup>).

## Esquema 15



orgánicas combinadas se secaron sobre 3/2 (masa/masa) de una mezcla de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidrido y se concentraron al vacío. Una cromatografía en SiO<sub>2</sub> (0-20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó 0,043 g (14%) del compuesto **39** en forma de una lámina incolora (LC/MS *m/z*: 362,1 (M+H)<sup>+</sup>) y 0,105 g (34%) del compuesto **40** en forma de una lámina incolora (LC/MS *m/z*: 362,1 (M+H)<sup>+</sup>).

## Ejemplo M

[0230] Se cargó a un matraz con el compuesto **39** (0,048 g, 0,133 mmol) y se agregó al compuesto **29** como una solución de 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). A la solución transparente incolora se le permitió reposar durante la noche. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se expuso a cromatografía en SiO<sub>2</sub> (0-20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Fracciones que contenían al compuesto deseado se concentraron al vacío y se presentaron para una purificación LC/MS preparativa para generar a 0,018 g (20%) del ejemplo **M** en forma de una lámina incolora LC/MS *m/z*: 657,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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 (brs, 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

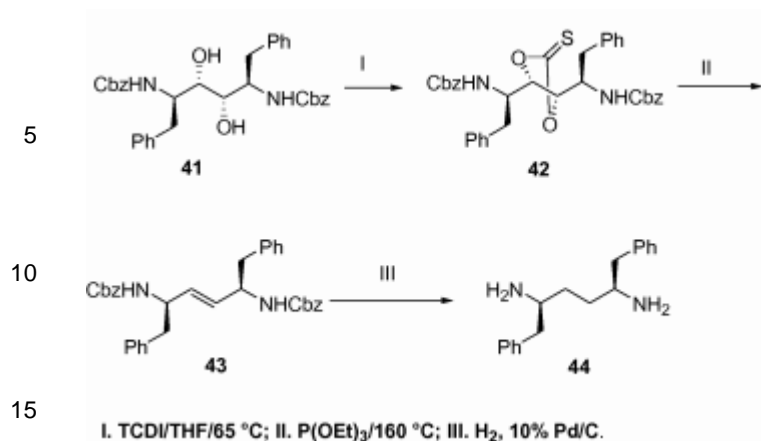
[0231] El ejemplo **N** se preparó utilizando procedimientos similares a aquellos utilizados para preparar al ejemplo **M**, utilizando los siguientes reactivos: el compuesto **40** (0,055 g, 0,152 mmol); el compuesto **29** (0,92 ml de una solución de 0,2 M de THF, 0,183 mmol); THF (1 mL); DIPEA (0,040 mL, 0,228 mmol); HOBt (0,025 g, 0,182 mmol); EDC (0,032 mL, 0,182 mmol). Se aislaron 0,087 g (87%) del ejemplo **N** en forma de una lámina incolora (LC/MS *m/z*: 657,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR CCl<sub>3</sub>, 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

## [0232]

## Esquema 16





#### Compuesto 41

20 **[0233]** El compuesto **41** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1996, 61, 444-450.

#### Compuesto 42

25 **[0234]** Se calentó a una mezcla del compuesto **41** (1,73 g, 3 mmol) y de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,14 g, 6,1 mmol) en THF (60 mL) a 65 °C durante 72 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó exitosamente con 1 N de HCl, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (gel sílice, hexanos/ EtOAc = 1/1) generó al compuesto **42** (980 mg). m/z: 611,1 (M+H)<sup>+</sup>.

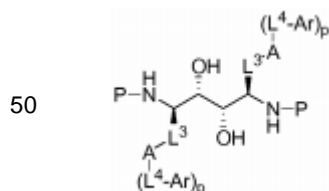
#### Compuesto 43

30 **[0235]** Se calentó a una mezcla del compuesto **42** (980 mg) y fosfito de trietilo (10 ml) a 160 °C durante 14 horas. Los reactivos en exceso se removieron bajo presión reducida. Una re - cristalización a partir de una mezcla de hexanos (11 ml) y de EtOAc (3,6 mL) generó al compuesto **57** (580 mg). m/z: 557,3 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Compuesto 44

40 **[0236]** Se hidrogenó a una mezcla del compuesto **43** (580 mg) en i-PrOH/EtOAc (12 mL/12 mL) bajo alta presión (100 psi) durante 24 horas en la presencia de un 10% de Pd/C (200 mg). Se agregó diatomita y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Una filtración y evaporación generó al compuesto **44** (285 mg). m/z: 269,1 (M+H)<sup>+</sup>.

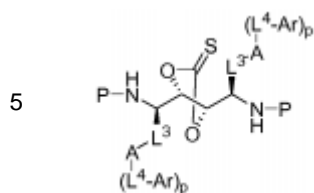
45 **[0237]** Una persona con conocimiento en la industria reconocerá que el procedimiento señalado en el esquema **16** puede utilizarse para preparar una variedad de análogos de 1,4-diaminas 1,4-sustituidas para el compuesto **44**. Por ejemplo, puede prepararse una 2,3-dihidroxi-1,4-diamina protegida con aminas análoga al compuesto **41**.



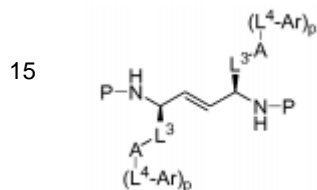
#### Análogos del compuesto 41

60 donde L<sup>3</sup>, A, Ar y P son tal como se define en este documento, y el grupo protector "P" es cualquier grupo protector de aminas descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en la Síntesis Orgánica), Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9). Los análogos del compuesto **41** pueden transformarse entonces, de acuerdo a los métodos señalados en el esquema **16** para formar a análogos del compuesto **42**:

65



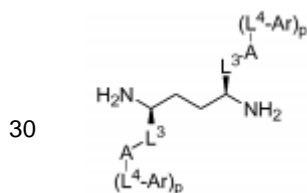
10 Análogos del compuesto **42**;  
análogos del compuesto **43**:



20

Análogos del compuesto **43**;  
y  
análogos del compuesto **44**:

25

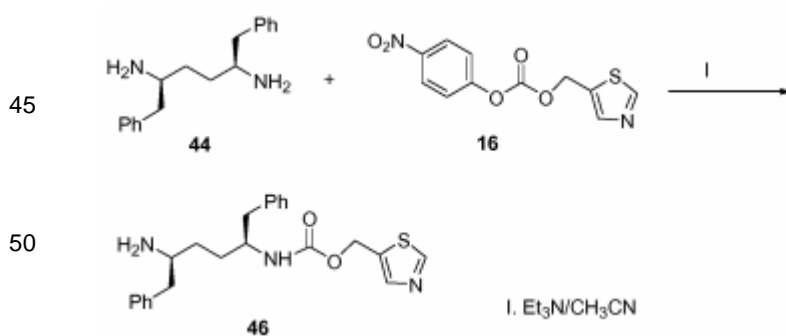


35 Análogos del compuesto **44**.

35

**[0238]** También se reconocerá que las configuraciones estereoquímicas aparte de aquellas mostradas (es decir, enantiómeros o diastereómeros) pueden prepararse mediante la selección de análogos del compuesto **41** que tienen una configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

40 **Esquema 17**

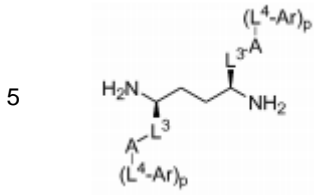


55 Compuesto 46

**[0239]** A la solución del compuesto **45** (950 mg, 3,5 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (36 mL) a 0 °C se agregó al compuesto **16** (892 mg, 3,2 mmol), seguido por diisopropilamina (1,2 mL, 7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a 25 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó sucesivamente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (gel sílice, 100% de EtOAc en relación a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 4/1) generó al compuesto **46** (770 mg). m/z: 410,1 (M+H)<sup>+</sup>.

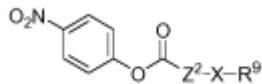
**[0240]** Una persona con conocimiento en la industria reconocerá que el procedimiento señalado en el esquema **17** puede utilizarse para preparar una variedad de compuestos análogos al compuesto **46**. Por ejemplo, 1,4-diaminas análogas al compuesto **44** pueden prepararse tal como se mencionó anteriormente:

65

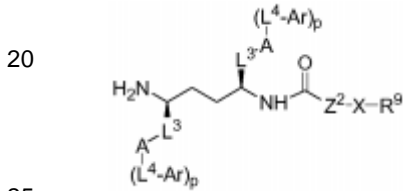


10 Análogos del compuesto **44**.

[0241] Los análogos del compuesto **44** pueden reaccionar entonces con análogos del compuesto **16**:

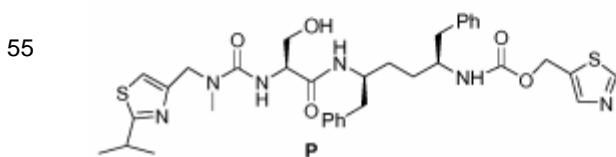
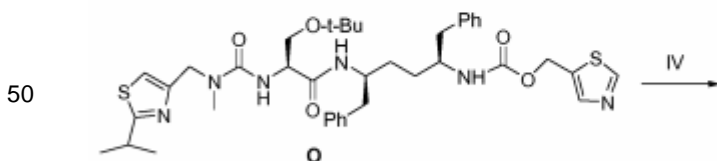
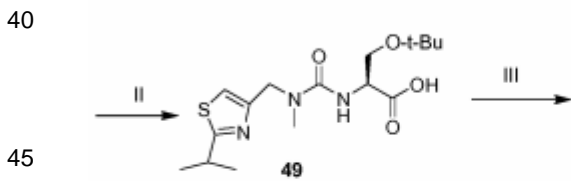
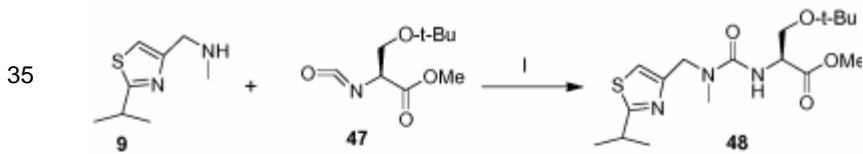


15 Análogos del compuesto **16**,  
(donde Z<sup>2</sup>, X y R<sup>9</sup> son tal como se definen en este documento) para formar a los análogos del compuesto **46**:



[0242] También debe tomarse en cuenta que configuraciones estereoquímicas aparte de aquellas mostradas (es decir, enantiómeros o diastereómeros) pueden prepararse mediante la selección de análogos del compuesto **44** que tengan una configuración estereoquímica apropiada en los centros quirales.

30 **Esquema 18**



I. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/25 °C; II. a. NaOH/dioxano/H<sub>2</sub>O; b. HCl; III. Amina 46/EDC/HOBt;  
IV. a. TFA; b. NaOH

#### Compuesto 47

5

**[0243]** El compuesto 47 puede comprarse de TCI.

#### Compuesto 48

10 **[0244]** A una solución del compuesto **9** (500 mg, 3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se agregó al compuesto **47** (500 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas. Una purificación mediante una cromatografía de columna de destellos (hexanos/ EtOAc = 1/1,5) generó al compuesto **48** (242 mg). m/z: 372,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Compuesto 49

15

**[0245]** 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 durante una hora y se acidificó con 4 N de HCl en dioxano (0,25 ml, 1 mmol). La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>. Una concentración generó al compuesto 49 (200 mg). m/z: 356,2 (M-H)<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo O

25 **[0246]** A una solución del ácido **49** correspondiente (30 mg, 0,08 mmol) y del compuesto **46** (22 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) se agregó HOBt (15 mg, 0,11 mmol), EDC (20 µl, 0,11 mmol), y disopropiletilamina (0,2 mL). Se agitó a la mezcla durante 12 horas y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía de columna de destellos (hexanos/ EtOAc = 1/5 a 0/100) generó al ejemplo **O** (17 mg). m/z: 749,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo P

30 **[0247]** Al ejemplo **O** (ICI 7 mg) se agregó TFA (2 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y se concentró. La mezcla se diluyó con THF (2 ml) y se agregó 1,0 N de una solución de NaOH hasta alcanzar un pH de 11. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (EtOAc) generó al ejemplo **P** (12 mg). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,25-6,9 (11 H, m), 6,51 (1 H, amplio), 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)<sup>+</sup>.

35

#### Preparación de los ejemplos Q, R y S

40

#### **[0248]** Esquema 19

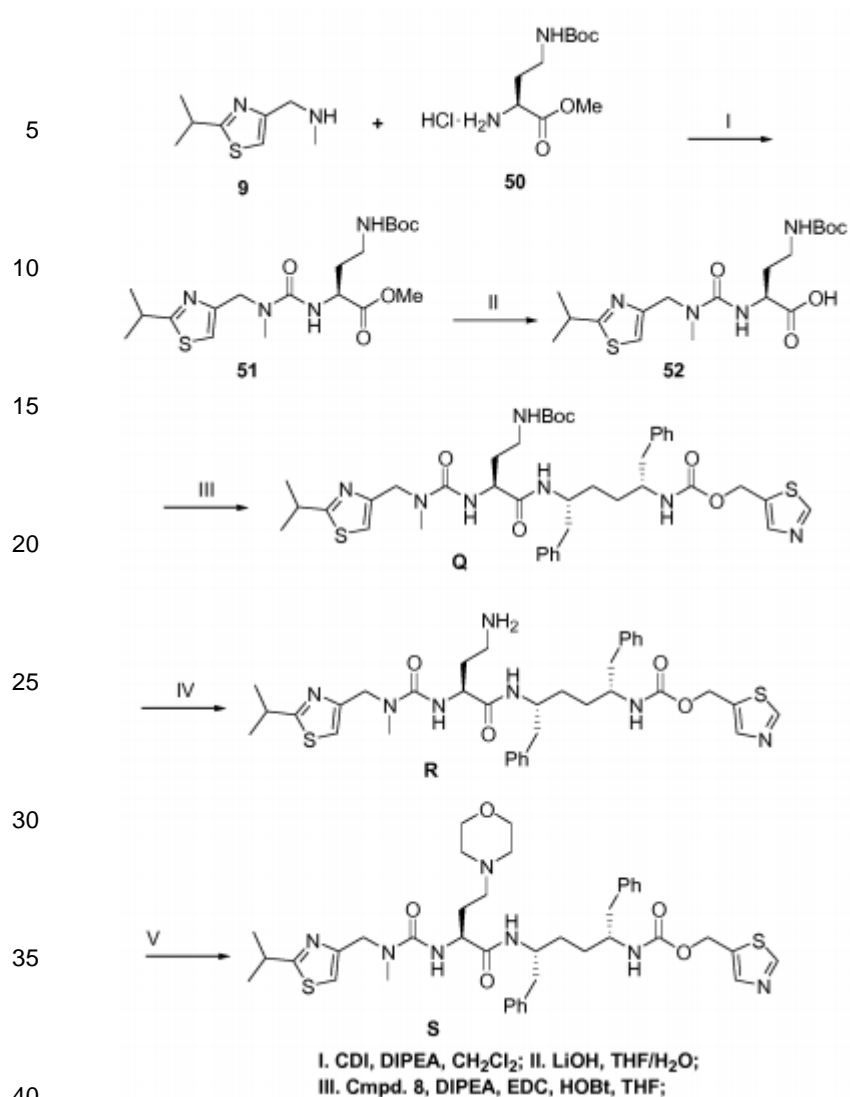
45

50

55

60

65



45 **IV. a. HCl/dioxano; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; V.  
(BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, DMF**

50 Compuesto 50

[0249] El compuesto 50 puede comprarse de Chem Impex International, y se usó sin más purificaciones.

55 Compuesto 51

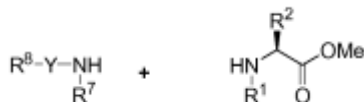
[0250] El compuesto 50 (7,0 g, 26,0 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (330 mL) y se agregó 1,1-carbonildiimidazol (4,22 g, 26,0 mmol), seguido de *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (19 mL, 104 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. El compuesto 9 (4,44 g, 26,0 mmol) se disolvió en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agregó a la mezcla de la reacción. La solución se agitó a 25 °C durante 7 horas. El solvente se removió al vacío y el residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 66-100% de un gradiente de EtOAc/Hexano) generó al compuesto 51 (7,34 g). m/z: 429,0 (M+H)<sup>+</sup>.

60 Compuesto 52

[0251] El compuesto 51 (7,34 g, 17,13 mmol) se disolvió en THF (90 ml) y se agregó 1 M de LiOH (35 mL) acuoso. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La reacción se desactivó con 1 M de HCl (51 ml) y la mezcla se ajustó a un pH 2. La mezcla se extrajo con acetato etílico. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para facilitar al compuesto 52 (7,00 g). El compuesto 52 recuperado se utilizó en el siguiente paso sin

más purificaciones. m/z: 415,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0252] Una persona con conocimiento en la industria entenderá que el procedimiento señalado en el esquema 19 puede utilizarse 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:



Análogo del compuesto 9

Análogo del compuesto 50,

para formar compuestos análogos al compuesto 51, que reaccionen adicionalmente para formar a compuestos análogos al compuesto 52:



Análogos del compuesto 51

Análogos del compuesto 52;

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y Y son tal como se definen en este documento.

[0253] También se reconoce que las configuraciones estereoquímicas aparte de aquellas que se muestran (es decir, enantiómeros o diaestereómeros) pueden prepararse mediante la selección de análogos del compuesto 50 que tengan la configuración estereoquímica apropiada en el centro quiral.

#### Ejemplo Q

[0254] El compuesto 52 (2,57 g, 6, 21 mmol) se disolvió en THF (67 ml). Se agregó al compuesto 8 (2,10 g, 5,13 mmol), seguido por HOBt (1,04 g, 7,70 mmol), i-Pr<sub>2</sub>NEt (3,67 mL, 20,52 mmol), y EDC (1,82 mL, 10,26 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 5% de iPrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo Q (3,02 g). m/z: 806,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo R

[0255] El ejemplo Q (3,02 g, 3,74 mmol) se suspendió en una solución de 4,0 N de HCl/dioxano (30 ml) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y se vertió Et<sub>2</sub>O en la mezcla de la reacción. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1,5 horas. Al sólido se le permitió asentarse y la capa de éter se decantó. Se repitió el lavado 2 veces con Et<sub>2</sub>O. El producto se secó al vacío para generar a un sólido blanco (3,18 g, producción cuantitativa). Se agregó una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado al sólido que se acaba de mencionar (3,18 g) agitándose hasta que el sólido desapareció. La solución acuosa se extrajo con acetato etílico. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para generar al ejemplo R en forma de una espuma amarilla (2,44 g, 81%). El ejemplo R recuperado se utilizó sin más purificaciones en el siguiente paso. m/z: 706,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo S

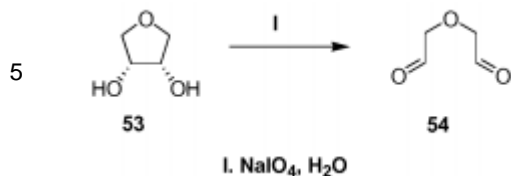
Método I:

[0256] El ejemplo R (1,00 g, 1,42 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se agregó a éter de bromoetilo por goteo, seguido de NaHCO<sub>3</sub> (0,239 g, 2,84 mmol). Se agitó a la mezcla de la reacción a 25 °C durante 2 horas. La solución se calentó a 65 °C y se agitó durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante HPLC con fase en reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 5-95% de CH<sub>3</sub>CN/agua) generó al compuesto 70 (580 mg, 53%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 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<sub>AB</sub>, 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)<sup>+</sup>.

Método II:

[0257]

## Esquema 20



10

## Compuesto 54

[0258] El compuesto **54** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en T. Med. Chem. 1993, 36, 1384 (incorporado completamente para todo propósito a este documento por referencia).

15

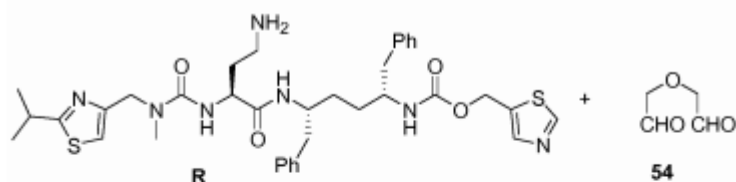
[0259] A una solución del compuesto **53** (0,550 g, 5,28 mmol) (Sigma-Aldrich) en H<sub>2</sub>O (8,8 ml) a 0 °C se agregó NaIO<sub>4</sub>

(1,016 g, 4,75 mmol). A la mezcla se le permitió calentarse lentamente a 25 °C y se agitó durante 12 horas. Se agregó NaHCO<sub>3</sub> en estado sólido a la mezcla de la reacción hasta alcanzar un pH de 7. Se agregó CHCl<sub>3</sub> (16 mL) y a la mezcla se le permitió agitarse durante 5 minutos. La mezcla se filtró y se lavó al sólido con CHCl<sub>3</sub> (6 mL). La solución combinada de H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificaciones.

20

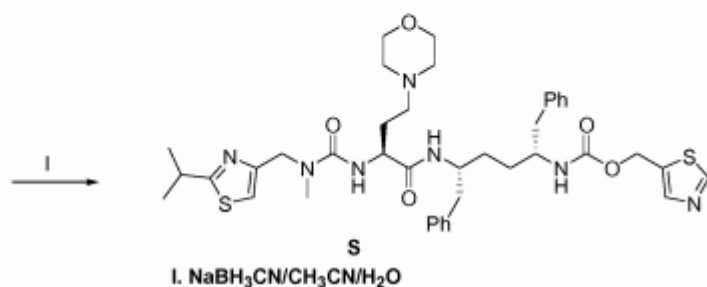
## Esquema 21

25



30

35



40

## Ejemplo S

[0260] A una solución del ejemplo R (70 mg, 0,1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 mL) se agregó cianoborohidruro de sodio (50 mg) en agua (5 ml). A la mezcla que se acaba de mencionar se agregó una solución de un dialdehído del compuesto **54** (0,6 mmol) en CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O) (4 mL/ 1 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas, y se alcalinizó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una purificación mediante una HPLC con fase en reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS) generó al ejemplo **S** (57 mg).

50

## Método III

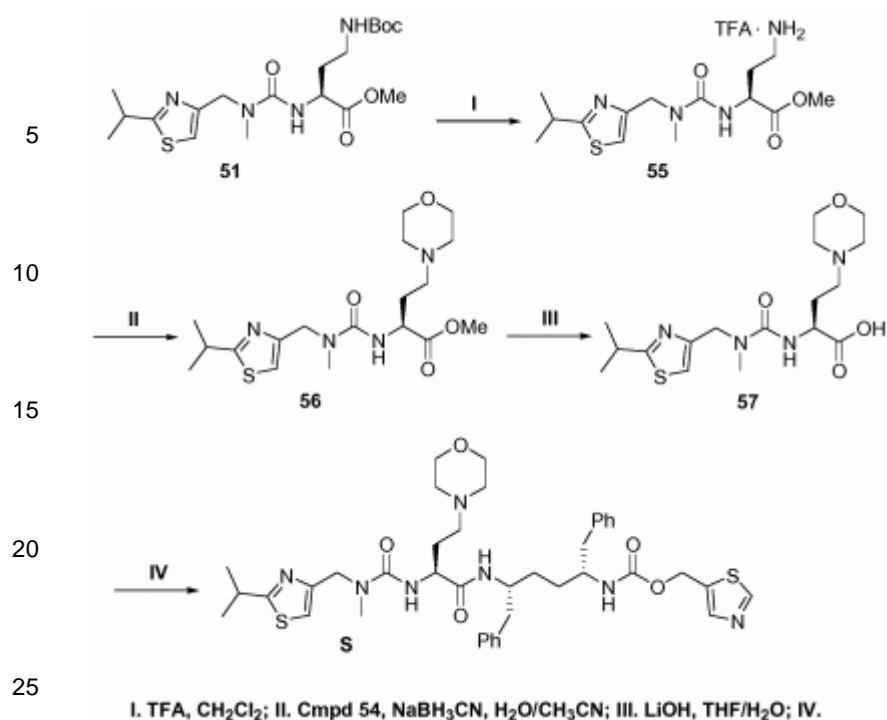
55

## [0261]

## Esquema 22

60

65



Cmpd 8 de aminas, DIPEA, EDC, HOBT, THF

#### Compuesto 55

[0262] El compuesto **51** (0,28 g, 0,66 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) y se agregó TFA (1 ml) por goteo. A la reacción se le permitió agitarse a 25 °C durante una hora. El solvente se removió bajo presión reducida para generar al compuesto **55** (0,39 g). m/z: 329,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Compuesto 56

[0263] A una solución del compuesto **55** (0,39 g, 0,89 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (45 mL) se agregó NaBH<sub>3</sub>CN (0,45 g, 7,12 mmol) y H<sub>2</sub>O (45 mL). Se agregó una solución del compuesto **54** (0,55 g, 5,34 mmol) en CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (40 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de la reacción se convirtió alcalinizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado acuoso y se extrajo secuencialmente con acetato etílico y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con H<sub>2</sub>O y salmuera, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente 0-10% de un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al compuesto **56** (0,17 g). m/z: 399,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Compuesto 57

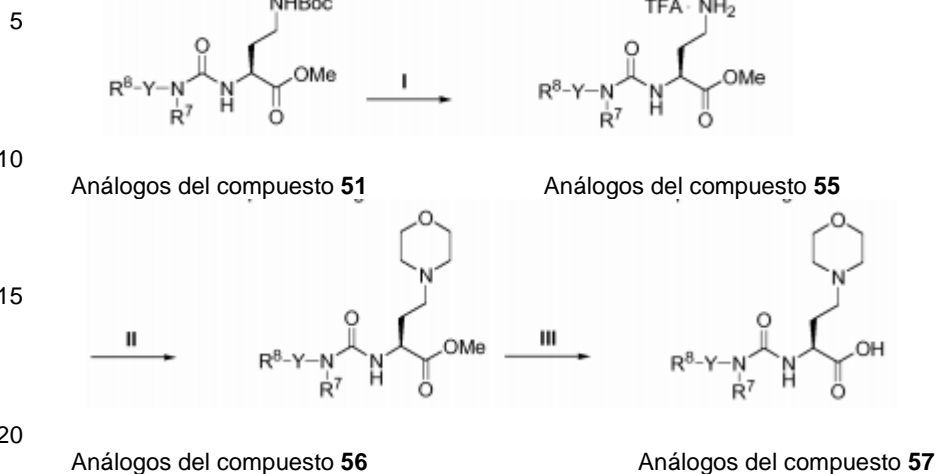
[0264] El compuesto **56** (377 mg, 0,95 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y se agregó 1 M de LiOH (1,90 mL) acuoso. La mezcla se agitó a 25 °C durante una hora. La reacción se neutralizó con 1 M de HCl. El THF se removió bajo presión reducida y la solución acuosa se le liofilizó para generar al compuesto **57** (365 mg). El material se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificaciones. m/z: 385,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo S

[0265] El ejemplo **S** (185 mg, 57%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo **Q**, excepto que se utilizó al compuesto **57** (160 mg, 0,42 mmol) en vez de al compuesto **52**. m/z de la masa: 776,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0266] Una persona con conocimiento en la industria reconocerá que el procedimiento señalado en el esquema 22 puede utilizarse para preparar una variedad de compuestos análogos a los compuestos **55-57**:



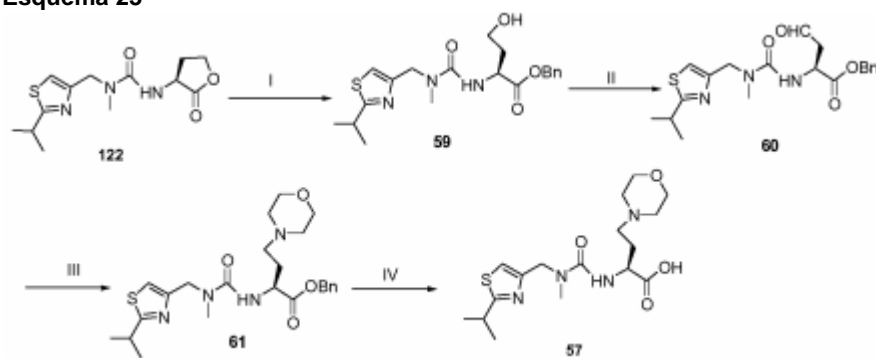


I. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; II. Ex. R, NaBH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN; III. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O  
 donde R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y Y son tal como se define en este documento.

[0267] También debe reconocerse que otras configuraciones estereoquímicas aparte de aquellas mostradas (es decir, enantiómeros o diaestereómeros) pueden prepararse mediante la selección de análogos del compuesto **51** que tengan una propiedad estereoquímica apropiada en el centro quiral.  
 Método IV

[0268]

**Esquema 23**



I. a. NaOH/H<sub>2</sub>O; b. BnBr; II. SO<sub>3</sub>/piridina; III. Morfolina/NaBH(OAc)<sub>3</sub>; IV. A. NaOH; b. HCl  
Compuesto 59

[0269] A una solución del compuesto **122** (33 g, 112 mmol) (refiérase al 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 durante una hora a 25 °C y los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con etanol (3x400 mililitros), y se secó a 60 °C durante 2 horas bajo un vacío potente para generar a un sólido blanco. A la solución del sólido que se acaba de mencionar en DMF (180 ml) se agregó bromuro de bencilo (16,2 ml, 136 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a la oscuridad, y se desactivó con agua (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4x300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5x) y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración generó al compuesto **59** (48 g), el cual se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones.

Compuesto 60

[0270] Una mezcla del compuesto **59** (33 g, 74 mmol) en DMSO (225 mL) y Et<sub>3</sub>N (36 mL) se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0-10 °C, se agregó SO<sub>3</sub>- piridina (45 g), y se agitó continuamente durante 60 minutos. Se agregó hielo (300 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó EtOAc (300 mL) y después de eso se agregó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado hasta alcanzar un pH de 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 lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x) saturado, agua (3x), y salmuera. La mezcla se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para generar al compuesto 60 (32 g), que se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificaciones.

#### 5 Compuesto 61

[0271] A una solución del compuesto 60 (32 g) en CH<sub>3</sub>CN (325 mL) se agregó morfolina (12,9 ml, 148 mmol), con un baño de agua alrededor del matraz de la reacción, seguido por HOAc (8,9 mL, 148 mmol), y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (47 g, 222 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se removió al CH<sub>3</sub>CN bajo presión reducida, y la mezcla se diluyó con EtOAc(300 mL). Se agregó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado hasta alcanzar un pH de 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (2x), agua (1x) y salmuera (1x). La mezcla se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de gel sílice (EtOAc en relación a DCM/iPrOH =10/1) para generar al compuesto 61 (30 g).

#### 15 Compuesto 57

[0272] 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 durante una hora a 25 °C, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (200 ml), y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x100 mL). La fase de agua se acidificó con 12 N de HCl (5,2 ml) y se secó bajo presión reducida para generar al compuesto 57 (22 g).

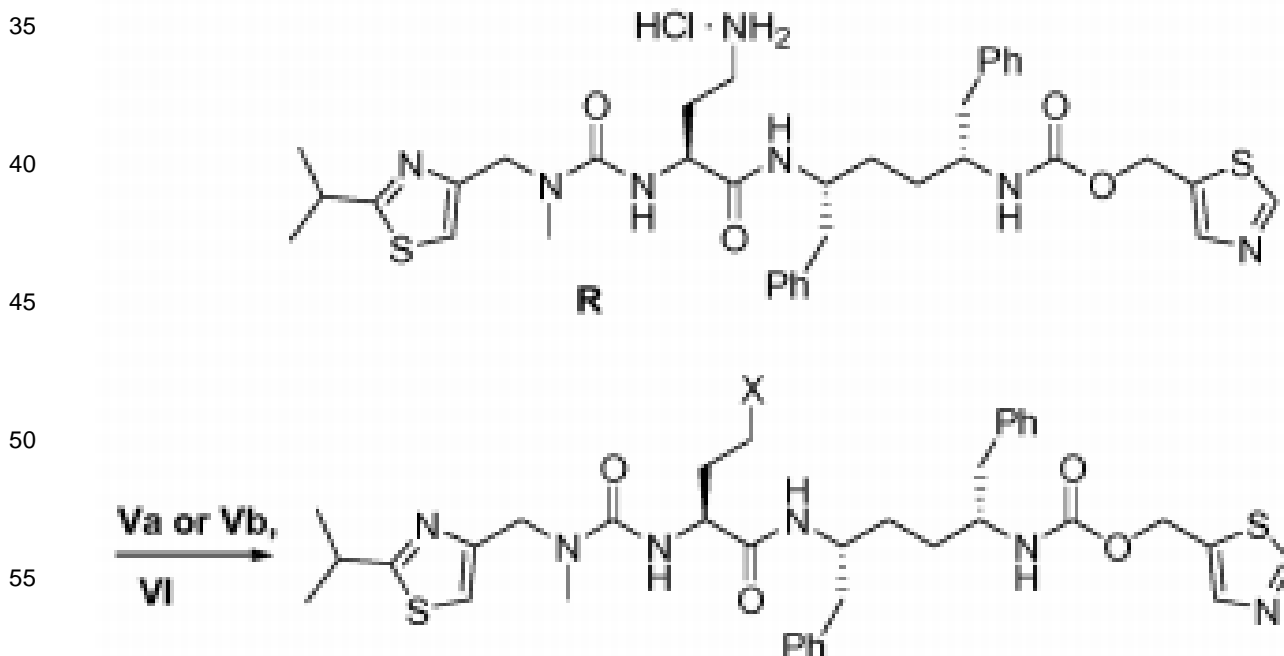
#### Ejemplo S

25 [0273] El compuesto 57 se convirtió al ejemplo S utilizando el procedimiento descrito en el método III, en secciones anteriores este documento.

#### Preparación de los compuestos T y U

#### 30 [0274]

#### Esquema 24 esquema 24



65 Va. CH<sub>3</sub>COCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Vb.  
CH<sub>3</sub>COOH, DIPEA, EDC, HOBT, THF; VI.  
MsCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

Compuestos:

Ex. T: X=NHAc  
Ex. U: X=NHM<sub>s</sub>

Ejemplo T

## Método I

5 **[0275]** La sal de clorhidrato del ejemplo **R** (100 mg, 0,13 mmol) se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y se disolvió mediante la adición de iPr<sub>2</sub>NEt (69 µl). Se agregó, por goteo, a cloruro de acetilo (11 µl) y a la mezcla se le permitió agitarse a 25 °C durante 4 horas. El solvente se removió al vacío. Una purificación del residuo mediante cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 8% de iPrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo **T** (39 mg, 40%). m/z: 748,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>AB</sub>, 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

15 **[0276]** Se agregó una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a la sal de clorhidrato del ejemplo **R** (3,18 g, 3,46 mmol) mientras se agitaba hasta que el sólido desapareció. La solución acuosa se extrajo con acetato etílico. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para generar al ejemplo **R** en forma de una espuma amarilla (2,44 g, 81%). Este material se utilizó sin más purificaciones en el siguiente paso. m/z: 706,1 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **[0277]** El ejemplo **R** (300 miligramos, 0,43 mmol) se disolvió en THF (5.5 mL). Se agregó ácido acético (37 µl, 0.64 mmol), seguido de HOBt (85 mg, 0.64 mmol), iPr<sub>2</sub>NEt (304 µl, 1.70 mmol), y EDC (151 µl, 0.85 mmol). A la mezcla de la reacción se le permitió agitarse a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada acuosa, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo **T** (249 mg, 77%). m/z: 748.2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo U

30 **[0278]** El ejemplo **R** (100 mg, 0,13 mmol) se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y se disolvió mediante la adición de iPr<sub>2</sub>NEt (69 µl). Se agregó cloruro de metanosulfonilo (12 µl), por goteo, y se le permitió agitarse a la mezcla a 25 °C durante 4 horas. El solvente se removió al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 8% de iPrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo **U** (55 mg, 54%). m/z: 784,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

35

Preparación de los ejemplos V, W, X y Y**[0279]**

40

**Esquema 25**

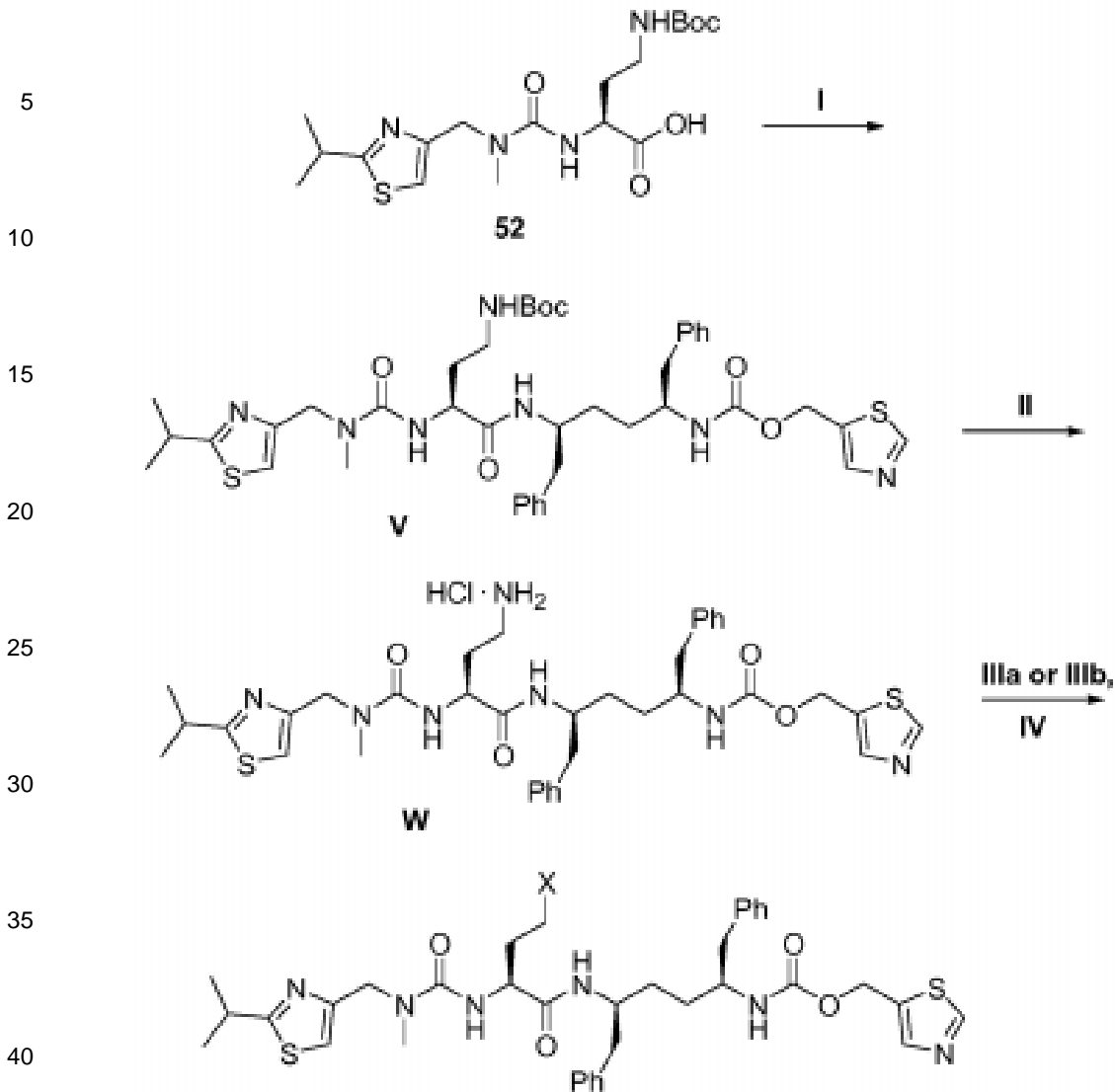
45

50

55

60

65



Compuestos:

I. Cmpd. 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF;  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; IIIb. CH<sub>3</sub>COOH, DIPEA, EDC, HOBT, THF; IV. MsCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

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

Ejemplo V

[0280] El ejemplo V (692 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo Q, excepto que se utilizó al compuesto 46 en vez del compuesto 8. m/z: 806,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo W

[0281] El ejemplo W (770 mg, producción cuantitativa) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo R excepto que se utilizó al ejemplo V en vez de al ejemplo Q. m/z: 706,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) b 9,86 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 5,29, 5,17 (d<sub>AB</sub>, 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

**[0282]** El ejemplo X (107 mg, 55%) se preparó siguiendo el procedimiento del método I para el ejemplo T, excepto que se utilizó al ejemplo W en vez del ejemplo R. m/z: 748,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 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<sub>AB</sub>, J=13 Hz, 2H); 4,54, 4,46 (d<sub>AB</sub>, 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

**[0283]** El ejemplo X (205 mg, 65%) se preparó siguiendo el procedimiento del método II para el ejemplo T, excepto que se utilizó al ejemplo W en vez del ejemplo R. m/z: 748,2 (M+H)<sup>+</sup>.

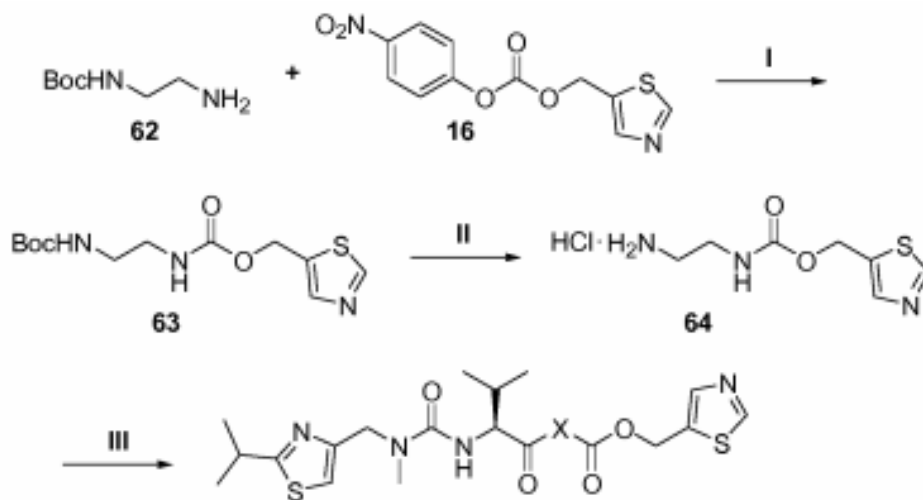
## Ejemplo Y

**[0284]** El ejemplo Y (106 mg, 50%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo U, excepto que se utilizó al ejemplo W en vez del ejemplo R. m/z: 784,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 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

**[0285]**

## Esquema 26



Ejemplos:

Z: X=NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHAA: X=NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH

AB: X=

AC: X=

AD: X=

I. DIPEA, CH<sub>3</sub>CN; II. HCl/dioxano, EtOAc; III. Ácido 29, DIPEA, EDC, HOBt, THF

## Compuesto 62

**[0286]** El 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (**62**) puede comprarse de Aldrich, y se utilizó sin más purificaciones.

## Compuesto 63

**[0287]** A una solución del compuesto **62** (2,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (15 mL) se agregó al compuesto **16** (1,82 mmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (0,61 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 25-100% de un gradiente de EtOAc/hexano) generó al compuesto **63**. m/z: 301,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Compuesto 64

**[0288]** A una solución del compuesto **63** (1,05 mmol) en EtOAc (3 mL) se agregó una solución de 4N de HCl/dioxano (1,1 ml). A la mezcla se le permitió agitarse a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y se obtuvo al compuesto **64** en forma de un polvo blanco. Este material se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones. m/z: 216,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Z

**[0289]** 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 en forma de una solución de 1,0 M en THF, seguido por HOBt (59 mg, 0,44 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina

(207 µL, 1,16 mmol), y EDC (103 µl, 0,58 mmol). A la reacción se le permitió agitarse durante 12 horas a 25 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado acuoso, agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0-10% de un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo Z (54 mg, 38%). m/z: 497,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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

**[0290]** El ejemplo **AA** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III (esquema **20**) para el ejemplo **Z**, con la excepción que se utilizó a 3-aminopropilcarbamato de terc-butilo en vez de al 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (compuesto **62**). Después de una purificación con Combiflash®, se obtuvieron 38 mg (34%) del ejemplo AA. m/z: 511,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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

**[0291]** El ejemplo **AB** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III (esquema **20**) para el ejemplo **Z**, con la excepción de que se utilizó a 1-piperacina-carboxilato de terc-butilo en vez de al 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (compuesto **62**). Después de una purificación con Combiflash®, se obtuvieron 64 mg (45%) del ejemplo **AB**. m/z: 523,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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

**[0292]** El ejemplo **AC** se preparó siguiendo los procedimientos para los pasos I-III (esquema **20**) para el ejemplo **Z**, con la excepción de que se utilizó a 4-amino-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo en vez de a 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (compuesto **62**). Después de una purificación con Combiflash®, se obtuvieron 60 mg (44%) del ejemplo **AC**. m/z: 537,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

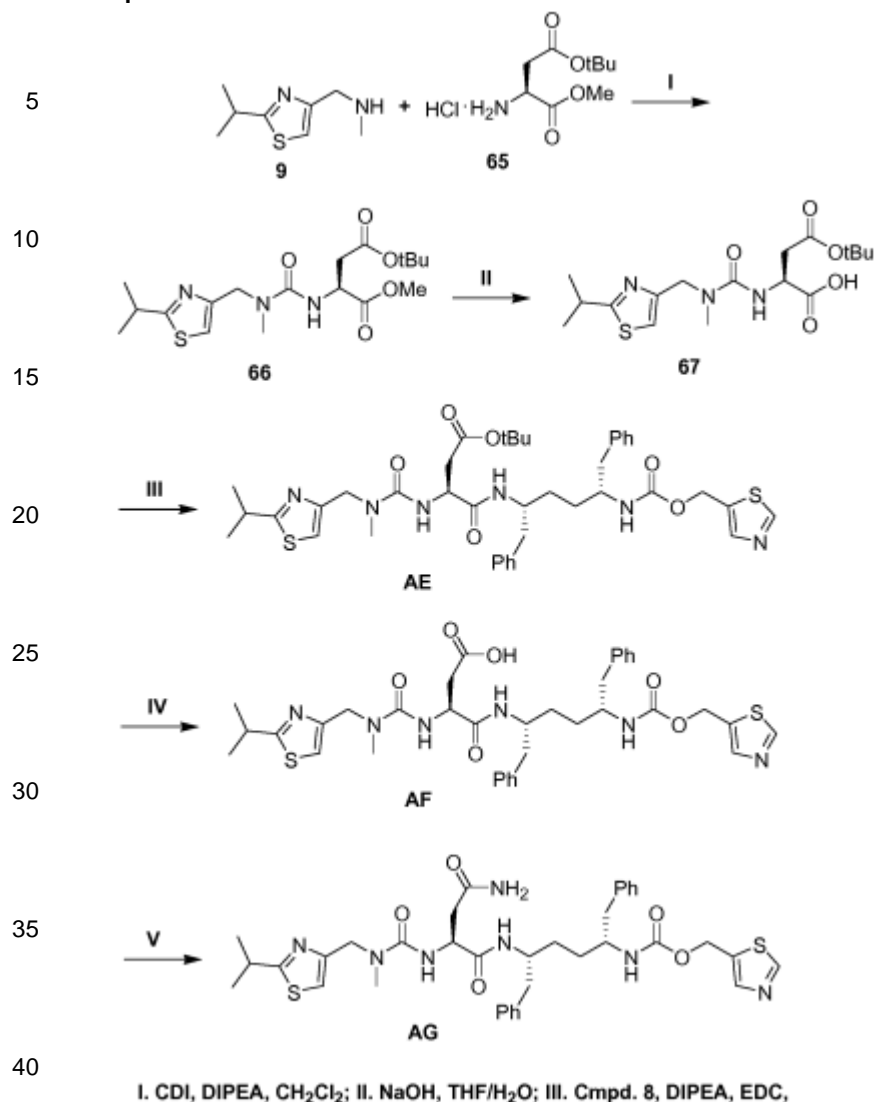
#### Ejemplo AD

**[0293]** El ejemplo **AD** se preparó siguiendo los procedimientos I-III para el ejemplo **Z**, con la excepción de que se utilizó 4-piperidinilcarbamato de terc-butilo en vez de 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (compuesto **62**) después de una purificación con Combiflash® se obtuvieron 49 mg (36%) del ejemplo **AD**. m/z: 537,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

#### Preparación de los ejemplos AE-AG

#### [0294]

## Esquema 27



## Compuesto 65

[0295] El compuesto 65 puede comprarse de Chem Impex International, y se utilizó sin más purificaciones.

## Compuesto 66

[0296] El compuesto 65 (956 mg, 4,0 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL) y se agregó 1,1-carbonildiimidazol (648 mg, 4,0 mmol), seguido de *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (2,8 mL, 16 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. El compuesto 9 (679 mg, 4,0 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y se agregó a la reacción. A la mezcla se le permitió agitarse durante 5 horas. Entonces, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato etílico y se filtró a través de diatomita. El acetato etílico se removió entonces al vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: EtOAc) generó al compuesto 66 (841 mg). m/z: 400,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuesto 67

[0297] El compuesto 66 (841 mg, 2,11 mmol) se disolvió en THF (9 ml) y se agregaron 2 N de NaOH acuoso. La solución se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se ajustó el pH de la reacción a 2 con 1 N de HCl. Se extrajo a la mezcla con acetato etílico, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El compuesto 67 (772 mg) se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificaciones. m/z: 386,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo AE

**[0298]** El compuesto **67** (569 mg, 1,48 mmol) se disolvió en THF (17 ml). Se agregó al compuesto **8** (970 mg, 2,37 mmol), seguido de HOBt (300 mg, 2,22 mmol), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (1,06 mL, 5,92 mmol), y EDC (0,52 mL, 2,96 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 36 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 8% de *i*PrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo AE (3,02 g). m/z: 777,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo AF

**[0299]** El ejemplo AE (100 mg, 0,13 mmol) se disolvió en TFA uniforme (3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. Una purificación mediante HPLC en fase en reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 5-95% de un gradiente de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) generó al ejemplo AF (20 mg, 21%). m/z: 721,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) b 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).

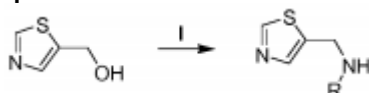
#### Ejemplo AG

**[0300]** El ejemplo AF (70 mg, 0,10 mmol) se disolvió en dioxano (0,5 ml). Se agregó DMF (83 µl), piridina (25 µl, 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 durante 48 horas, se diluyó entonces con acetato etílico y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante HPLC con fase en reversa (columna Phenomenex Synergi® Comb-HTS, eluyente: 5-95% de un gradiente de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) generó al ejemplo AG (35 mg, 50%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) b 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

##### [0301]

##### Esquema 28



15

68: R = metilo

69: R = ciclopropilo

**I. a. MsCl, TEA, CH<sub>3</sub>CN; b. MeNH<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O; c. Amina de ciclopropilo**

#### Compuesto 15

**[0302]** El compuesto **15** puede comprarse de Molekcula, y se utilizó sin más purificaciones.

#### Compuesto 68

**[0303]** El compuesto **15** (6,81 g, 59,1 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (340 mL) y se agregó cloruro de metanosulfonilo (7,03 ml, 65,1 mmol), seguido de trietilamina (9,03 ml, 65,1 mmol). Después de agitar a la mezcla durante 20 minutos, se agregó un 40% masa de metilamina/agua (516 ml) a la mezcla de la reacción. La solución se agitó durante 12 horas a 25 °C. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se dividió entre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> saturados acuosos. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0-10% de un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al compuesto **68** (5,07 g). m/z: 128,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Compuestos 69

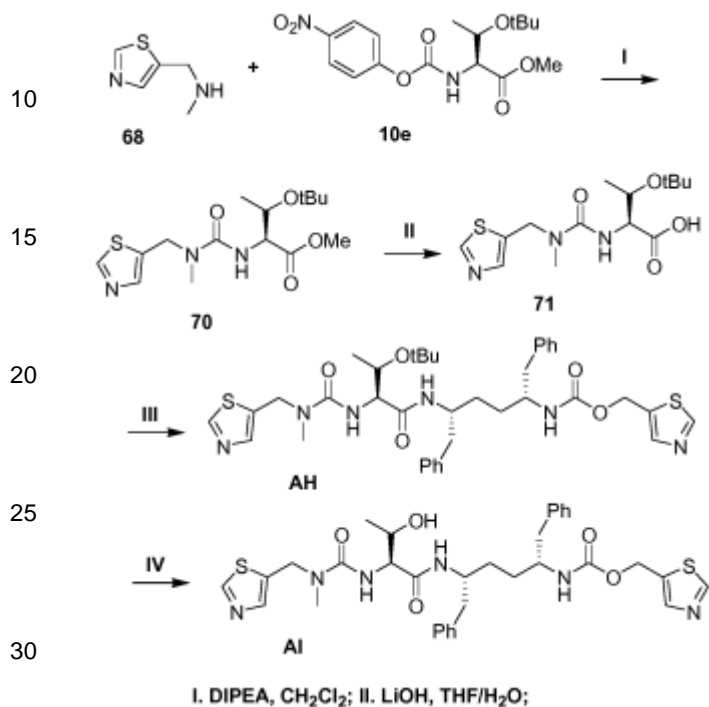
**[0304]** El compuesto **15** (10,0 g, 80 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (500 mL) y se agregó cloruro de metanosulfonilo (7,0 ml, 88 mmol), seguido por trietilamina (12,3 ml, 88 mmol). Después de agitar a la mezcla durante 2 horas, se agregó ciclopropilamina (140 ml, 2000 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (500 mL) a la mezcla de la reacción. La solución se agitó durante 36 horas a 25 °C. El solvente se removió bajo presión reducida y la sustancia espesa se dividió entre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 3:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:*i*-PrOH saturada acuosa. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El compuesto **69** (12,81 g) se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones. m/z: 155,0 (M+H)<sup>+</sup>.



## Preparación de los ejemplos AH y AI

[0305]

## 5 Esquema 29



III. Cmpd. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;

35 IV. a. TFA uniforme; b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>O

## Compuesto 70

40 [0306] El compuesto **68** (1,00 g, 7,80 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se agregó al compuesto **10e** (2,51 g, 7,09 mmol), seguido de *N,N*-dimetaminopiridina (200 mg, 1,63 mmol), y trietilamina (4,34 mL, 31,2 mmol). A la mezcla se le permitió agitarse a 60 °C durante 6 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturados acuosos, H<sub>2</sub>O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 20-100% de un gradiente de EtOAc/Hexano) para generar al compuesto **70** (2,14 g). m/z: 343,9 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuestos 71

50 [0307] El compuesto **70** (2,14 g, 6,23 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se agregó 1 M de LiOH acuoso (12,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con 1 M de HCl (15 ml) y la mezcla se ajustó a un pH de 2. La mezcla se extrajo con acetato etílico. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron para facilitar al compuesto **71** (1,96 g). Este material se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones. m/z: 330,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## 55 Ejemplo AH

60 [0308] El compuesto **71** (43 mg, 0,13 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml). Se agregó al compuesto **8** (50 mg, 0,12 mmol), seguido de HOBt (24 mg, 0,18 mmol), iPr<sub>2</sub>NEt (86 µl, 0,48 mmol), y EDC (42 µl, 0,24 mmol). Se agitó a la mezcla a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de columnas de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 1-10% de un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo **AH** (66 mg). m/z: 721,2 (M+H)<sup>+</sup>.

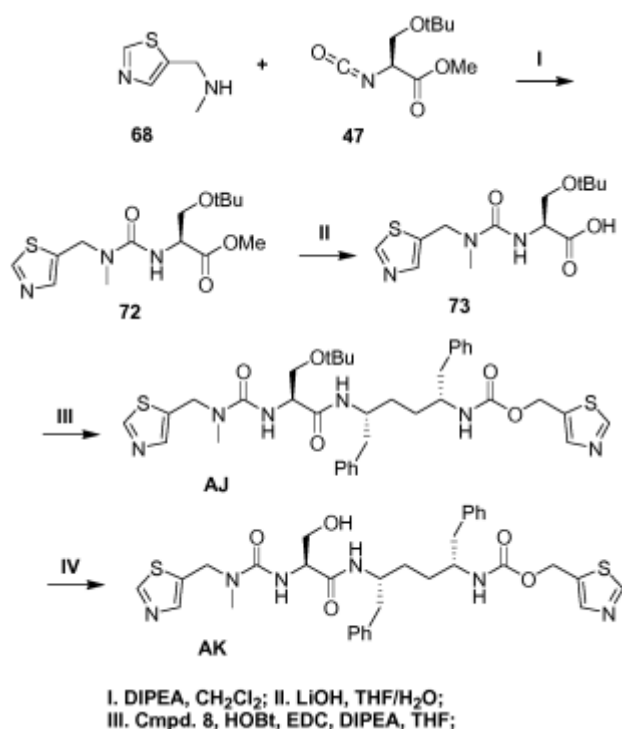
## 65 Compuesto AI

[0309] El ejemplo **AH** (66 mg, 0,09 mmol) se disolvió en TFA y se permitió que se agite a 25 °C durante 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se diluyó con THF (3 ml) y se agregaron 2 N de NaOH acuoso hasta alcanzar un pH de 12. A la mezcla se le permitió agitarse durante 20 minutos y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 0-20% de un gradiente de i-PrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo **AI** (71 mg, 97%). m/z: 665,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) b 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<sub>AB</sub>, 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**

[0310]

Esquema 30



IV. a. TFA uniforme; b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>O

Compuesto 47

[0311] El compuesto **47** puede comprarse de TCI America, y se utilizó sin más purificaciones.

Compuesto 72

[0312] El compuesto **72** se preparó siguiendo procedimiento para el compuesto **48** (método II) excepto que se utilizó al compuesto **68** en vez de al compuesto **9**.

Compuesto 73

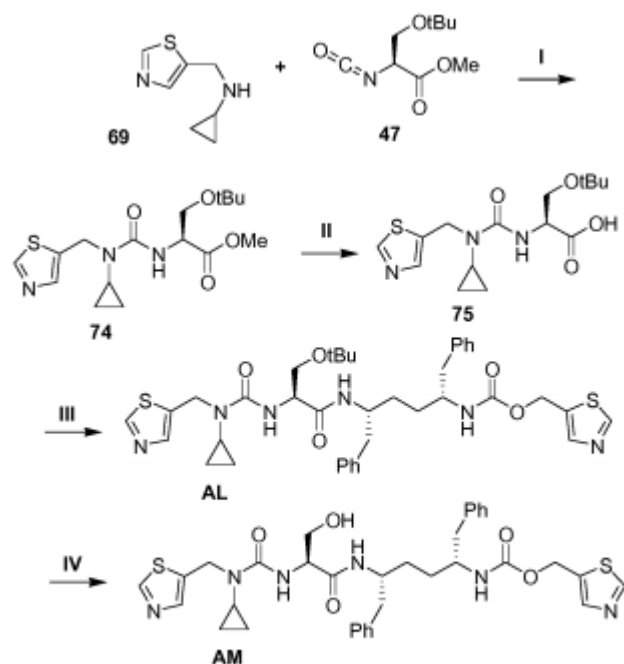
[0313] El compuesto **73** se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **49**, excepto que se utilizó al compuesto **72** en vez de al compuesto **48**.

Ejemplo AT

[0314] El ejemplo **AJ** (70 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AH**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **73** (41 mg, 0,13 mmol) en vez de al compuesto **71**. m/z: 707,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo AK

**[0315]** El ejemplo **AK** (40 y 3 mg, 67%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AI**, con la excepción de que se utilizó al ejemplo **AJ** (70 mg, 0,10 mmol) en vez de al ejemplo **AH**. m/z: 651,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Preparación de los ejemplos AL y AM**[0316]**Esquema 31

I. DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; II. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O;  
III. Cmpd. 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF;

**IV. a. TFA uniforme; b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>O**Compuesto 74

**[0317]** El compuesto **69** (1,56 g, 10, 1 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Se agregó al compuesto **47** (1,7 g, 8,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), seguido de iPr<sub>2</sub>NEt (3,02 mL, 16,9 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 50-100% de un gradiente de EtOAc/hexano) generó al compuesto **74** (2,92 g). m/z: 356,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 75

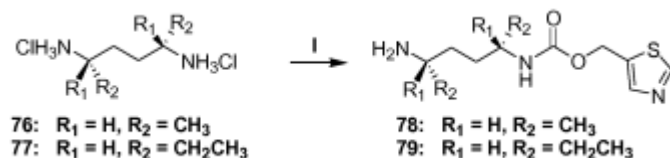
**[0318]** El compuesto **74** (0,97 mmol) se absorbió en THF (3 ml) y se trató con 1 M de LiOH (2 mmol) preparada recientemente y se agitó vigorosamente durante una hora. La reacción se desactivó con 1 M de HCl (2,5 mmol) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 mL). Los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml) se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido y se concentraron al vacío para generar a 0,331 g (cuantitativo) del compuesto **75** en forma de una lámina incolora (m/z 342,0 (M+H)<sup>+</sup>).

Ejemplo AL

**[0319]** El ejemplo **AL** (2,20 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AH**, con la excepción de que se utilizó al ejemplo **75** (2,00 g, 4,88 mmol) en vez del compuesto **71**. m/z: 733,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo AM

[0320] El ejemplo AM (1,88 g, 92%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AI**, con la excepción de que se utilizó al ejemplo **AL** (2,20 g, 3,01 mmol) en vez de al ejemplo **AH**.  $m/z$ : 677,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) b 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<sub>AB</sub>, 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

[0321] El compuesto **76** ( $m/z$  117,0 (M+H)<sup>+</sup> de diamina) se preparó utilizando un procedimiento similar a aquel utilizado para preparar al compuesto **22** (descrito en el esquema **12**) excepto que se utilizó a CBZ-L-alininol en vez de a CBZ-L-fenilalininol y el paso III se realizó agregando 1 M de HCl.

Compuesto 77

[0322] El compuesto **77** ( $m/z$  145,0 (M+H)<sup>+</sup> de diamina) se preparó utilizando un procedimiento similar a aquel utilizado para preparar al compuesto **76** excepto que se utilizó (S)-(+)-2-CBZ-amino-1-butanol en vez de CBZ-L-alininol.

Compuesto 78

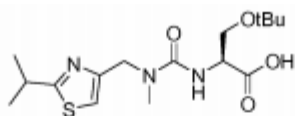
[0323] El compuesto **76** (7,93 mmol) se agregó a una solución de NaOH (16,7 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 mL) que se enfrió a 0 °C y se diluyó con MeCN (40 mL). Se agregó DIPEA (2, 1 ml, 11,9 mmol). El compuesto **16** (7,9 mmol) se absorbió en MeCN (40 mL) y se agregó a la solución de la reacción por goteo mediante un embudo de adición durante una hora. A la solución resultante se le permitió calentarse la temperatura del cuarto durante la noche. El solvente se removió al vacío y el residuo se absorbió en 3/1 de CHCl<sub>3</sub>/IPA (50 mL). La solución resultante se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (50 ml) y se agregó agua hasta que la capa acuosa se volvió homogénea. La capa acuosa se extrajo con 3/1 de CHCl<sub>3</sub>/IPA (3 X 25 mL). Los elementos orgánicos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrido. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO<sub>2</sub> (100% de EtOAc, entonces del 0 a 20% de MeOH/DCM) para producir 0,63 g (31%) de **78** en forma de un sólido blanquecino. ( $m/z$  258,0 (M+H)<sup>+</sup>).

Compuesto 79

[0324] El compuesto **79** ( $m/z$  286,1 (M+H)<sup>+</sup>) se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **78** excepto que se utilizó al compuesto **77** en vez de al compuesto **76**.

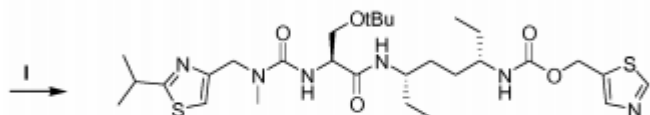
**Esquema 33**

5



49

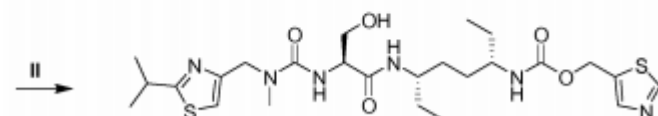
10



AN

15

20



AO

I. Cmpd. 79. HOBT. EDC. DIPEA. THF:

III. a. TFA uniforme; b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>OEjemplo AN

[0325] El ejemplo AN (68 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo AH, con la excepción de que se utilizó al compuesto 49 (68 mg, 0.19 mmol) en vez de al compuesto 71, y al compuesto 79 (50 mg, 0.18 mmol) en vez de al compuesto 8. m/z: 625.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo AO

[0326] El ejemplo AO (66 mg, 76%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo AI, con la excepción de que se utilizó al ejemplo AN (43 mg, 0.13 mmol) en vez de al ejemplo AH. m/z: 569.2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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 (dAB, 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**[0327]**

45

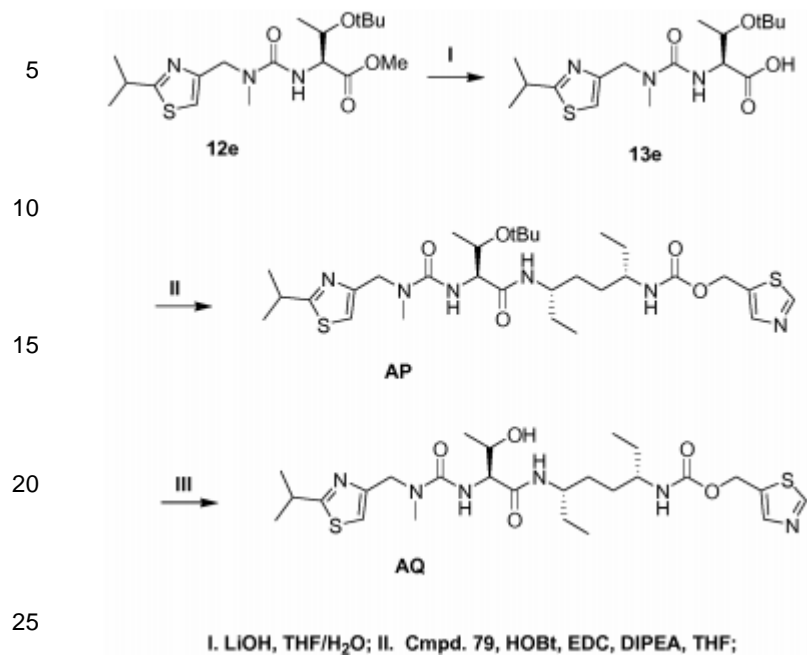
50

55

60

65

## Esquema 34



III. a. TFA uniforme; b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>O

30 Compuesto 13e

[0328] El compuesto **13e** (1,39 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **71**, con la excepción que se utilizó al compuesto **12e** (1,53 g, 3,97 mmol) en vez de al compuesto **70** m/z: 372,0 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Ejemplo AP

[0329] El ejemplo **AP** (87 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AH**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **13e** (71 mg, 0,19 mmol) en vez de al compuesto **71**, y al compuesto **79** (50 mg, 0,18 mmol) en vez de al compuesto **8**. m/z: 639,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Compuesto AQ

[0330] El ejemplo **AQ** (61 mg, 76%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AI**, con la excepción de que se utilizó al ejemplo **AP** (87 mg, 0,14 mmol) en vez de al ejemplo **AH**. m/z: 583,2 (M+H)<sup>+</sup>.

45

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 b 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<sub>AB</sub>, 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).

50

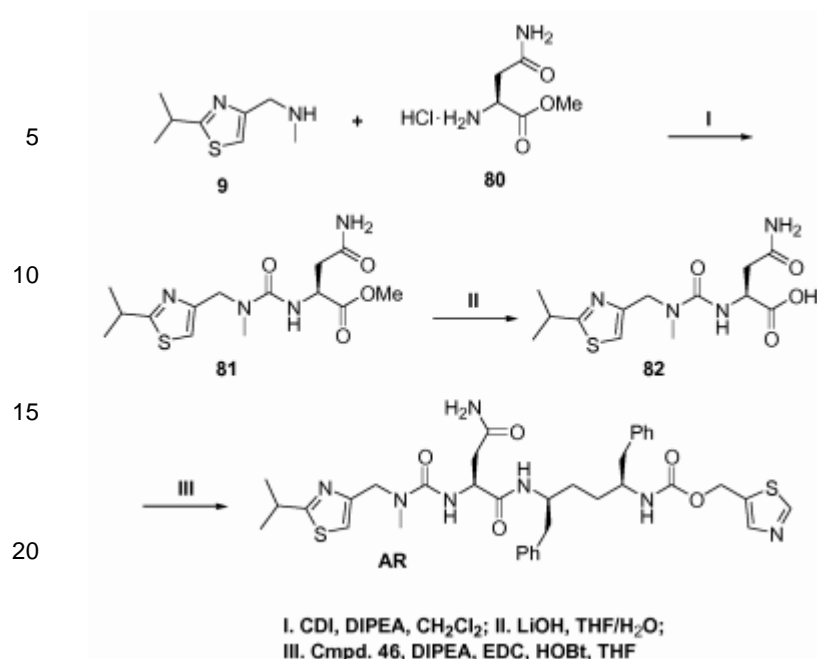
Preparación del ejemplo AR

## [0331]

55 Esquema 35

60

65



25

Compuesto 80

[0332] El compuesto **80** puede comprarse de Chem Impex International, y se utilizó sin más purificaciones.

30 Compuesto 81

[0333] El compuesto **80** (2,0 g, 11,0 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mL) y se agregó 1,1-carbonildiimidazol (1,78 g, 11,0 mmol), seguido por iPr<sub>2</sub>NEt (7,83 mL, 43,8 mmol). A la solución se le permitió agitarse a 25 °C durante 12 horas. El compuesto **9** (1,86 g, 11,0 mmol) se disolvió en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agregó a la mezcla de la reacción. La solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió al vacío y el residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 66-100% de un gradiente de EtOAc/Hexano) generó al compuesto **81** (0,252 mg). m/z: 343,0 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Compuesto 82

[0334] El compuesto **82** (0,252 g, 0,74 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y se agregó 1 M de LiOH acuoso (1,48 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La reacción se desactivó con 1 M de HCl (2 ml) y la mezcla se ajustó a un pH de 2. La mezcla se extrajo con acetato etílico. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para generar al compuesto **82** (0,18 g). Este material se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones. m/z: 329,1 (M+H)<sup>+</sup>.

45

Ejemplo AR

50

[0335] El compuesto **82** (182 mg, 0,55 mmol) se disolvió en THF (7,15 ml). Se agregó al compuesto **46** (225 mg, 0,55 mmol), seguido de HOBt (112 mg, 0,83 mmol), iPr<sub>2</sub>NEt (393 µl, 2,20 mmol), y EDC (194 µl, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada acuosa, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 5-10% de un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo **AR** (208 mg, 53%). m/z: 720,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

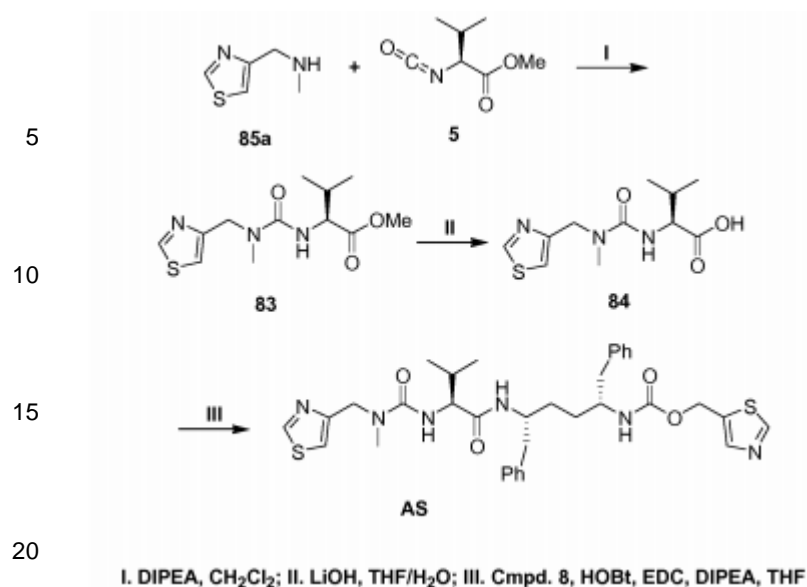
55

60

Preparación del ejemplo AS

[0336]

65 Esquema 36



#### Compuesto 85<sup>a</sup>

[0337] El compuesto **85a** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el compuesto **4**, excepto que se utilizó 4-clorometiltiazol (comprado de TCI America) en vez de al compuesto **3**, y se utilizó metilamina en vez de isopropilamina.

#### Compuesto 83

[0338] Al compuesto **85a** (0,40 g, 3,12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1,04 mL, 5,85 mmol), seguido por el compuesto **5** (2,80 microlitros, 1,95 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 3,5 horas a 25 °C. El solvente se removió bajo presión reducida. Una purificación mediante Combiflash® (fase estacionaria: gel de sílice; eluyente: 90-100% de un gradiente de EtOAc/Hexano) generó al compuesto **83** (0,51 g). m/z: 286,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Compuesto 84

[0339] El compuesto **83** (0,51 g, 1,77 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se agregó 1 M de LiOH acuoso (3,54 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con 1 M de HCl (4,8 ml) y la mezcla se ajustó a un pH de 2. La mezcla se extrajo con acetato etílico. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron para generar al compuesto **84** (0,430 g). Este material se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones. m/z: 272,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo AS

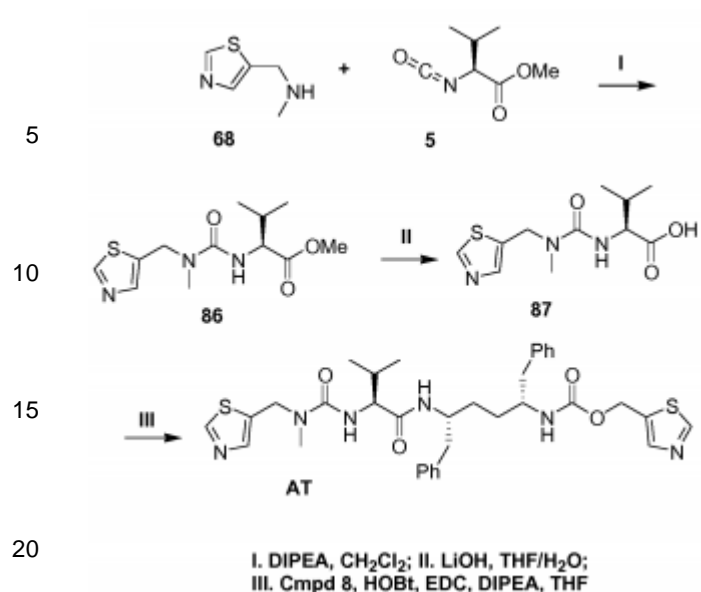
[0340] El compuesto **84** (150 mg, 0,55 mmol) se disolvió en THF (7,15 ml). Se agregó al compuesto **8** (225 mg, 0,55 mmol), seguido de HOBt (112 mg, 0,83 mmol), iPr<sub>2</sub>NEt (393 μl, 2,20 mmol), y EDC (198 μl, 1,11 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (fase estacionaria: gel de sílice; 7% de i-PrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo **AS** (2/19 mg, 60%). m/z: 663,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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 del ejemplo AT

[0341]

#### Esquema 37

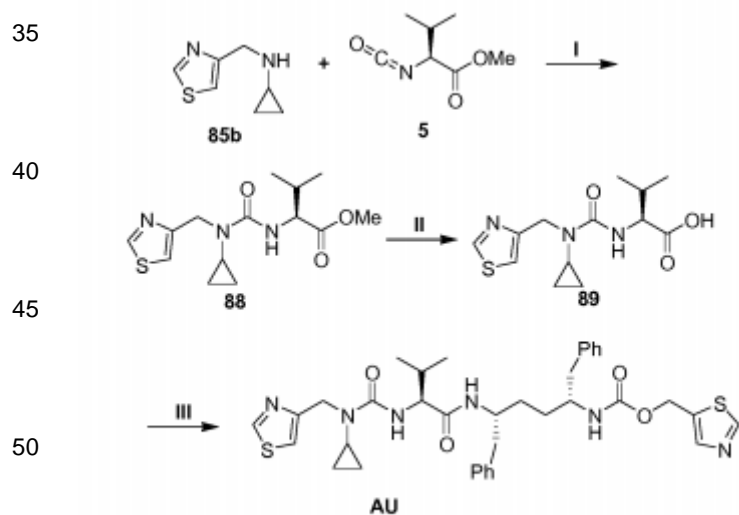


Compuesto 87

25 [0342] El compuesto **87** (386 mg) se preparó a partir del compuesto **86** siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **7** a partir el compuesto **6**, excepto que se utilizó al compuesto **68** en vez de al compuesto **4**. m/z 286,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación del ejemplo AU

30 [0343]

Esquema 38

55 I. DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; II. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; III. Cmpd. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Compuesto 85b

60 [0344] El compuesto **85b** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el compuesto **4**, excepto que se utilizó a 4-clorometiltiazol (obtenido de TCI America) en vez de al compuesto **3**.

Compuesto 88

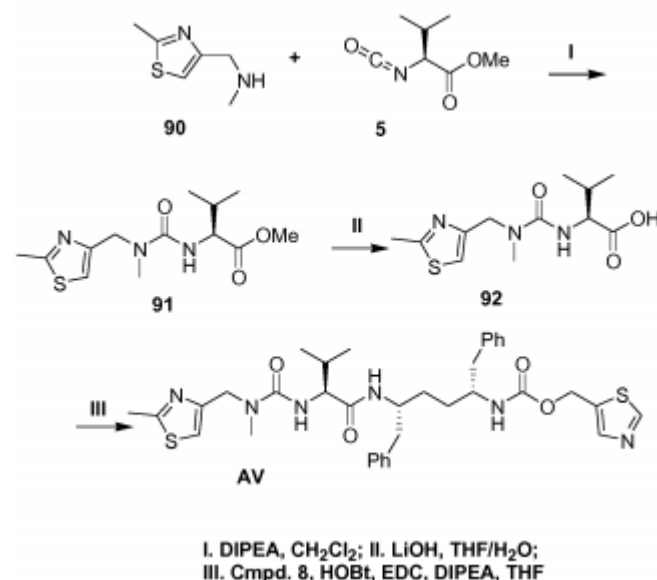
65 [0345] El compuesto **88** (341 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **83**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **85b** (300 mg, 1,95 mmol) en vez el compuesto **85a**. m/z: 312,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 89

**[0346]** El compuesto **89** (341 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **84**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **88** (293 mg, 0,99 mmol) en vez del compuesto **83**. m/z: 298,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo AU

**[0347]** El ejemplo **AU** (226 mg, 64%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **AS**, con la excepción de que se utilizó al compuesto **89** (150 mg, 0,51 mmol) en vez de al compuesto **84**. m/z: 689,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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, 1H); 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).

Preparación del ejemplo AV**[0348]****Esquema 39**Compuesto 90

**[0349]** El compuesto **90** (190 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **4**, excepto que se utilizó a 4-(clorometil)-2-metiltiazol en vez de al compuesto **3**. m/z 141,1 (M-H).

Compuesto 91

**[0350]** El compuesto **91** (400 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **6**, excepto que se utilizó al compuesto **90** en vez de al compuesto **4**. m/z 300,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 92

**[0351]** El compuesto **92** (188 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **7**, excepto que se utilizó el compuesto **91** en vez de al compuesto **6**. m/z 284,0 (M-H).

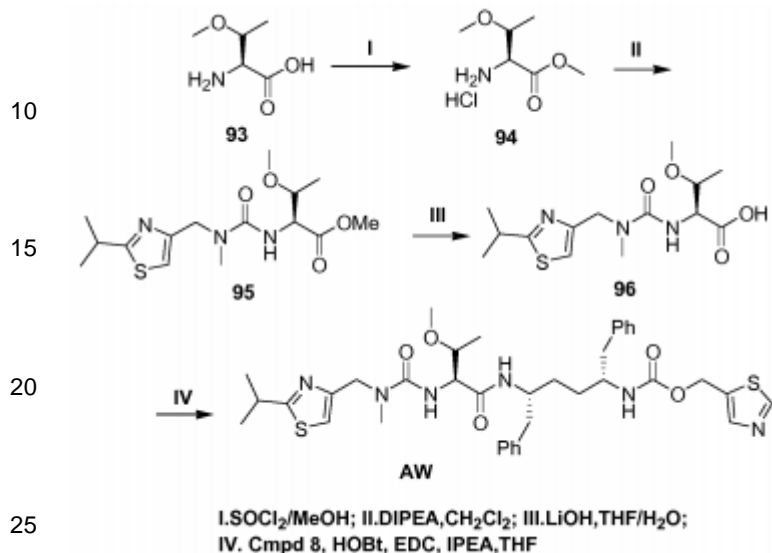
Ejemplo AV

**[0352]** El ejemplo **AV** (107 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **92** en vez de al compuesto **7**. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>

## Preparación del ejemplo AW

[0353]

## 5 Esquema 40



## Compuesto 93

30 [0354] El compuesto **93** puede comprarse de TCI, y se utilizó sin más purificaciones.

## Compuesto 94

35 [0355] 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) por goteo. La mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos, y se concentró al vacío para generar al compuesto **94**.

## Compuesto 95

40 [0356] A una solución agitada del compuesto **94** (3,7 mmol) y de diisopropiletilamina (1,4 mL, 8,3 mmol) en diclorometano (50 mL) se agregó CDI (609 mg, 3,7 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se agregó al compuesto **9**, y la mezcla se agitó durante 12 horas adicionales. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columnas de destellos (0-100%: EtOAc/hexano) generó al compuesto **95** (100 mg).  $m/z$  344,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuesto 96

50 [0357] El compuesto **96** (39 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **7** excepto que se utilizó al compuesto **95** en vez de al compuesto **6**.  $m/z$  328,3 (M-H)<sup>-</sup>.

## Ejemplo AW

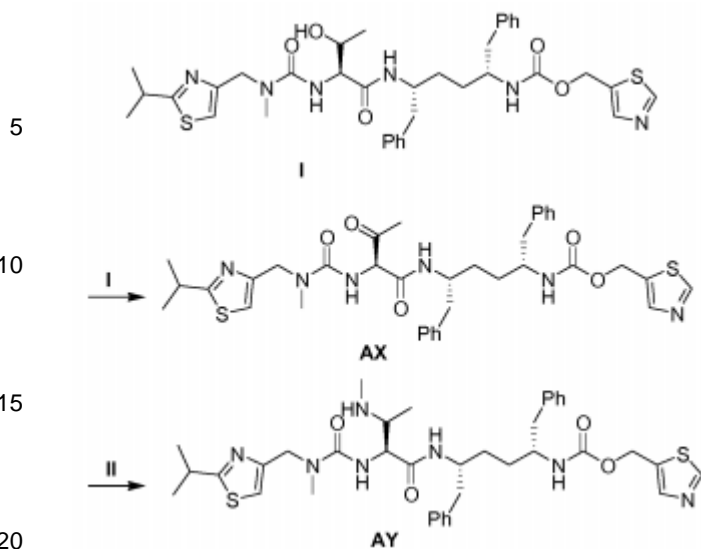
55 [0358] El ejemplo **AW** (107 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **96** en vez de al compuesto **7**. <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,45 (m, 2 H), 4,35-4,0 (m, 3 H), 3,8 (m, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (s, 3 H), 2,8-2,6 (m, 4 H), 2,0-1,4 (m, 4 H), 1,25 (m, 4 H), 1,05 (m, 4H):  $m/z$  721,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Preparación de los ejemplos AX y AY

60 [0359]

## Esquema 41

65



I. DMSO, Et<sub>3</sub>N, piridina de SO<sub>3</sub>

25 II. NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, metilamina/MeOH

Ejemplo AX

30 [0360] 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 durante 30 minutos. Se agregó piridina de SO<sub>3</sub> a la mezcla a 5 °C y se agitó durante 60 minutos. La mezcla se vertió en agua helada y se agitó entonces durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Una concentración generó al ejemplo AX. m/z 705,2 (M+H)<sup>+</sup>.

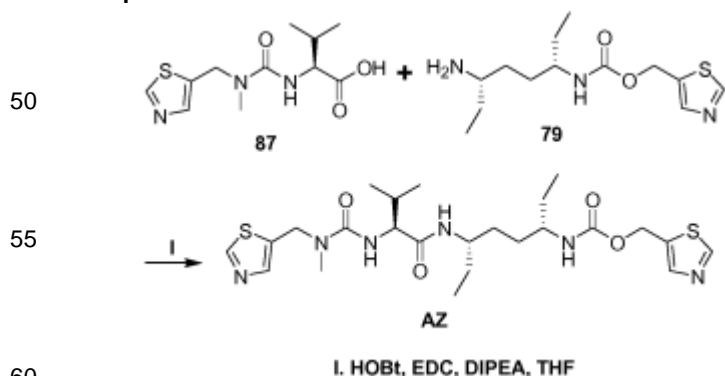
Ejemplo AY

35 [0361] A una solución agitada del ejemplo AX (70 mg, 0,099 mmol) y metilamina (1,5 ml, 2 M) en MeOH (1,5 ml) se agregó AcOH (119 mg, 1,99 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó NaBH(OAc)<sub>3</sub> (94 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Una concentración y purificación mediante HPLC preparativo generó al ejemplo AY (30 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

Preparación del ejemplo AZ

[0362]

45 **Esquema 42**



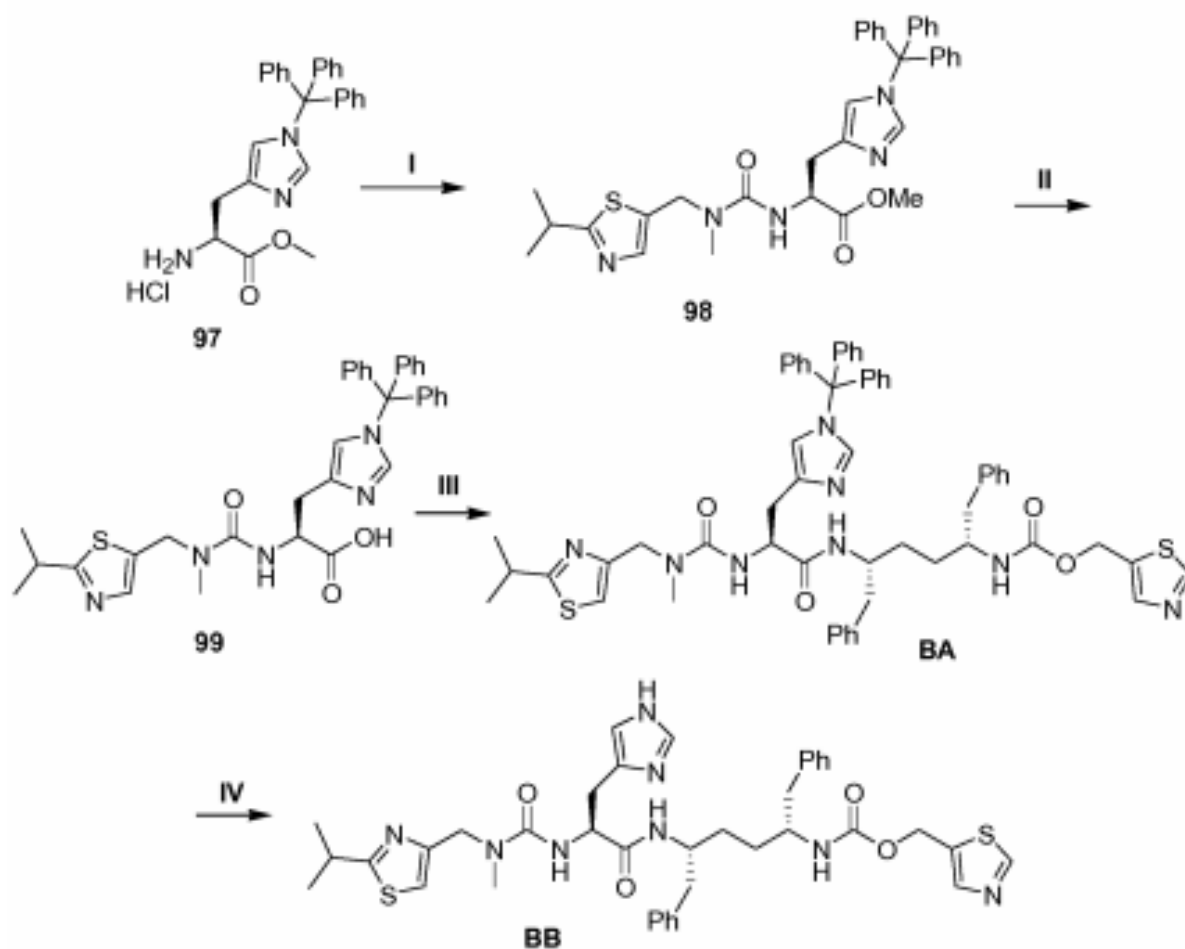
65 Ejemplo AZ

**[0363]** El compuesto **AZ** (61 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **87** en vez de compuesto **7** y al compuesto **79** en vez de al compuesto **8**.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Preparación de los ejemplos **BA** y **BB**

**[0364]**

**Esquema 43**



I. a. CDI/ $i\text{Pr}_2\text{Net}$ ; b. Compuesto **9**; II. A. NaOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; b. HCl

III. Cmpd **8**/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV.  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , TFA

Compuesto 97

**[0365]** El compuesto **97** puede comprarse de TCI, y se utilizó tal como se recibió.

Compuesto 98

**[0366]** 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 agregó CDI (362 mg, 2,2 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se agregó al compuesto **9**, y la mezcla se agitó durante 12 horas adicionales. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columnas de destellos (0-8% de MeOH/DCM) generó al compuesto **98** (1,2 g).  $m/z$  608,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Compuesto 99

[0367] El compuesto **99** (1,2 g) se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar al compuesto **67**, con la excepción que se utilizó al compuesto **98** en vez del compuesto **66**. m/z 592,2 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo BA

[0368] El ejemplo **BA** (111 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **99** en vez de compuesto **7**. m/z 986,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo BB

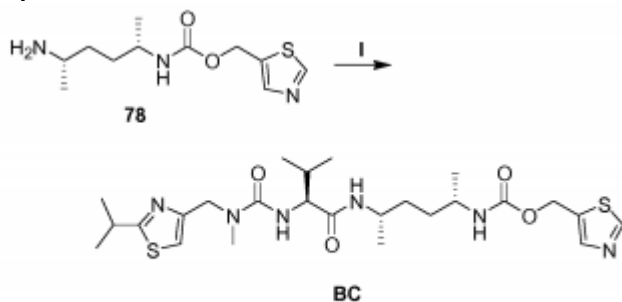
[0369] A una solución agitada del ejemplo **BA** (111 mg, 0,113 mmol) y TFA (1,4 ml) se agregó Et<sub>3</sub>SiH (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 60 minutos, luego se concentró y se dividió con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado, seguido por una extracción con EtOAc (2X) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0-15%: MeOH/DCM) generó al ejemplo **BB** (50 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

#### Preparación del ejemplo BC

[0370]

#### Esquema 44



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

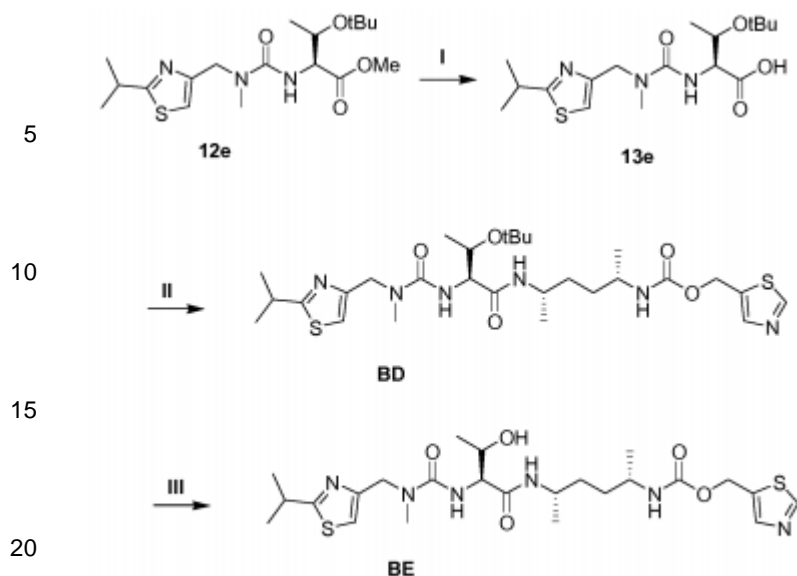
#### Ejemplo BC

[0371] El ejemplo **BC** (95 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **29** en vez de al compuesto **7**, y compuesto **78** en vez de al compuesto **8**. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

#### Preparación de los ejemplos BD y BE

[0372]

#### Esquema 45



I. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; II. Cmpd. 78, HOBt, EDC, DIPEA, THF;

25 III. a. TFA uniforme; b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>O

#### Ejemplo BD

30 [0373] El ejemplo **BD** (148 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al ejemplo **13e** en vez de al compuesto **7**, y al compuesto **78** en vez de a la amina **8**. m/z 611,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo BE

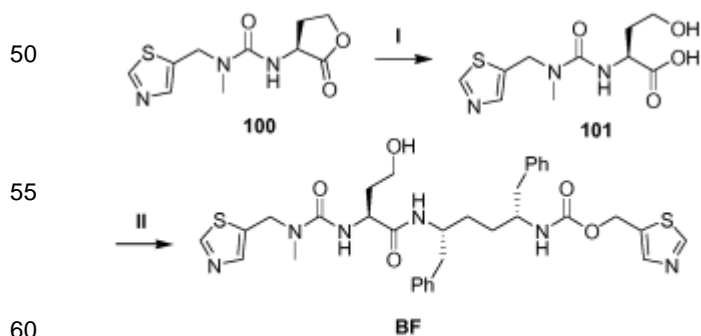
35 [0374] El ejemplo **BD** (148 mg, 0,242 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se le permitió agitarse a 25 °C durante 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se diluyó con THF (3 ml) y se agregaron 2 N de NaOH acuoso hasta alcanzar un pH de 10. A la mezcla se le permitió agitarse durante 20 minutos y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Una purificación mediante cromatografía de destellos (0-10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo **BE** (109 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) b 8,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,97-6,94 (d, 1 H), 6,90 (s, 1H), 6,32 (br s, 1 H), 5,26-5,22 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,51-4,39 (m, 3H), 4,25-4,22 (m, 2 H), 3,87 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1 H), 3,27-3,18 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 1,41-1,31 (m, 10 H), 1,13-1,00 (m, 9 H). m/z: 555,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del ejemplo BF

45

[0375]

#### Esquema 46



I. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; II. Cmpd. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

65

Compuesto 100

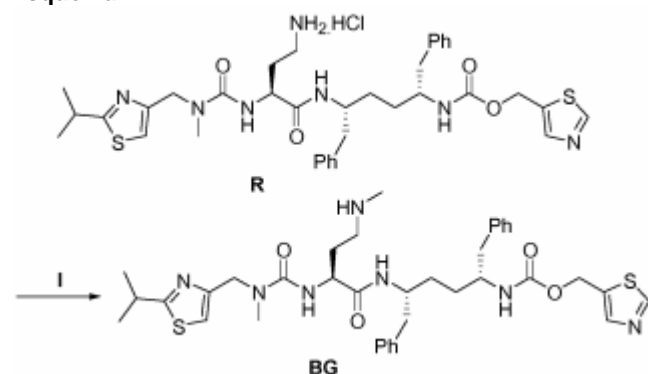
[0376] El compuesto **100** se preparó utilizando el mismo método utilizado para preparar al compuesto **122**, excepto que el compuesto **9** se reemplazó con el compuesto **68** (refiérase al esquema **70**).

Compuesto 101

[0377] El compuesto **100** (108 mg, 0,423 mmol) se disolvió en THF (2 ml), y entonces se agregaron 847  $\mu$ l de 1 M de LiOH/H<sub>2</sub>O. Después de agitarse durante la noche, se agregaron 843  $\mu$ l de 1 N de HCl. Una concentración generó al compuesto **101**.

Ejemplo BF

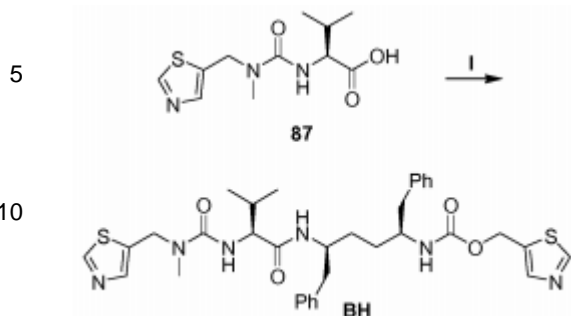
[0378] El ejemplo **BF** (24 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **101** en vez de al compuesto **7**. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27-7,10 (m, 10H), 6,55-6,52 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,21-5,19 (m, 3H), 4,77-4,53 (m, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,11-3,99 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,81-1,72 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,66-1,37 (m, 6H): m/z 665,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación del ejemplo BG**[0379]**  
**Esquema 47****I. Etiltrifluoroacetato, Mel, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF**Ejemplo BG

[0380] El ejemplo **R** (102 mg, 0,137 mmol) se disolvió en THF (2 ml), y entonces se agregaron 2 ml de etilfluoroacetato. Entonces se agregaron 1,3 eq de Mel y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en exceso. Después de agitarse durante un día, la mezcla se dividió con EtOAc y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, se extrajo con EtOAc (2X), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una purificación y cromatografía de destellos (0-20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) generó al ejemplo **BG** (6,5 mg). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  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)<sup>+</sup>.

Preparación del ejemplo BH**[0381]****Esquema 48**





15

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

20

Ejemplo BH

25

**[0382]** El ejemplo **BH** (78 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **87** en vez de al compuesto **7**, y al compuesto **46** en vez de al compuesto **8**. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

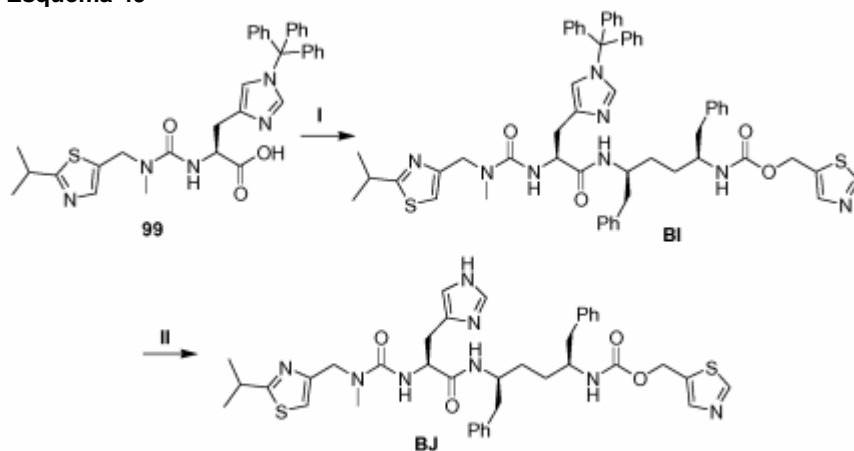
30

Preparación de los ejemplos BI y BJ

35

**[0383]**

**Esquema 49**



45

I. Cmpd. 46/EDC/HOBt, IPEA, THF; II. Et<sub>3</sub>SiH, TFA

50

Ejemplo BI

55

**[0384]** El ejemplo **BI** (1,78 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **99** en vez de al compuesto **7**, y al compuesto **46** en vez de compuesto **8**. m/z 986,1 (M+H)<sup>+</sup>.

60

Ejemplo BJ

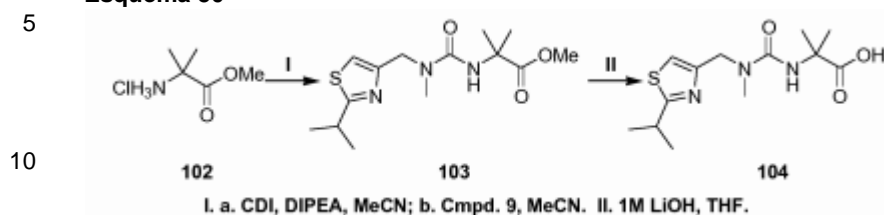
65

**[0385]** El ejemplo **BJ** (728 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **BB**, excepto que se utilizó de ejemplo **BI** en vez del ejemplo **BA**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

## Preparación de los compuestos 104-115

## [0386]

## Esquema 50



## Compuesto 102

15 [0387] El compuesto **102** puede comprarse de Aldrich Chemical Co., y se utilizó sin más purificaciones.

## Compuesto 103

20 [0388] El compuesto **102** (5,5 mmol) se suspendió en MeCN (55 mL) y se agregó DIPEA (8,25 mmol). Se diluyó diimidazol de carbonilo (5,5 mmol) en MeCN (20 mL) y la solución se agregó lentamente a la mezcla de la reacción durante 45 minutos. A la mezcla resultante se le permitió reposar durante la noche. El compuesto **9** (5,5 mmol) se diluyó en MeCN (10 mL) y se trató con DIPEA (8,25 mmol) antes de agregarse a la mezcla de la reacción, a la cual se le permitió reposar durante la noche. Los elementos volátiles se removieron al vacío y el residuo se absorbió en EtOAc (50 mL) y se lavó con 1 M de HCl (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado hasta que el pH de los lavados era de aproximadamente 8. Después de un lavado de salmuera (20 ml) se realizó un secado sobre MgSO<sub>4</sub> anhidrido. Después de una concentración al vacío, el residuo se purificó en SiO<sub>2</sub> (0-65% EtOAc/hex) para facilitar a 0,340 g (20%) del compuesto **103** en forma de un sólido blanco amorfo (m/z 314,0 (M+H)<sup>+</sup>).

25

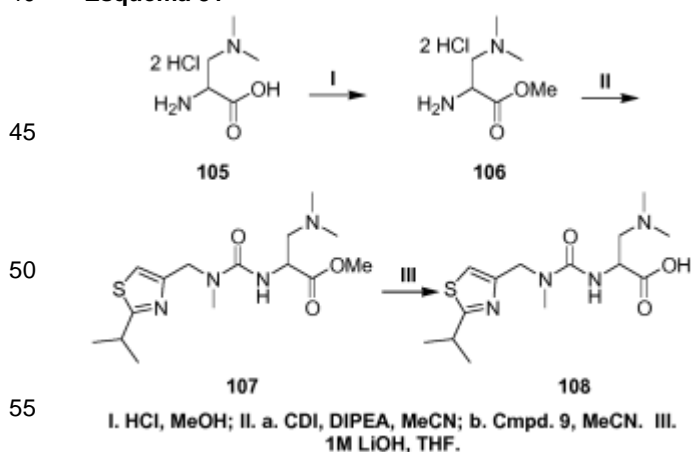
30

## Compuesto 104

35 [0389] El compuesto **103** (1,1 mmol) se diluyó en THF (5 ml) y se trató con 1 M de LiOH preparado recientemente (2,2 mmol). La reacción bifásica se agitó vigorosamente durante 2 horas antes de desactivarse con 1 M de HCl (3 milimoles). La reacción se extrajo con EtOAc (5 X 15 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido y se concentraron para facilitar a 0,282 g (86%) del compuesto **104** en forma de un polvo blanco amorfo que se utilizó sin más purificaciones. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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).

40

## Esquema 51



## Compuesto 105

60 [0390] El compuesto **105** puede comprarse de Aldrich Chemical Co., y se utilizó sin más purificaciones.

## Compuesto 106

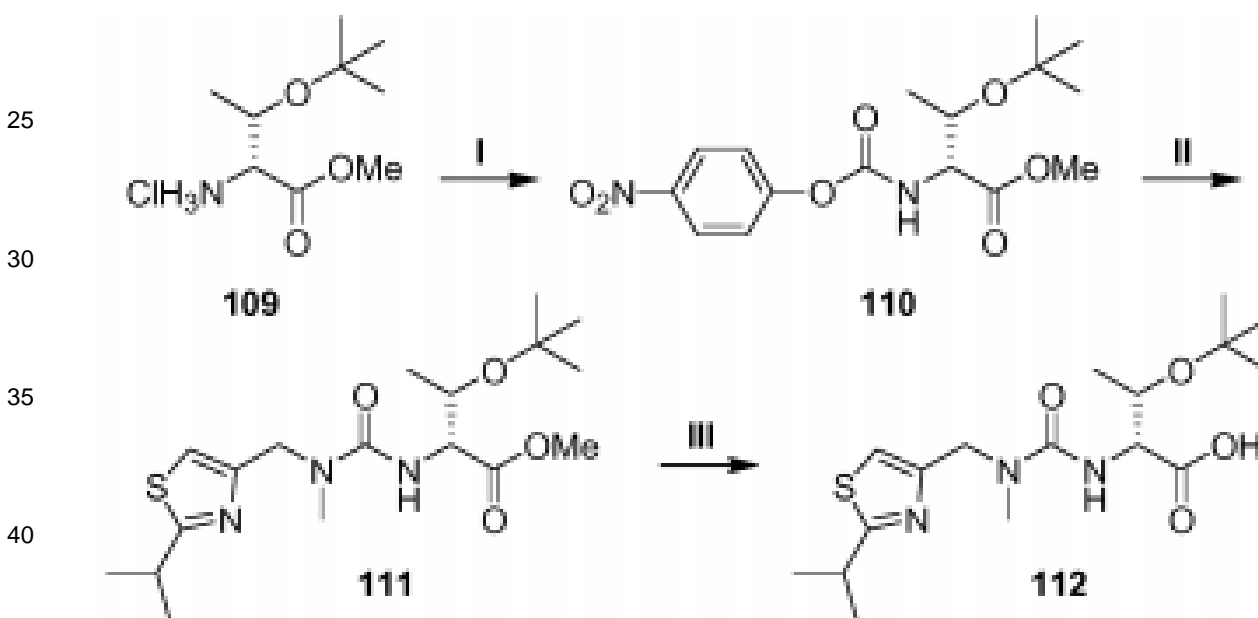
65 [0391] El compuesto racémico **105** (12,2 mmol) se diluyó en MeOH (100 mL). Una solución de HCl/dioxano (4 M, 25 mmol) se agregó y la solución se expuso a reflujos durante la noche. Los volátiles se removieron al vacío para producir 2,60 g (97%) del compuesto **106** en forma de una mezcla racémica. El sólido blanco espumoso se utilizó sin más purificaciones (m/z 147,0 (M+H)<sup>+</sup>).

Compuesto 107

[0392] El compuesto **106** (5 mmol) se diluyó en MeCN (65 mL) y se trató con DIPEA (25 mmol). La solución resultante se agregó lentamente por medio de un embudo a una solución de CDI (5 mmol) en MeCN (30 ml) y se le permitió reposar durante la noche. Se agregaron al compuesto **9** (5 mmol) y a DIPEA (3 mmol) a la solución de la reacción a la cual se le permitió reposar durante la noche. Los elementos volátiles se removieron al vacío y el residuo se absorbió en EtOAc y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (30 mL cada uno). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidrido. Después de la concentración al vacío, una purificación mediante cromatografía de columna en SiO<sub>2</sub> (0-10% de MeOH/DCM) generó a 0,36 g (21%) del compuesto racémico **107** en forma de un aceite amarillo (*m/z* 343,1 (M+H)<sup>+</sup>).

Compuesto 108

[0393] El compuesto **107** (1,05 mmol) se absorbió en THF (5 ml) y se trató con una solución de 1M de LiOH preparada recientemente (2,1 mmol). La solución se agitó vigorosamente durante 2 horas y se desactivó con 1 M de HCl (2, 1 mmol). Los volátiles se removieron al vacío, y el aceite resultante se mezcló azeotrópicamente con tolueno hasta tener una producción cuantitativa del compuesto racémico **108** en forma de un sólido blanco amorfo que se utilizó sin más purificaciones (*m/z* 329,1 (M+H)<sup>+</sup>).

20 **Esquema 52**

I. P-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O(CO)Cl, NMM, DCM, 0 °C a la rt; II. Cmpd. 9, Et<sub>3</sub>N,  
 II. DMAP, THF, 70 °C; III. 1 M de LiOH, THF

50 Compuesto 109

[0394] El compuesto **109** puede comprarse de Bachem, y se utilizó tal como se recibió.

55 Compuesto 110

[0395] 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 de DCM (5 ml) de cloroformiato de 4-nitrofenilo (4,1 mmol) a 0 °C. A la reacción se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto durante la noche. Los elementos volátiles se removieron al vacío y el residuo se absorbió en EtOAc y en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml) antes de secarse sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO<sub>2</sub> (0-25% de EtOAc/Hex) para producir 0,75 g (51%) del compuesto **110** en forma de un sólido blanco amorfo (*m/z* 354,8 (M+H)<sup>+</sup>).

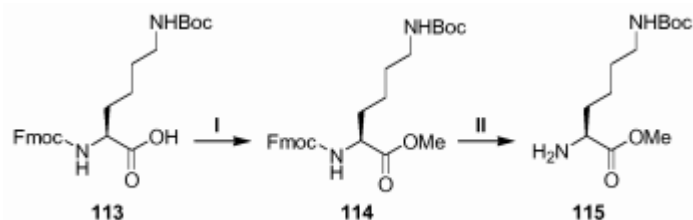
65 Compuesto 111

[0396] 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<sub>3</sub>N (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 durante 2 horas. Después de enfriarse a la temperatura del cuarto, se agregó EtOAc (10 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera (15 mL de cada uno). Después de secarse sobre MgSO<sub>4</sub>, los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía de columna en SiO<sub>2</sub> (0-50% de EA/hex) para producir 0,346 g (82%) del compuesto **111** (m/z 386,0 (M+H)<sup>+</sup>).

#### Compuesto 112

[0397] El compuesto **111** (0,88 mmol) se absorbió en THF (4 ml) y se trató con 1 M de LiOH preparada recientemente (1,8 mmol). La mezcla de la reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 horas y se desactivó con 1 M de HCL (2,5 mmol). La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL), y los elementos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido. Una concentración al vacío produjo 0,300 g (92%) del compuesto **112** en forma de una lámina incolora que se utilizó sin más purificaciones (m/z 372,0 (M+H)<sup>+</sup>).

#### Esquema 53



#### I. TMSCHN<sub>2</sub>, THF/MeOH; II. Piperidina, DMF

#### Compuesto 113

[0398] El compuesto **113** puede comprarse de Chem-Impex, y se utilizó sin más purificaciones.

#### Compuesto 114

[0399] El compuesto **113** (3,2 mmol) se diluyó en THF (15 ml). Se agregó lentamente TMSCHN<sub>2</sub> (3,2 mmol), seguido por MeOH (5 mL). La solución se volvió rápidamente incolora, y se observó una evolución pesada de gas. Después de un reposo durante la noche, los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO<sub>2</sub> (0-50% de EtOAc/hex) para generar a 0,805 g (50 y 2%) del compuesto **114** (m/z 505,2 (M+Na)<sup>+</sup>).

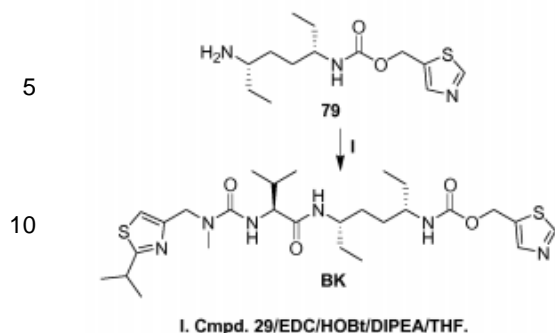
#### Compuesto 115

[0400] El compuesto **114** (1,7 mmol) se diluyó en DMF (4 ml) y se agregó piperidina (1 ml). Después de 30 minutos, los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO<sub>2</sub> (0-5% de MeOH/DCM) para generar a 0,414 (94%) del compuesto **115** en forma de un sólido blanco amorfo (m/z 261,0 (M+H)<sup>+</sup>).

#### Preparación del ejemplo BK

#### [0401]

## Esquema 54



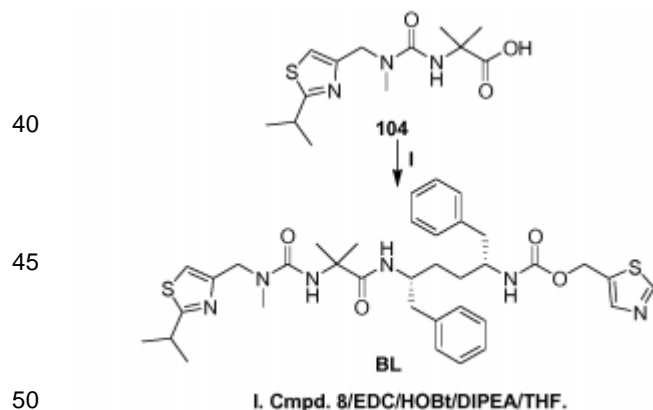
## Compuesto BK

20 **[0402]** El compuesto **79** (0,70 mmol) y el compuesto **29** (0,91 mmol) se combinaron en THF (7 ml). Se agregaron consecutivamente a la temperatura del cuarto a HOBt (0,91 mmol), DIPEA (1,05 mmol) y EDC (0,91 mmol) y se le permitió reposar a la reacción durante la noche. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se absorbió en 3/1 de CHCl<sub>3</sub>/IPA y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (15 mL de cada uno). La capa acuosa se extrajo con 3/1 de CHCl<sub>3</sub>/IPA (3 X 10 mL) y los elementos orgánicos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera (15 ml de cada uno). Después de secarse sobre MgSO<sub>4</sub> anhidrido, los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía de columna en SiO<sub>2</sub> (0-10% de MeOH/DCM) para producir 8,5 mg (2%) del compuesto BK *m/z* 581,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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, rotámetro menor); 3,01 (s, 3H, rotámetro importante); 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).

## Preparación del ejemplo BL

**[0403]**

## Esquema 55



## Ejemplo BL

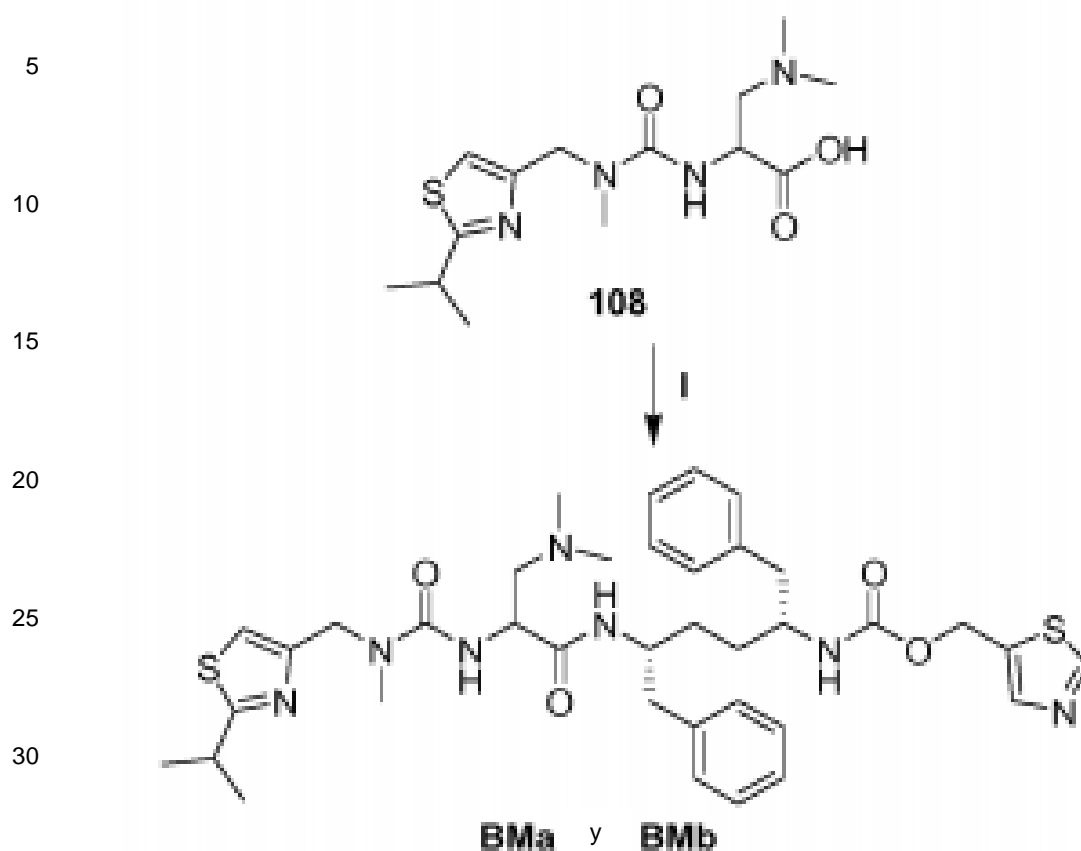
55 **[0404]** El ejemplo **BL** se preparó en una forma similar al ejemplo **BK** utilizando al compuesto **104** (0,26 mmol) y al compuesto **8** (0,29 mmol) para generar 0,087 g (64%) del ejemplo **BL** en forma de un sólido blanco amorfo *m/z* 691,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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, 1 H); 3,68 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,06 (s, 3H, rotámetro menor); 2,89 (s, 3H, rotámetro importante); 2,90-2,54 (m, 4H); 1,60-1,25 (m, 16H).

## Preparación del ejemplo BMa y BMb

65

**[0405]**

## Esquema 56



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

## Ejemplos BMa y BMb

40

45

50

55

60

[0406] Los ejemplos **BMa** y **BMb** se prepararon en una forma similar al compuesto **BK** utilizando al compuesto racémico **108** (0,36 mmol) y al compuesto **8** (0,28 mmol). Los productos enantioméricos se separaron mediante HPLC preparatorios (Chiralcel OD-H (250 X 4,6 mm, 70:30 Heptano/IPA, 30 min) para generar a 0,008 g (4%) del enantiómero **BMa** (HPLC  $R_T$ = 11,71 min) ( $m/z$  720,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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 importante); 2,77 (s, 6H); 2,86-2,60 (m, 4H); 1,6-1,3 (m, 6H); 1,35 (d,  $J$  = 7 Hz, 6H).

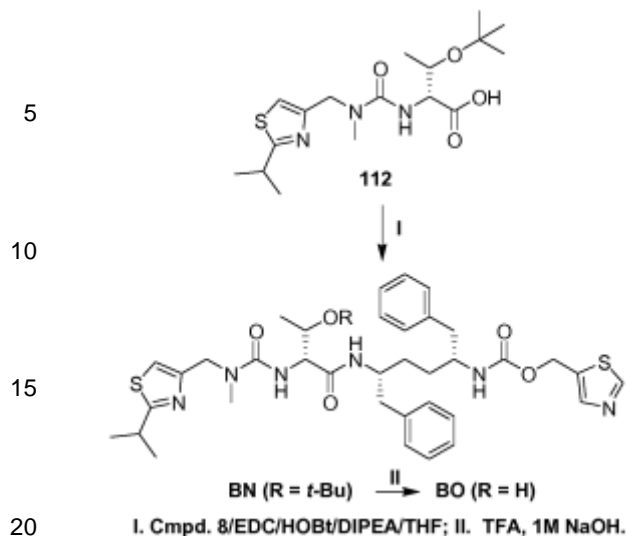
## Preparación de los ejemplos BN y BO

60

[0407]

## Esquema 57

65



Ejemplo BN

25 **[0408]** El ejemplo **BN** se preparó en una forma similar al ejemplo **BK** utilizando al compuesto **112** (0,78 mmol) y al compuesto **8** (0,60 mmol) para generar a 0,227 g (50%) del compuesto **BN** en forma de una lámina incolora. (*m/z* 763,3 (M+H)<sup>+</sup>).

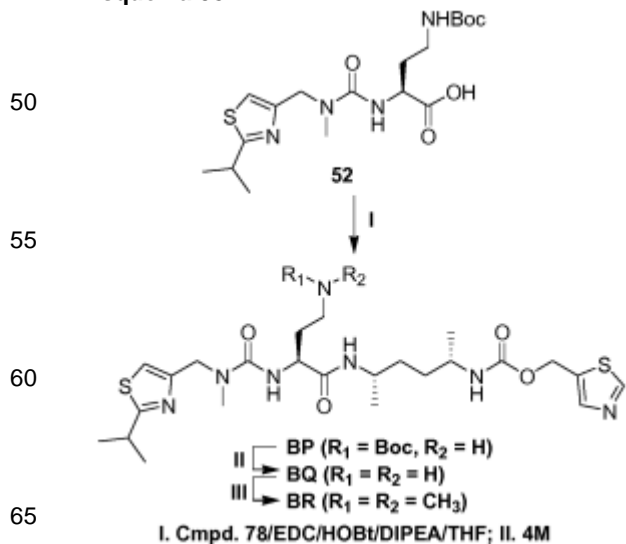
Ejemplo BO

30 **[0409]** El ejemplo **BO** se preparó en una forma similar al ejemplo **AM** utilizando al ejemplo **BN** (0,29 mmol) para generar a 0,149 g (72%) del ejemplo **BO** en forma de un sólido blanco amorfo. (*m/z* 707,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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

**[0410]**

**Esquema 58**



**HCL/dioxano; III. HCHO, NaHB(OAc)<sub>3</sub>, MeOH**Ejemplo BP

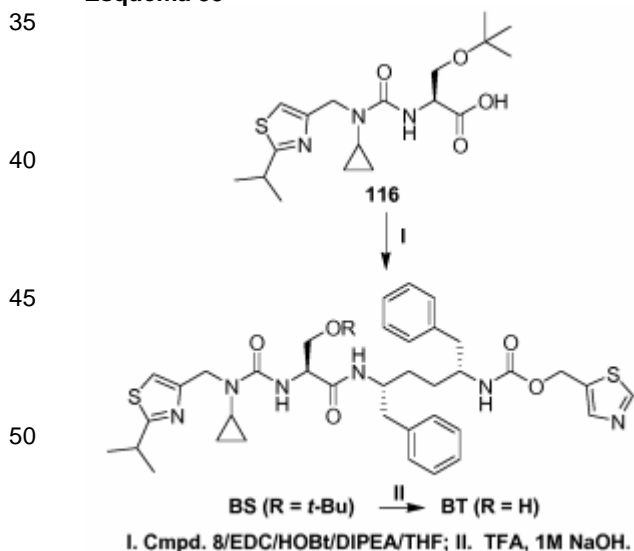
5 **[0411]** El ejemplo **BP** se preparó en una forma similar al ejemplo **BK** utilizando al compuesto **52** (0,22 mmol) y al compuesto **78** (0,20 mmol) para generar a 0,091 g (71%) del ejemplo **BP** en forma de una lámina incolora ( $m/z$  654,2 (M+H)<sup>+</sup>).

Ejemplo BO

10 **[0412]** El ejemplo **BP** (0,14 mmol) se trató con 4 M de HCl en dioxano (2 ml) para generar a un precipitado blanco en 5 minutos. Los solventes se removieron, y el sólido se absorbió en MeOH. Una concentración al vacío generó a 0,083 g (99%) de la sal de HCl del ejemplo **BQ** en forma de una lámina incolora ( $m/z$  554,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): 10,03 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 5,48 (s, 2H, rotámero menor); 5,35 (s, 2H, rotámero importante); 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

20 **[0413]** El ejemplo **BQ** (0,11 mmol) se absorbió en MeOH (1,5 mL). Se agregó formaldehído (37% en H<sub>2</sub>O, 13,4 mmol) y reposo durante 10 minutos. Se agregó NaHB(OAc)<sub>3</sub> (0,324 mmol), y se le permitió reposar a la mezcla de la reacción a la temperatura del cuarto durante la noche. Se agregó más formaldehído (13,4 mmol) y NaHB(OAc)<sub>3</sub> (0,324 mmol) y se le permitió reposar durante 6 horas adicionales a la temperatura del cuarto. Los solventes se removieron al vacío y el producto se aisló mediante HPLC preparatorio para producir a 0,058 g (77%) de la sal de TFA del ejemplo **BR** en forma de un sólido amorfo.  $m/z$  582,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): 9,07 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 5,47 (s, 2H, rotámero menor); 5,28 (s, 2H, rotámero importante); 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**[0414]****Esquema 59**Compuesto 116

60 **[0415]** El compuesto **116** se preparó en una forma similar al compuesto **75** utilizando al compuesto **4** (0,76 mmol) y al compuesto **47** (0,74 mmol) para producir a 0,218 g (90%) del compuesto **116** en forma de un sólido blanco espumoso ( $m/z$  384,1 (M+H)<sup>+</sup>).

Ejemplo BS

65 **[0416]** El ejemplo **BS** se preparó en una forma similar al ejemplo **BK** usando al compuesto **116** (0,28 mmol) y al compuesto **8** (0,25 mmol) para producir a 0,139 g (72%) del ejemplo **BS** en forma de una lámina incolora ( $m/z$  775,3 (M+H)<sup>+</sup>).

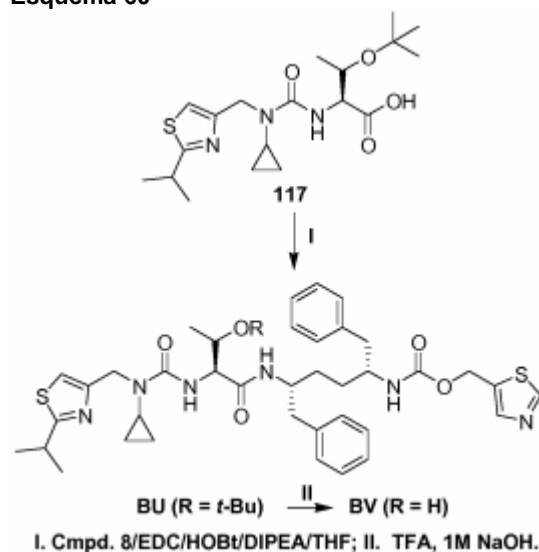


Ejemplo BT

[0417] El ejemplo **BT** se preparó en una forma similar al ejemplo **AM** utilizando al ejemplo **BS** (0,18 mmol) para producir a 0,080 g (62%) del ejemplo **BT** en forma de un sólido blanco amorfo.  $m/z$  719,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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, rotámero menor); 5,22 (s, 2H, rotámero importante); 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).

Preparación de los ejemplos BU y BV

[0418]

**Esquema 60**Compuesto 117

[0419] El compuesto **117** se preparó en una forma similar al compuesto **13d** excepto que se utilizó al compuesto **4** (1,5 mmol) y al L-enantiómero del compuesto **10d** (1,15 mmol) para producir finalmente a 0,328 g (88%) del compuesto **190** en forma de un sólido blanco espumoso ( $m/z$  398,1 (M+H)<sup>+</sup>).

Ejemplo BU

[0420] El ejemplo **BU** se preparó en una forma similar al ejemplo **AL** utilizando al compuesto **117** (0,33 mmol) y al compuesto **8** (0,30 mmol) para producir a 0,196 g (84%) del ejemplo BU en forma de un sólido blanco amorfo ( $m/z$  789,3 (M+H)<sup>+</sup>).

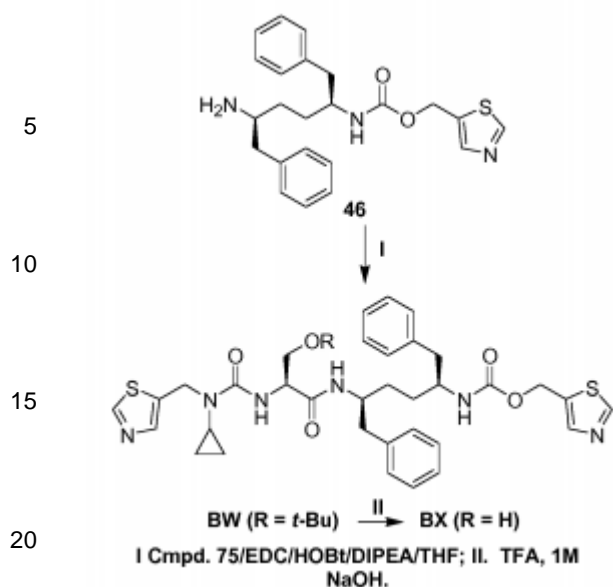
Ejemplo BV

[0421] El ejemplo **BV** se preparó en una forma similar al ejemplo **AM** utilizando al ejemplo **BU** (0,29 mmol) para producir a 0,140 g (77%) del ejemplo **BV** en forma de un sólido blanco amorfo.  $m/z$  733,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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).

Preparación de los ejemplos BW y BX

[0422]

**Esquema 61**



#### Ejemplo BW

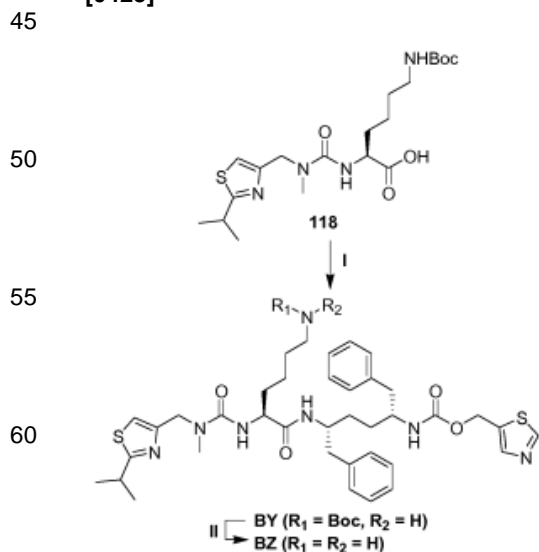
25 **[0423]** El ejemplo **BW** se preparó en una forma similar al ejemplo **BK** utilizando al compuesto **75** (0,27 mmol) y al compuesto **46** (0,24 mmol) para generar a 0,154 g (86%) del ejemplo **BW** en forma de un sólido blanco ( $m/z$  733,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>).

#### Ejemplo BX

30 **[0424]** El ejemplo **BX** se preparó en una forma similar al ejemplo **AM** utilizando al ejemplo **BW** (0,21 mmol) para producir a 0,091 g (98%) de la sal de TFA del ejemplo **BX** en forma de un sólido blanco amorfo.  $m/z$  677,5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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 ejemplos BY y BZ

#### [0425]



## Esquema 62

## I. Cmpd. 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. 4 M de HCl/dioxano.

5 Compuesto 118

[0426] El compuesto **118** se preparó en una forma similar al compuesto **104** excepto que se utilizó al compuesto **115** (0,40 mmol) en vez de al compuesto **102**, que reaccionó con el compuesto **9** (0,48 mmol) para facilitar finalmente a 0,075 g (89%) del compuesto **118** en forma de un sólido blanco espumoso ( $m/z$  443,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>).

10 Ejemplo BY

[0427] El ejemplo **BY** se preparó en una forma similar al ejemplo **BM** utilizando al compuesto **118** (0,17 mmol) y al compuesto **8** (0,15 mmol) para producir a 0,079 g (62%) del ejemplo **BY** en forma de un sólido blanco amorfo ( $m/z$  834,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>).

15 Ejemplo BZ

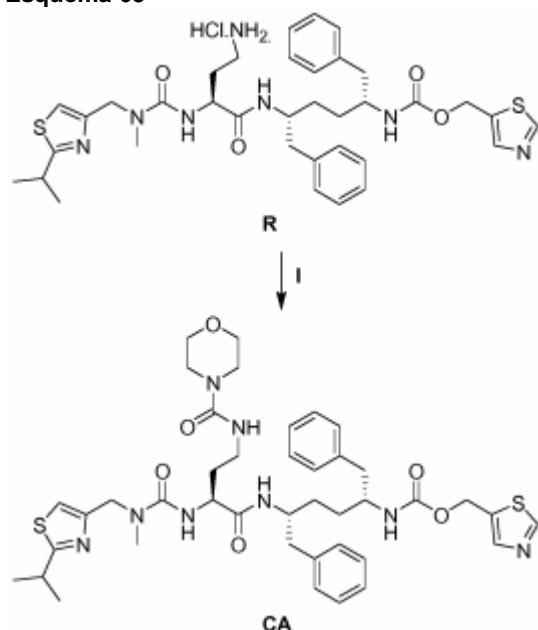
[0428] El ejemplo **BZ** se preparó en una forma similar al ejemplo **BQ** utilizando al ejemplo **BY** (0,095 mmol) para generar a 0,082 g (99%) de la sal de HCL del ejemplo **BZ** en forma de un sólido blanco amorfo  $m/z$  734,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 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

## 30 [0429]

## Esquema 63

55 **I. Cloruro de 4-morfolinacarbonilo, DIPEA, DCM**Ejemplo CA

60 [0430] El ejemplo **R** (0,11 mmol) se diluyó en DCM (1 ml) y se trató con cloruro de 4-morfolinacarbonilo (0,13 mmol) y DIPEA (0,16 mmol). Después de 2 horas, los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en SiO<sub>2</sub> (0-20% de MeOH/DCM) para generar a 0,068 g (76%) del ejemplo **CA** en forma de un sólido blanco amorfo  $m/z$  819,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,27-7,07 (m, 12H); 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).

Preparación del compuesto CB

5

[0431]

**Esquema 64**

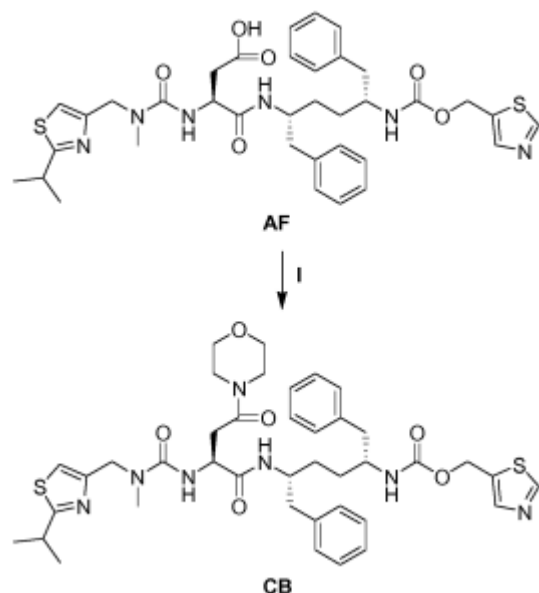
10

15

20

25

30



**I. morfolina, EDC, HOBT, THF**

Ejemplo CB

35

40

45

[0432] 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). A la mezcla de la reacción se le permitió reposar durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó entonces en EtOAc y en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidrido y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparatorio para generar a 0,024 g (20%) del ejemplo CB en forma de un sólido blanco amorfo.  $m/z$  790,4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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

50

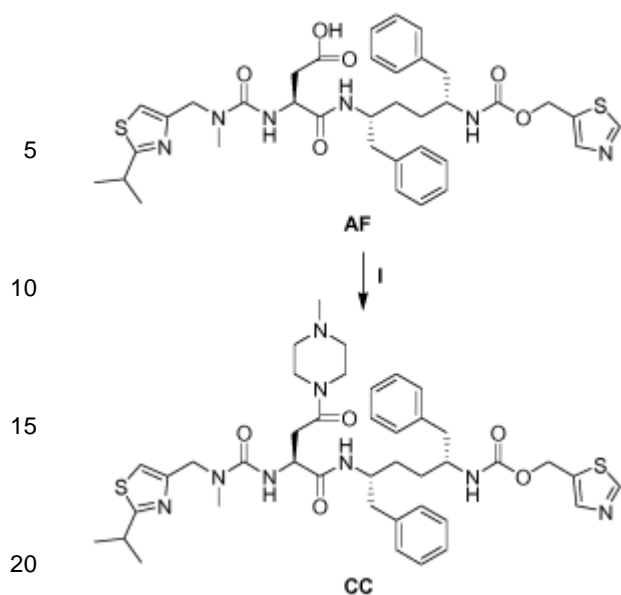
[0433]

**Esquema 65**

55

60

65



I. N-metilpiperacina, EDC, HOBt, DIPEA, THF.

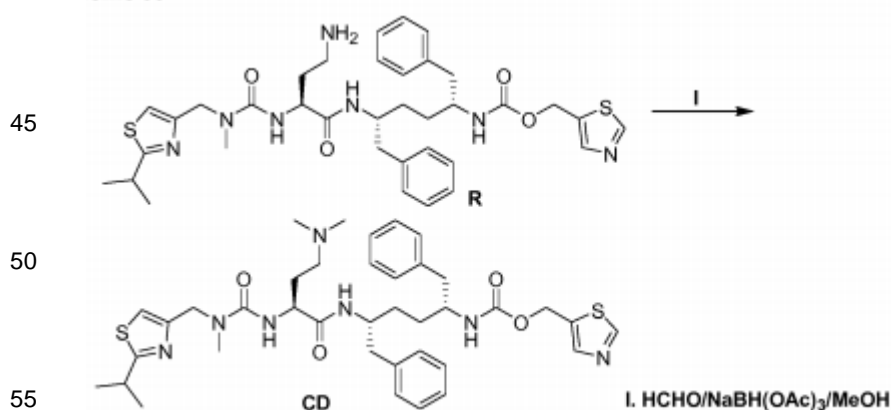
25 Ejemplo CC

[0434] El ejemplo **CC** se preparó en una forma similar al ejemplo **CB** excepto que se hizo reaccionar a 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** en forma de un sólido blanco amorfo  $m/z$  803,4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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).

35 Preparación del ejemplo CD

[0435]

40 Esquema 66



60 Ejemplo CD

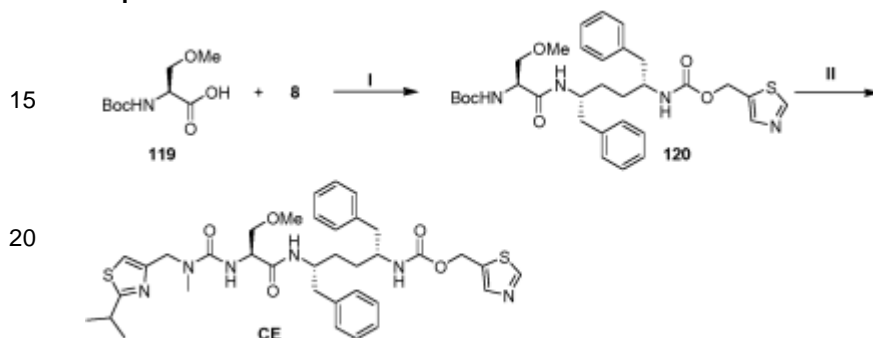
[0436] A una solución del ejemplo **R** (30,5 mg, 0,043 mmol) en metanol (1,5 ml) se agregó formaldehído (1 ml, 37% en H<sub>2</sub>O). Después de agitarse durante 10 minutos, se agregó NaBH(OAc)<sub>3</sub> (49 mg, 0,23 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 horas. La reacción se monitoreó con LC/MS. Cuando el LC/MS indicó la ausencia del material de inicio del ejemplo **R**, la mezcla de la reacción se evaporó hasta secarse, y se filtró a través de un tapón de algodón. El producto crudo se purificó entonces a través de CombiFlash (10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para generar 29,7 mg del

ejemplo **CD**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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 ( $d_{\text{AB}}$ , 2H,  $J = 13,1$  Hz); 4,49 ( $d_{\text{AB}}$ , 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,  $J_1 = 5,5$  Hz,  $J_2 = 13,5$  Hz);

5 2,72 (m, 2H); 2,66 (dd,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 13,3$  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 del ejemplo CE

#### 10 [0437] Esquema 67



I. EDC, HOBT,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , THF II. A. HCl/dioxano; b. CDI,  $i\text{Pr}_1\text{NEt}$ , compuesto 9,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

#### 30 Compuesto 119

[0438] El compuesto **119** puede comprarse de Aldrich, y se utilizó tal como se recibió.

#### 35 Compuesto 120

[0439] Una mezcla del compuesto **119** (200 mg, 0,91 mmol), del compuesto **8** (373,7 mg, 0,91 mmol), EDC (212 mg, 1,37 mmol), HOBT (160,3 mg, 1,19 mmol) e  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (794,7  $\mu\text{L}$ , 4,56 mmol) en THF se agitó durante 10 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se evaporó entonces a un volumen pequeño y se purificó mediante CombiFlash (eluido con 1 a 10% de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Las fracciones que contenían a los compuestos objetivo se recaudaron y se volvieron a purificar mediante CombiFlash (40-100% de  $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$ ) para generar 449 mg del compuesto **120** en forma de un aceite. ( $m/z$  611,0 (M+H) $^+$ ).

40

#### Ejemplo CE

45 [0440] El compuesto **120** (449 mg, 0,74 mmol) se trató con HCl/dioxano (3 ml). La mezcla resultante se evaporó hasta secarse y se le liofilizó para facilitar 373,6 mg de un sólido blanco.

[0441] A una solución del compuesto blanco que se acaba de mencionar (52,5 mg, 0,096 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se agregó el compuesto **9** (19,8 mg, 0,096 mmol), CDI (15,6 mg, 0,096 mmol) seguido por  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (33,4  $\mu\text{L}$ , 0,192 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas antes de evaporarse hasta secarse. A la mezcla se le agregó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se filtró entonces a través de un tapón de algodón. El filtrado se evaporó hasta secarse y se purificó con CombiFlash. Las fracciones con el ejemplo **CE** se recaudaron y se volvieron a purificar en el TLC para generar 15,1 mg del ejemplo **CE**.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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 ( $d_{\text{AB}}$ , 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) $^+$ .

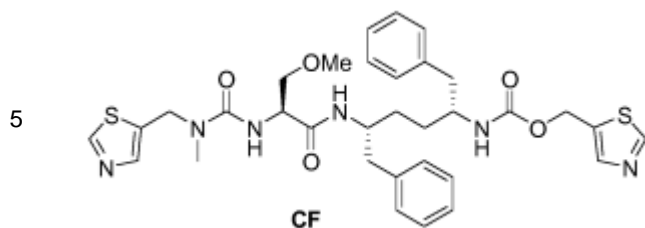
50

55

#### Preparación del ejemplo CF

#### 60 [0442] Esquema 68

#### 65



10

Ejemplo CF

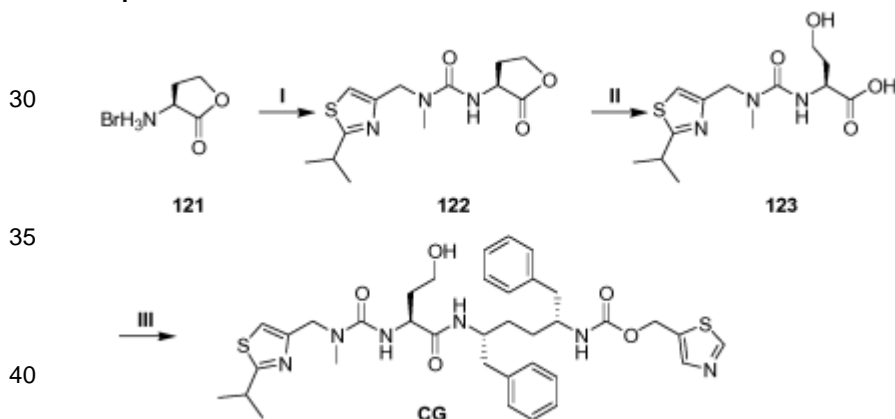
[0443] El ejemplo **CF** se preparó utilizando el mismo método que el ejemplo **CE**, excepto que el compuesto **9** se reemplazó con el compuesto **68**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,12-7,27 (m, 10H); 6,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,39 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 5,21 (s, 2H); 5,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,64 (d<sub>AB</sub>, 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)<sup>+</sup>; 687,3 (M+Na)<sup>+</sup>).

20

Preparación del compuesto CG

[0444]

25

**Esquema 69**I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Compuesto **9**, MeCN. II. 1 M de LiOH, THF.

45

III. EDCI, HOBT, iPr<sub>2</sub>NEt, compuesto **8**Compuesto 121[0445] El compuesto **121** puede comprarse de Aldrich, y se utilizó tal como se recibió.Compuesto 122

[0446] A una suspensión del compuesto **121** (2,05 g, 11,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) se agregó iPr<sub>2</sub>NEt (5,87 mL, 33,9 mmol) seguido por CDI (1,86 g, 11,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura del cuarto durante 6 horas y entonces se agregó al compuesto **9** (2,33 g, 11,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 horas adicionales antes de evaporarse hasta secarse. La mezcla se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el sólido se removió mediante filtraciones. El filtrado se evaporó hasta secarse y se purificó mediante CombiFlash (eluidos con un 20-80% de EtOAc/hexanos) para generar 3,2 g del compuesto **207** en forma de un aceite amarillo claro. *m/z* 298,0 (M+H)<sup>+</sup>.

60

Compuesto 123

[0447] A una solución del compuesto **122** (3,2 g, 10,8 mmol) en THF (100 ml) se agregó 1 M de LiOH preparado recientemente (10,8 mmol). La reacción bifásica se agitó vigorosamente a la temperatura del cuarto durante 16

65

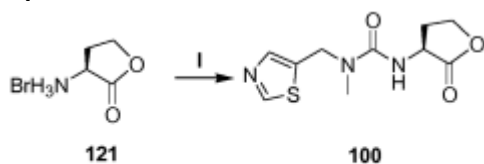
horas antes de desactivarse con 1 M de HCl. El pH de la mezcla se ajustó a 2,5-3, y luego se evaporó a un volumen pequeño. La mezcla se dividió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y salmuera (50 ml), la capa acuosa se separó y se extrajo 2 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas combinadas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido y se concentraron para generar a 3,37 g del compuesto 123 en forma de un aceite amarillo claro que se utilizó con más purificaciones. *m/z* 316,0 (M+H)<sup>+</sup>, 338 (M+Na)<sup>+</sup>;

#### Ejemplo CG

[0448] El ejemplo **CG** se preparó siguiendo el mismo procedimiento para el ejemplo **C** solo que se utilizó al compuesto **123** en vez de al compuesto **7**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sub>AB</sub>, 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)<sup>+</sup>, 729,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Preparación del compuesto 100

##### [0449] Esquema 70



I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

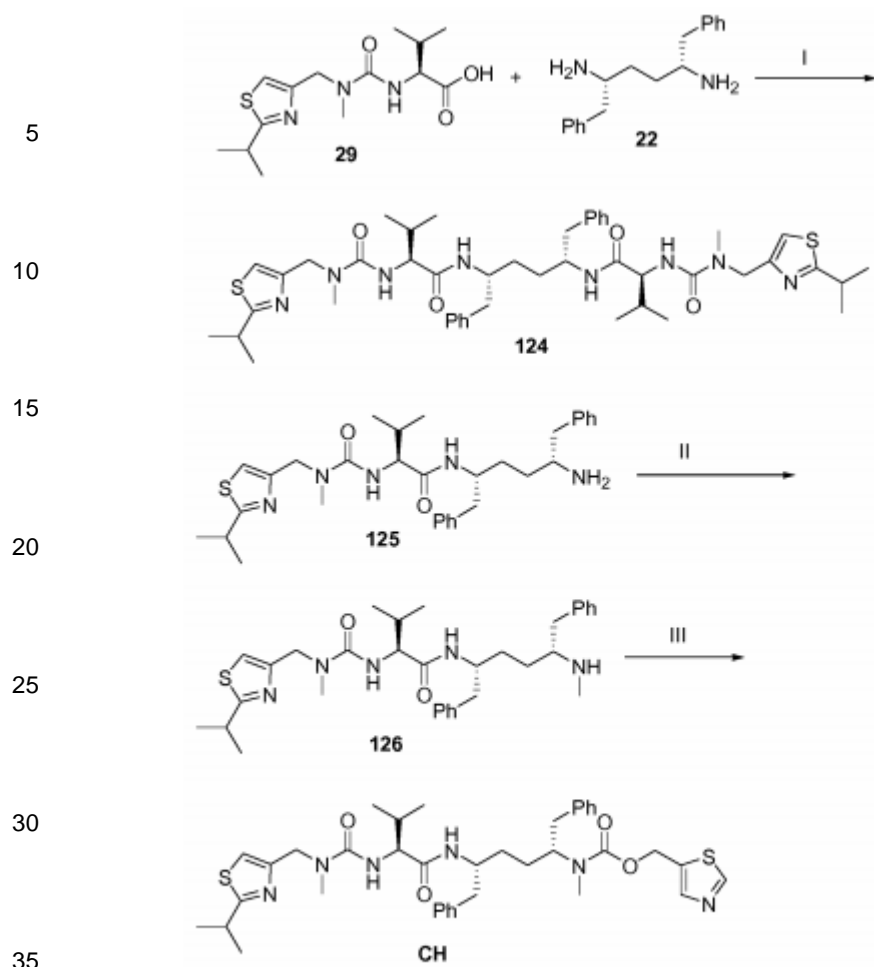
[0450] El compuesto **100** se preparó utilizando el mismo método utilizado para preparar al compuesto **122**, excepto que el compuesto **9** se reemplazó con el compuesto **68**.

#### Preparación el ejemplo CH

##### [0451]

##### Esquema 71





I. EDCI/HOBt/*i*Pr<sub>2</sub>NEt/THF; II. HCHO/NaBH(OAc)<sub>3</sub>/HOAc/CH<sub>3</sub>CN;  
 III. Cmpd. 16/*i*Pr<sub>2</sub>NEt/CH<sub>3</sub>CN

40

#### Compuestos 124 y 125

[0452] A una solución del compuesto **29** (135 mg, 0,40 y 3 mmol) y del compuesto **22** (116 mg, 0,43 mmol) en THF (5 ml) se agregó HOBt (70 mg, 0,52 mmol), EDC (94  $\mu$ l, 0,50 2 mmol) y diisopropiletilamina (150  $\mu$ L, 0,83 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. Una purificación mediante HPLC en reversa generó al compuesto **124** (70 mg) y al compuesto **125** (120 mg). Compuesto **124**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) b 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 (M+H)<sup>+</sup>; Compuesto **125**: m/z 564,3 (M+H)<sup>+</sup>.

50

#### Compuesto 126

[0453] A una solución del compuesto **125** (120 mg, 0,21 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1 mL) se agregó un 37% de una solución de formaldehído (17  $\mu$ l, 0,23 mmol), seguido por HOAc (24  $\mu$ l, 0,40 2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, y se agregó NaBH(OAc)<sub>3</sub> (140 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración generó al compuesto **126**, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones. m/z 578,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo CH

[0454] El ejemplo **CH** (26 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **L**, excepto que se utilizó al compuesto 126 en vez de al compuesto **22**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) b 8,91 (1 H, m), 7,82 (1 H, m), 7,2-7,0 (11 H, m), 6,4 (1 H, m), 6,2 (1 H, m), 5,23-5,05 (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, m), 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 (M+H)<sup>+</sup>.

65

## Preparación del ejemplo CI

[0455]

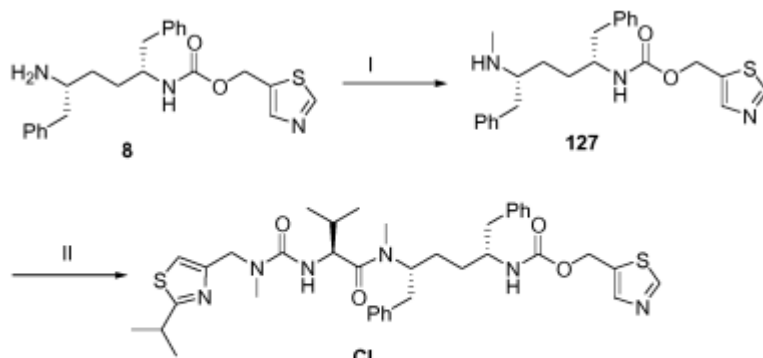
## Esquema 72

5

10

15

20

I. HCHO/NaBH(OAc)<sub>3</sub>/HOAc/CH<sub>3</sub>CN; II. Cmpd. 29/EDCI/HOBT/iPr<sub>2</sub>NEt/THF

## Compuesto 127

25

[0456] El compuesto **127** (110 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **126**, excepto que se utilizó al compuesto **8** en vez de al compuesto **125**. m/z 424,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo CI

30

[0457] El ejemplo **CI** (7 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizaron a los compuestos **127** y **29** en vez de a los compuestos **8** y **7**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

35

## Preparación el compuesto CJ

[0458]

40

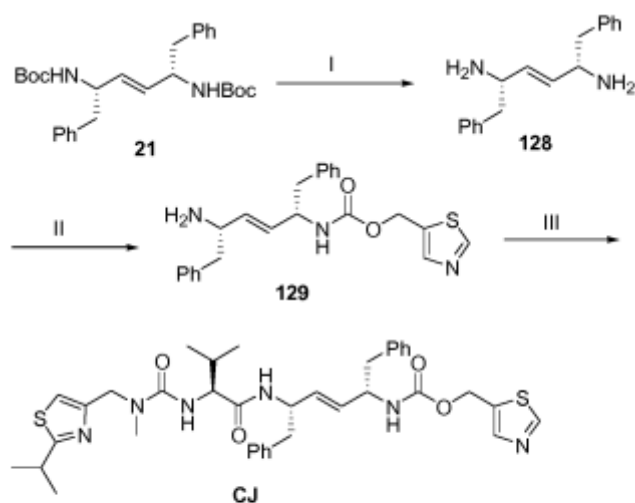
## Esquema 73

45

50

55

60

I. a. TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; II. Cmpd. 16/iPr<sub>2</sub>NEt/CH<sub>3</sub>CN; III. Cmpd. 29/EDCI/HOBT/iPr<sub>2</sub>NEt/THF

65

Compuesto 128

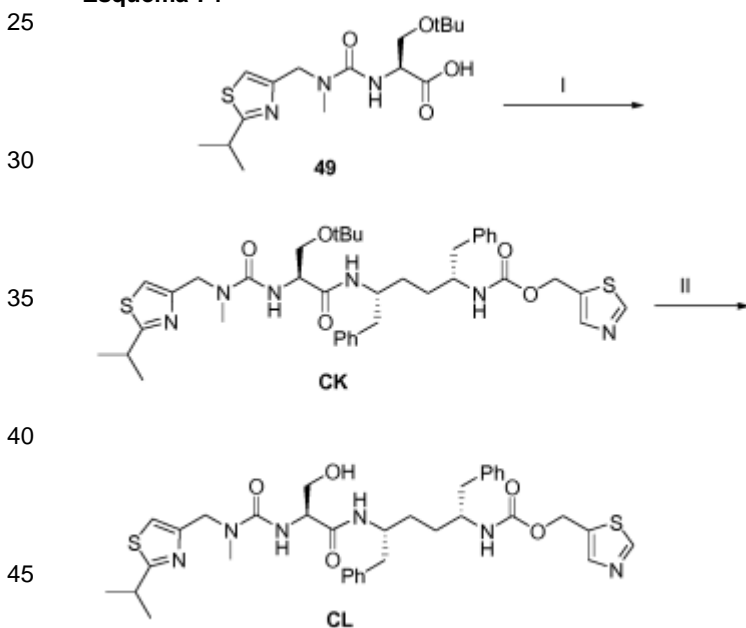
5 [0459] A una solución de compuesto **21** (100 mg) en diclorometano (5 ml) se agregó TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, y los reactivos en exceso se evaporaron. El aceite se diluyó con EtOAc, y entonces se lavó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración generó al compuesto 128 (46 miligramos). m/z 267,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 129

10 [0460] El compuesto **129** (44 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **8**, excepto que se utilizó al compuesto **128** en vez de al compuesto **22**. m/z 408,10 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo CJ

15 [0461] El ejemplo **CJ** (55 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **C**, excepto que los compuestos **129** y **29** se utilizaron en vez de a los compuestos **8** y **7**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

Preparación de los compuestos CK y CL**[0462]**  
**Esquema 74**

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

50

55 [0463] El ejemplo **CK** (88 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **49** en vez de al compuesto **7**. m/z 749,2 (M+H)<sup>+</sup>.

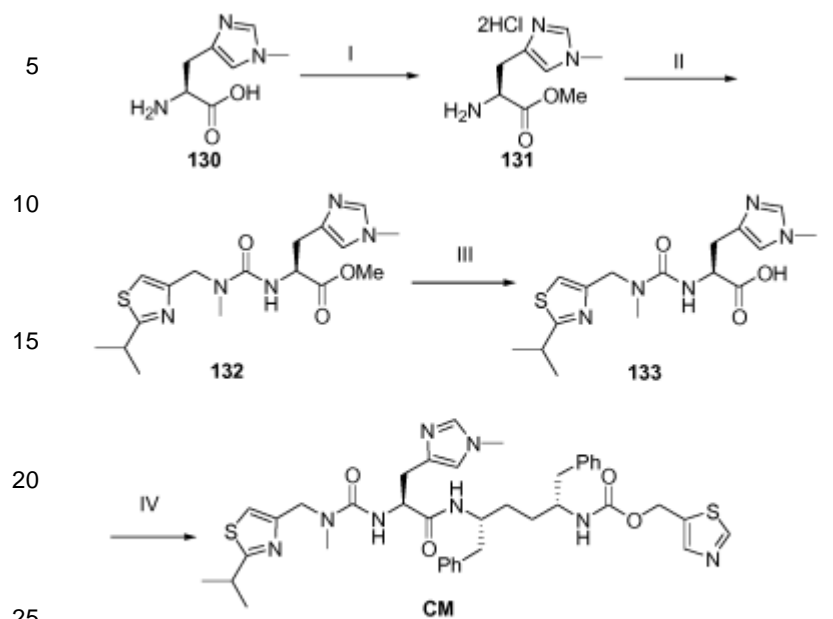
Ejemplo CL

60 [0464] Una mezcla del ejemplo **CK** (85 mg) y TFA (5 ml) se agitó durante 3 horas. El exceso de TFA se evaporó y la mezcla se secó bajo un vacío potente. La mezcla se disolvió en THF (5 ml), y se agregó 1,0 N de una solución de hidróxido de sodio hasta que el pH fue 11. La solución se agitó durante 10 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (EtOAc) generó al ejemplo CL (66 mg). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 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)<sup>+</sup>.

Preparación del ejemplo CM

[0465]  
Esquema 75



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

30 Compuesto 130

[0466] El compuesto **130** puede comprarse de (TCl), y se utilizó tal como se recibió.

35 Compuesto 131

[0467] 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), por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se expuso a reflujos durante 3 horas. La concentración generó al compuesto **13** una forma de un sólido blanco.

40 Compuesto 132

[0468] A una solución agitada del compuesto **131** (3 mmol) y de diisopropiletilamina (2 mL, 12 mmol) en diclorometano (35 mL) se agregó CDI (486 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se agregó al compuesto **9**, y la mezcla se agitó durante 12 horas adicionales. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH} = 10/1$ ) generó al compuesto **132** (414 mg).  $m/z$  380,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Compuesto 133

50 [0469] El compuesto **133** se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **67**, excepto que se utilizó al compuesto **132** en vez de al compuesto **66**.  $m/z$  364,0( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>.

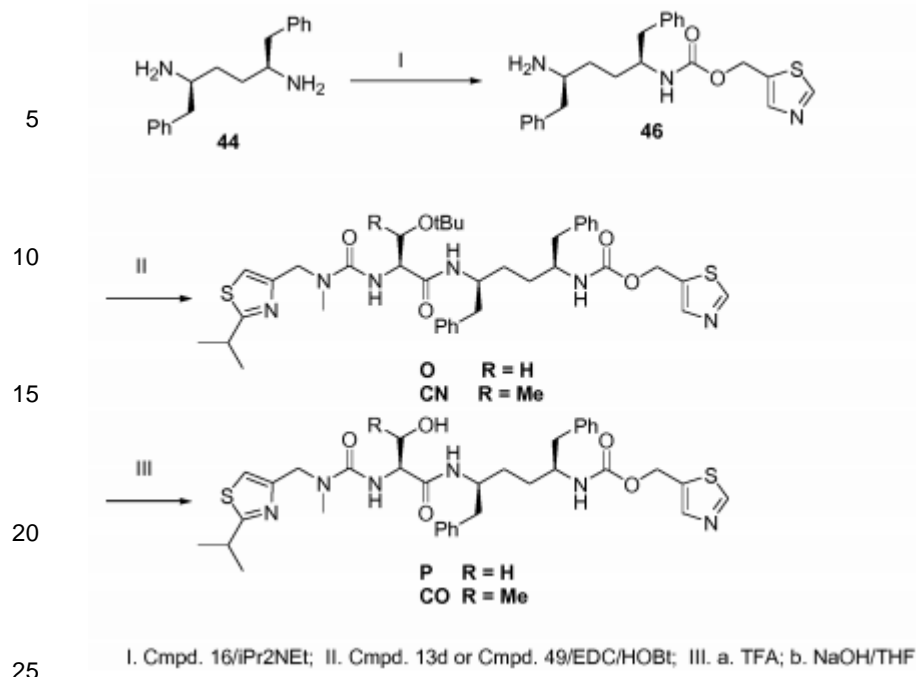
Ejemplo CM

55 [0470] El ejemplo **CM** (600 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo **C**, excepto que se utilizó al compuesto **133** en vez de al compuesto **7**. <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 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 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Preparación de los ejemplos O, P, CN y CO

65 [0471]

**Esquema 76**



Ejemplo O

30 [0472] El ejemplo O (17 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento para el ejemplo C, excepto que se utilizaron a los compuestos 46 y 49 en vez de a los compuestos 8 y 7. m/z 749,3 (M+H)+.

Ejemplo CN

35 [0473] El ejemplo CN (22 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para el ejemplo C, excepto que se utilizaron a los ejemplos 46 y 13e en vez de los compuestos 8 y 7. m/z 763,2 (M+H)+.

Ejemplo P

40 [0474] El ejemplo P (12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo CL, excepto que se utilizó al ejemplo O en vez de al ejemplo CK. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) b 8,76 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,25-6,9 (11 H, m), 6,51 (1 H, amplio), 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

50 [0475] El ejemplo CO (13 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo CL, excepto que se utilizó al ejemplo CN en vez del ejemplo CK. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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, m), 4,0 (2 H, m), 3,7 (1 H, m), 3,5 (1 H, m), 3,02 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,6-1,0 (13 H, m); m/z: 707,3 (M+H)+.

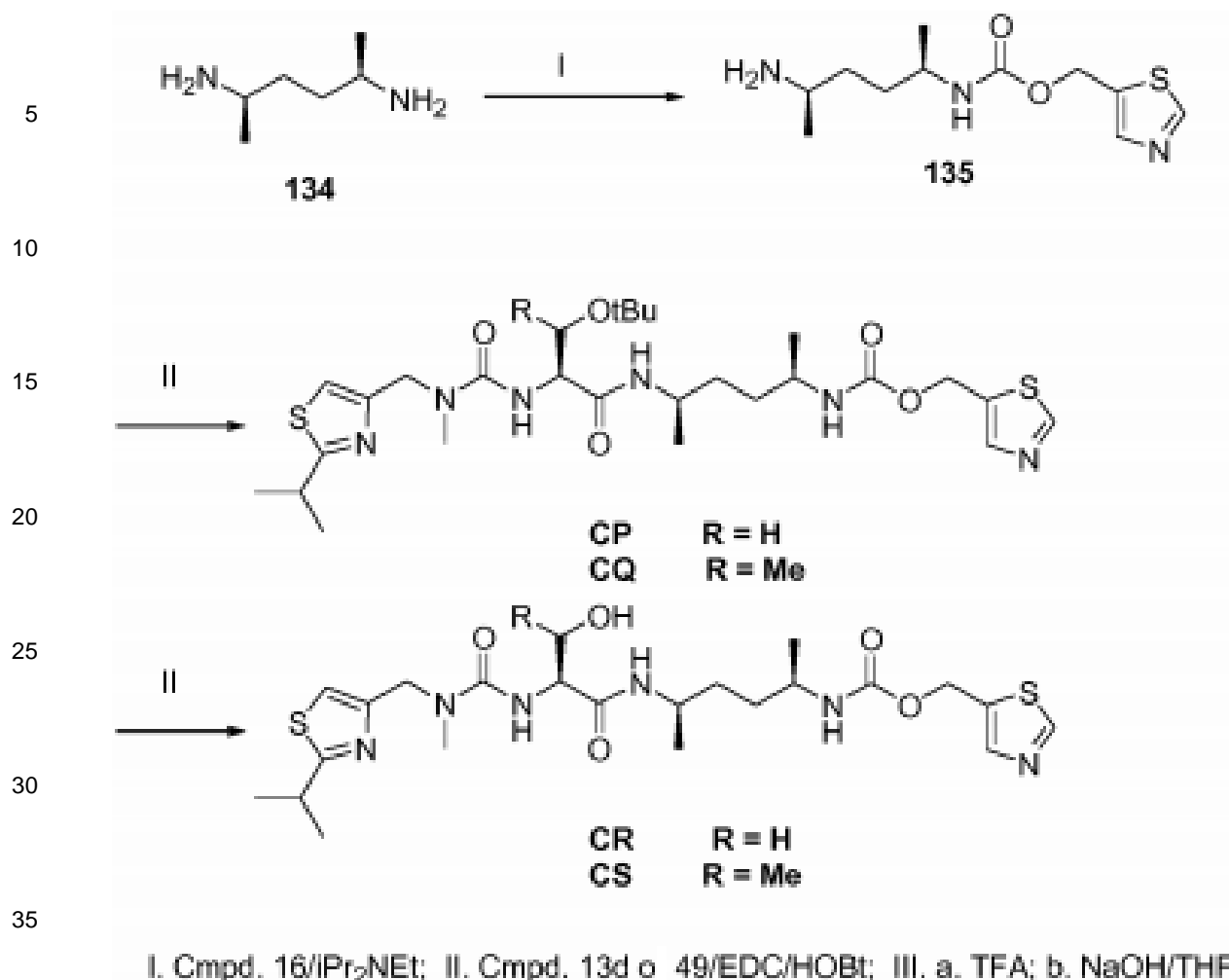
Preparación de los ejemplos CP-CS

[0476]

**Esquema 77**

60

65

40 Compuesto 134

[0477] El compuesto **134** se preparó utilizando el procedimiento descrito para el compuesto **76**, excepto que se utilizó a CBZ-D-alaninol en vez de a CBZ-L-alaninol.

45 Compuesto 135

[0478] El compuesto **135** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **8**, excepto que se utilizó al compuesto **134** en vez de al compuesto **22**.

50 Ejemplo CP

[0479] El ejemplo **CP** (12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizaron a los compuestos **135** y **49** en vez de a los compuestos **8** y **7**. m/z 597,2 (M+H)<sup>+</sup>.

55 Ejemplo CO

[0480] El ejemplo **CQ** (11 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizaron a los compuestos **135** y **13d** en vez de a los compuestos **8** y **7**. m/z 611,2 (M+H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo CR

[0481] El ejemplo **CR** (7 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **P**, excepto que se utilizó al ejemplo **CP** en vez del ejemplo **O**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

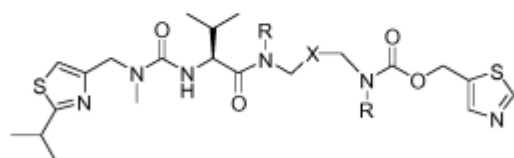
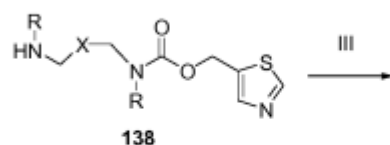
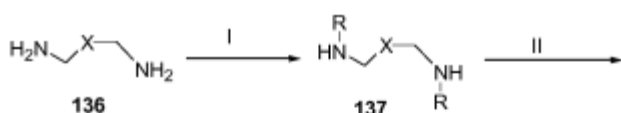
65

Ejemplo CS

[0482] El ejemplo **CS** (8 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **CO**, excepto que se utilizó al ejemplo **CQ** en vez del ejemplo **CN**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

Preparación de los ejemplos CT-CV

[0483]

**Esquema 78**

30

**CT** X = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; R = H  
**CU** X = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; R = Bn  
**CV** X = CH<sub>2</sub>; R = Bn

35

I. PhCHO/NaBH<sub>4</sub>; II. Cmpd 16/Pr<sub>2</sub>NEt; III. Cmpd 13d/EDC/HOBt;

Compuesto 136

40

[0484] Los compuestos **136a-c** pueden obtenerse comercialmente (Sigma-Aldrich).

Compuesto 137

45

[0485] A una solución del compuesto **136** (20 mmol) en metanol (25 ml) se agregó benzaldehído (40 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó durante 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 durante 2 horas. Se agregó ácido acético (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se removió el metanol y la mezcla se dividió entre EtOAc y 3 N de una solución de NaOH. La capa orgánica se separó y la fase de agua se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración generó al compuesto 137.

Compuesto 138

50

[0486] El compuesto **138** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **8**, excepto que se utilizó al compuesto **137** en vez de al compuesto **22**.

Ejemplo CT

55

[0487] El ejemplo **CT** (70 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó a los compuestos **29** y **138a** en vez de los compuestos **7** y **8**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 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)<sup>+</sup>.

Ejemplo CU

65

[0488] El ejemplo **CU** (hito 40 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizaron a los compuestos **29** y **138b** en vez de los compuestos **7** y **8**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (1 H,

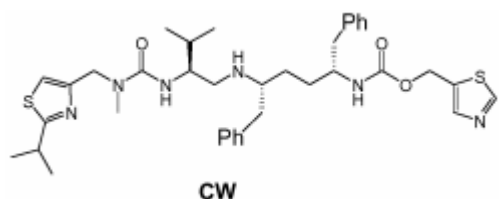
s), 7,85 (1 H, m), 7,4-7,05 (10 H, m), 6,93 (1 H, s), 5,90 (1 H, m), 5,35 (2 H, s), 4,9-4,6 (2 H, m), 4,6-4,4 (4 H, m), 4,2 (1 H, m), 3,4-3,05 (5 H, m), 3,0 (3 H, s), 2,0 (1 H, m), 1,8-1,3 (10 H, m), 0,90 (6 H, m); m/z: 705,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo CV

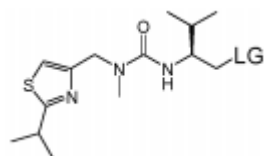
**[0489]** El ejemplo **CV** (145 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **C**, excepto que se utilizó a los compuestos **29** y **138c** en vez de a los compuestos **7** y **8**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) b 8.76 (1 H, m), 7.86 (1 H, m), 7.4-7.02 (10 H, 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)<sup>+</sup>.

Preparación del ejemplo CW

**[0490]**



El ejemplo **CW** podría prepararse, por ejemplo, al reaccionar al compuesto **8** con el compuesto que tiene la siguiente estructura:

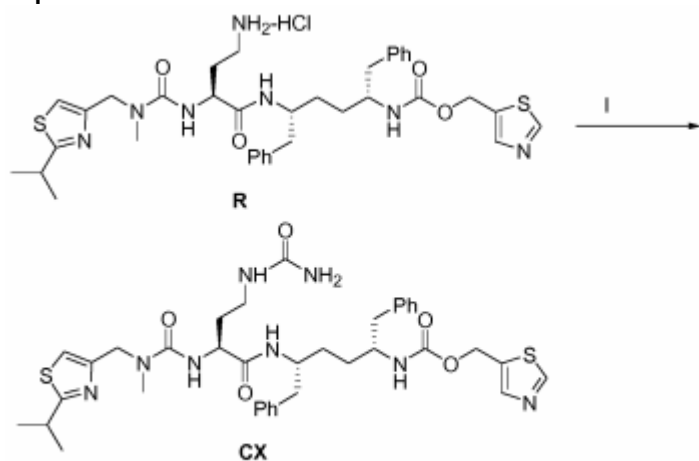


donde "LG" es un grupo que abandona (leaving group) tal como un halógeno. Aquellos compuestos podrían prepararse mediante la degradación de un carbono del ácido o del éster carboxílico correspondiente (por ejemplo, los compuestos **28** o **29**) mediante métodos conocidos tales como la reacción de Hunsdieker o la reacción de Kochi o métodos similares.

Preparación del ejemplo CX

**[0491]**

**Esquema 79**



I. a. TMSNCO/iPr<sub>2</sub>NEt/THF; b. MeOH

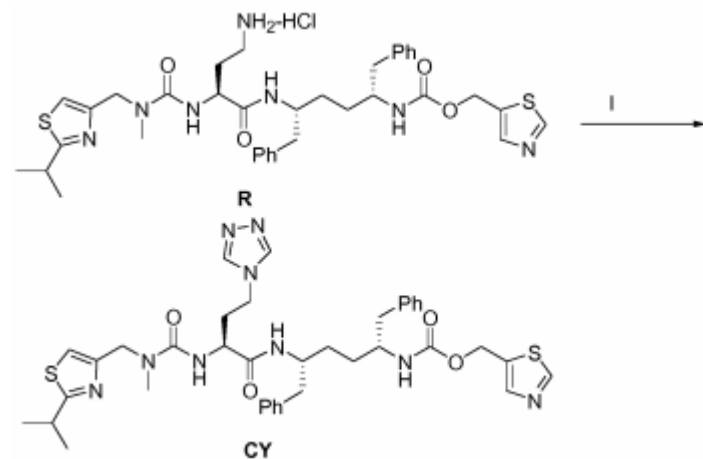


Ejemplo R

**[0492]** El ejemplo **R** (sal de clorhidrato) se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO 2008/010921 A2 (incorporado completamente para todo propósito a este documento por referencia) o tal como se describió anteriormente.

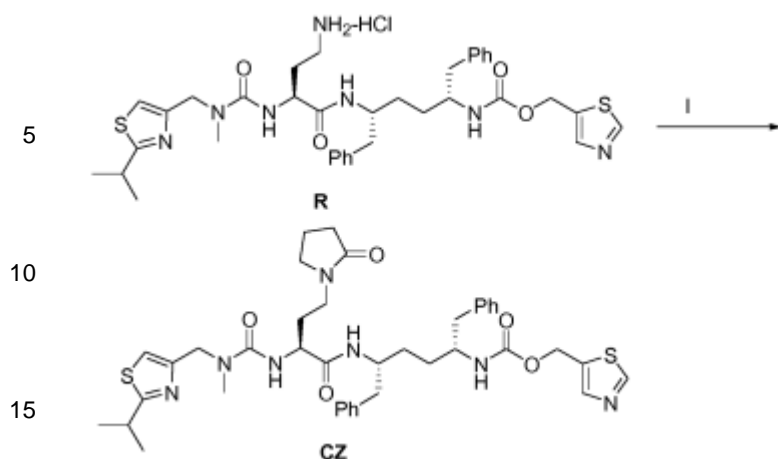
Ejemplo CX

**[0493]** A una suspensión del ejemplo **R** (sal de clorhidrato) (150 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml) se agregó diisopropiletilamina (70  $\mu$ l, 0,4 mmol). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. A esta solución se agregó isocianato de trimetilsililo (30  $\mu$ l, 0,22 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó durante 12 horas. El solvente se removió y la mezcla se co-evaporó 2 veces con 5 ml de MeOH. Una purificación con una cromatografía preparativa de capas delgadas (TLC (thin layer chromatography) preparativo) generó al ejemplo **CX** (86 mg). m/z: 749,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  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).

Preparación el ejemplo CY**[0494]****Esquema 80****I. diformilhidracina/piridina/Et<sub>3</sub>N/TMSCI/100 C**Ejemplo CY

**[0495]** A una solución del ejemplo **R** (sal de clorhidrato) (269 mg, 0,36 mmol) en piridina (3 ml) se agregó diformilhidracina (95 mg, 1,1 mmol), seguido por clorotrimetilsilano (2,7 ml) y trietilamina (0,34 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 14 horas, y se removieron a los solventes. La mezcla se desactivó con agua, y se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para generar a un sólido blanco. Una purificación mediante HPLC y TLC preparativo (5% de MeOH en diclorometano) generó al ejemplo **CY** (5 mg). m/z: 758,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  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).

Preparación el ejemplo CZ**[0496]****Esquema 81**



I. 4-bromobutirato de metilo/NaHCO<sub>3</sub>/DMF/60 C

20

Ejemplo CZ

25

**[0497]** A una suspensión del ejemplo **R** (sal de clorhidrato) (200 mg, 0,27 mmol) y bicarbonato de sodio (92 mg, 1,1 mmol) en DMF (2 ml) se agregó una solución de 4-bromobutirato de metilo (74  $\mu$ l, 0,50 y 4 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 65 °C durante 20 horas y el solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla se desactivó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó 3 veces con agua, 2 veces con una solución de carbonato de sodio, y una vez con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración seguida por una purificación utilizando a HPLC generó al ejemplo **CZ** en forma de un sólido blanco (23 mg). m/z: 774,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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).

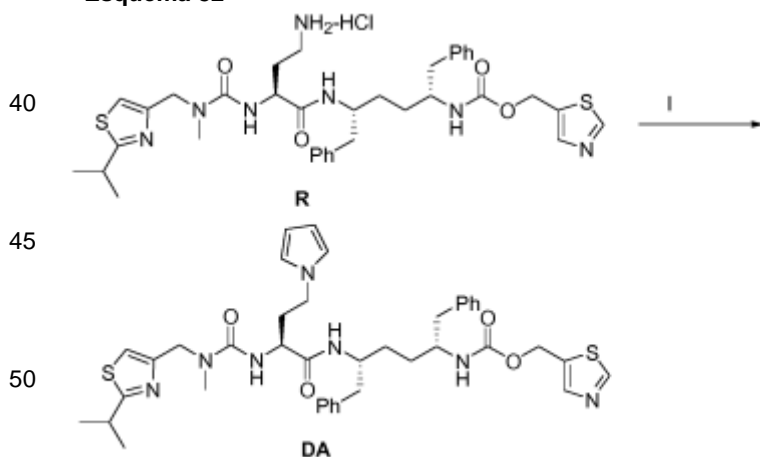
30

Preparación del ejemplo DA

35

**[0498]**

**Esquema 82**



55

I. 2,5-dimetoxiTHF/NaOAc/HOAc/125 C

Ejemplo DA

60

**[0499]** A una suspensión del ejemplo **R** (sal de clorhidrato) (250 mg, 0,34 mmol) en ácido acético (0,73 ml) se agregó acetato de sodio (153 mg, 1,9 mmol) seguido de 2,5-dimetoxiTHF (44  $\mu$ l, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C durante 90 minutos, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua, y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración y purificación mediante HPLC generó a un sólido blanco, que se purificó aún más mediante TLC preparativo para generar al ejemplo **DA** (25 mg). m/z: 756,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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);

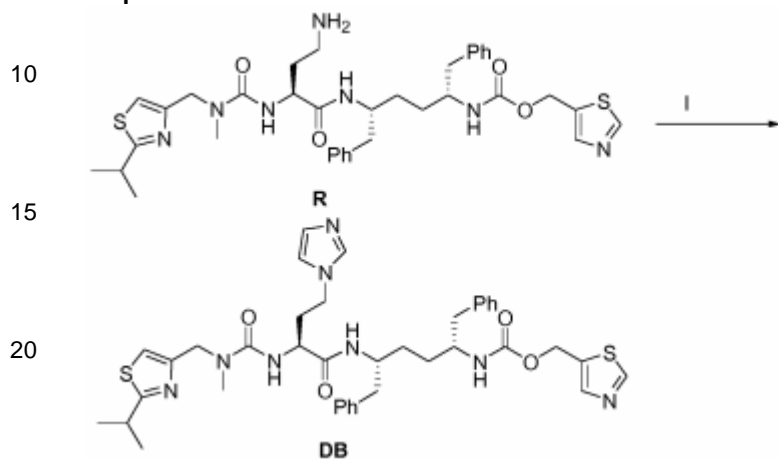
65

2,70 (m, 4H); 2,01 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparación del ejemplo DB

5 [0500]

**Esquema 83**



**I. NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O/formaldehído/glicoxal/n-PrOH/80 C**

Ejemplo DB

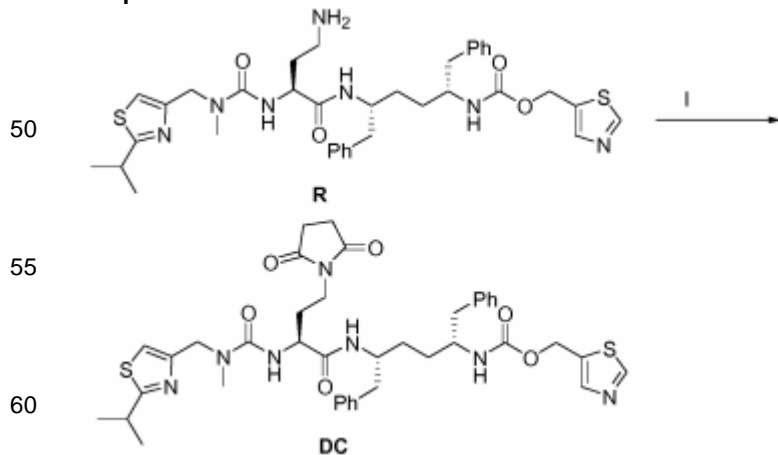
30 [0501] Al ejemplo R (220 mg, 0,34 mmol) en propanol (1,9 ml) se agregó amonio acuoso (30 9 mg, 0,34 mmol, 28-30%). La mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla que se acaba de mencionar se agregó una solución de glicoxal (53 mg, 0,37 mmol, 40% masa) y formaldehído (30 mg, 0,37 mmol, 37% masa) en propanol (3,7 ml) por goteo. La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración de la capa orgánica y una purificación mediante HPLC generó al ejemplo DB en forma de un polvo blanco (101 mg). m/z: 757,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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).

40

Preparación del ejemplo DC

[0502]

**Esquema 84**



**I. a. Anhídrido succínico/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b. Ac<sub>2</sub>O/NaOAc**

65

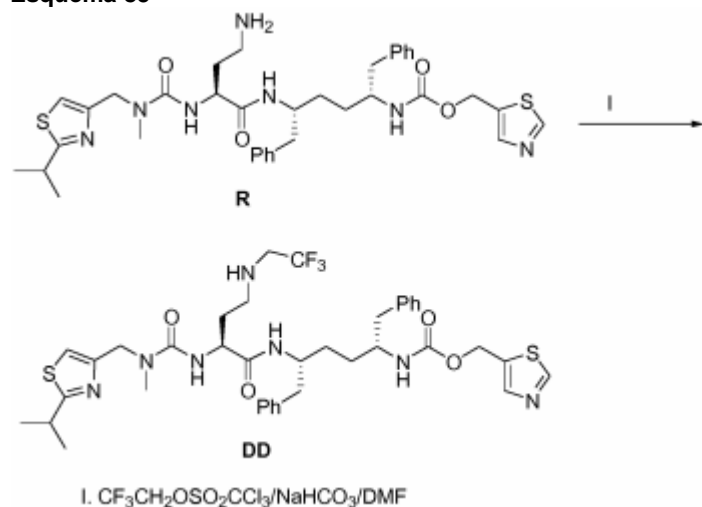
Ejemplo DC

**[0503]** A una solución del ejemplo **R** (220 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se agregó anhídrido succínico (31 mg, 0,31 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 12 horas. El solvente se removió y se secó a un sólido blanco bajo un vacío potente. 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 durante una hora, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con agua, con NaHCO<sub>3</sub> saturado, con agua, y con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración generó al ejemplo **DC** (190 mg). m/z: 788,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,67 (m, 8H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,70-1,20 (m, 10H).

#### Preparación el ejemplo DD

**[0504]**

#### Esquema 85



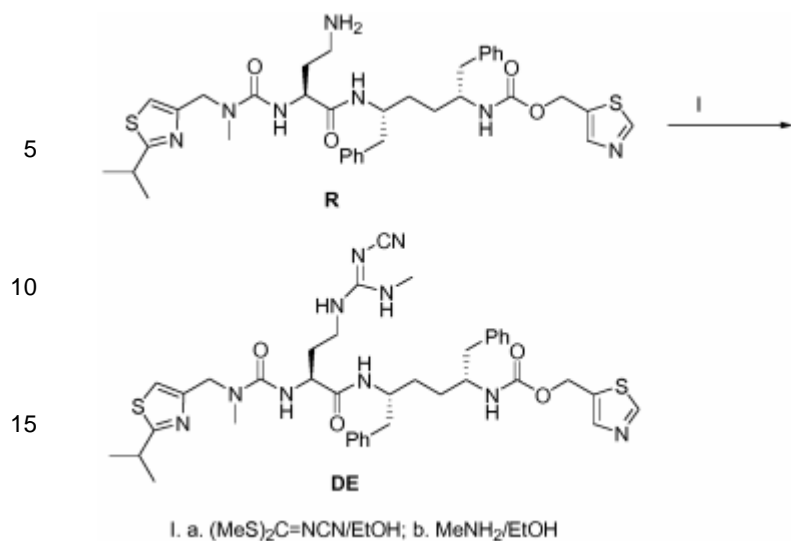
#### Ejemplo DD

**[0505]** A una solución el ejemplo **R** (220 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) se agregó carbonato de sodio (100 mg), seguido por triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (112 µl, 0,68 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente 2 veces con una solución saturada de carbonato de sodio, una vez con agua, y una vez con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (9% de MeOH en diclorometano) generó al ejemplo **DD** (109 mg). m/z: 788,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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). <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ□□-73,28 (t, 1H, J=10 Hz).

#### Preparación el ejemplo DE

**[0506]**

#### Esquema 86



### Ejemplo DE

25

30

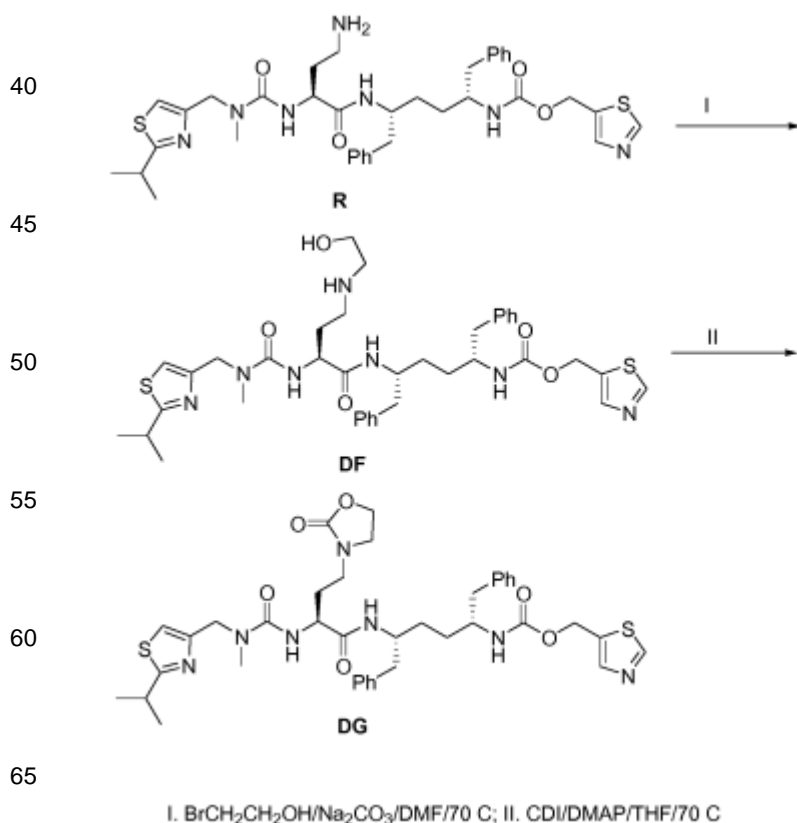
**[0507]** A una solución transparente de N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo (50 mg, 0,34 mmol) en etanol (0,5 ml) se agregó lentamente una solución el ejemplo **R** (220 mg, 0,34 mmol) en etanol (2,5 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas. A la mezcla que se acaba de mencionar se agregó una solución de metilamina en EtOH (1,6 mL, 33% masa). La mezcla se agitó durante 6 horas y los solventes se removieron bajo presión reducida. Una purificación mediante HPLC generó al ejemplo **DE** (92 mg).  $m/z$ : 787,3  $(\text{M}+\text{H})^+$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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

35

**[0508]**

### Esquema 87



Ejemplo DF

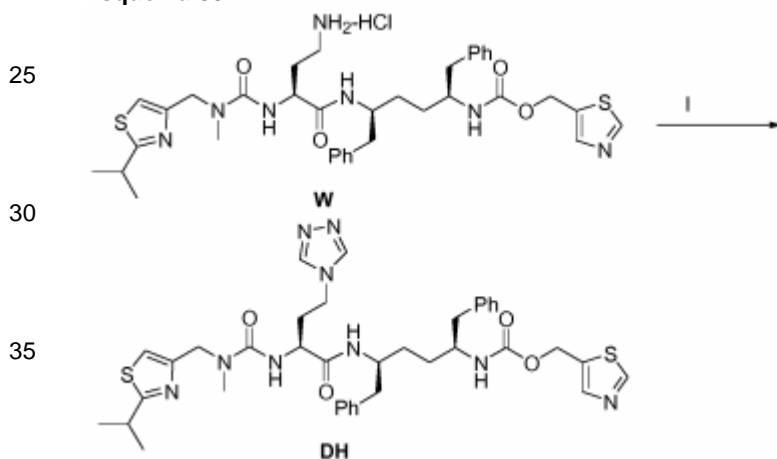
5 **[0509]** A una solución el ejemplo **R** (220 mg, 0,34 mmol) en DMF (1 ml) se agregó carbonato de sodio (72 mg, 0,68 mmol), seguido por una solución de 2-bromoetanol (24  $\mu$ l, 0,134 mmol) en DMF (0,4 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 12 horas. Una concentración bajo un vacío potente generó al ejemplo DF.  $m/z$ : 750,2.

Ejemplo DG

10 **[0510]** A una suspensión del ejemplo **DF** (0,34 mmol) en THF (3,4 ml) se agregó carbonildiimidazol (CDI) (83 mg, 0,51 mmol), seguido por DMAP (4 mg). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas, y el solvente se removió. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Una concentración y purificación con un TLC preparativo generó al ejemplo DG (83 mg).  $m/z$ : 776,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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 del ejemplo DH

20 **[0511]**

**Esquema 88****I. diformilhidracina/piridina/ $\text{Et}_3\text{N}$ /TMSCl/100 C**Ejemplo W

45 **[0512]** El ejemplo **W** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y tal como se describió anteriormente en el esquema 25.

Ejemplo DH

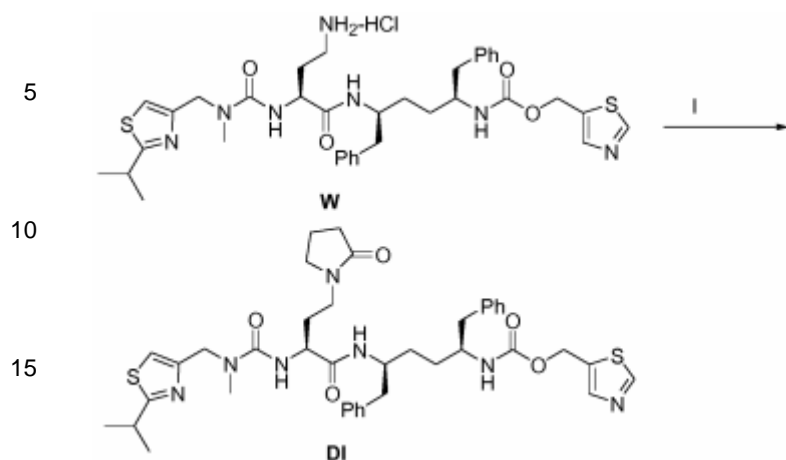
50 **[0513]** El ejemplo **DH** (100 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **CY**, excepto que se utilizó al ejemplo **W** en vez del ejemplo **R**.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,15 (m, 10H), 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 ( $m/e$ ): ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 758,2, ( $\text{M}-\text{H}$ ) 755,9.

Preparación del ejemplo DI

60 **[0514]**

**Esquema 89**

65



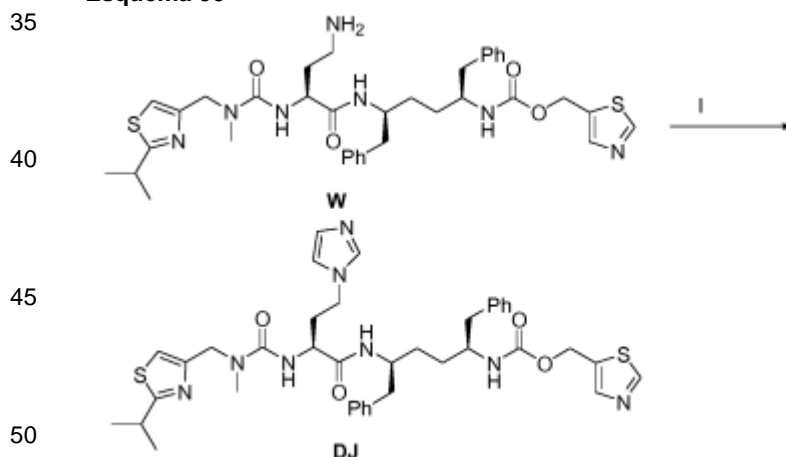
**I. 4-bromobutirato de metilo/NaHCO<sub>3</sub>/DMF/60 C**

Ejemplo DI

[0515] El ejemplo **DI** (28 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **CZ**, excepto que se utilizó al compuesto **W** (160 mg) en vez del ejemplo **R**. m/z: 774,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) b 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 del ejemplo DJ

[0516]  
**Esquema 90**



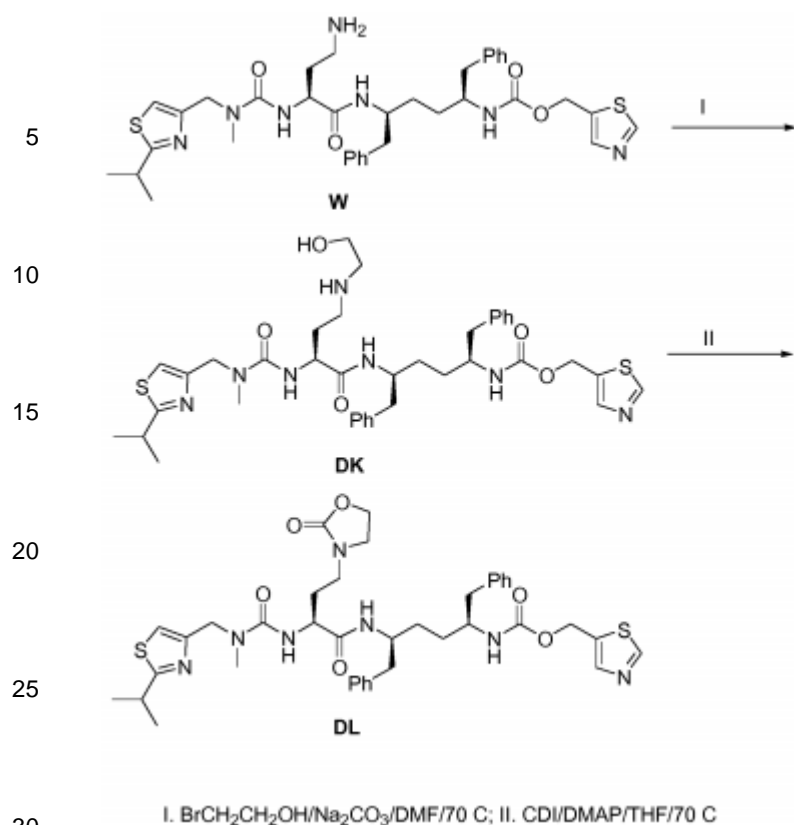
**I. NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O/formaldehído/glicoxal/n/PrOH/80 C**

Ejemplo DJ

[0517] El ejemplo **DJ** (44 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DB**, excepto que se utilizó al ejemplo **W** (160 mg) en vez del ejemplo **R**. m/z: 757,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) b 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

[0518]  
**Esquema 91**

Ejemplo DK

35 **[0519]** El ejemplo **DK** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DF**, excepto que se utilizó al ejemplo **W** (160 mg) en vez de al ejemplo **R**.

Ejemplo DL

40 **[0520]** El ejemplo **DL** (28 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DG**, excepto que se utilizó al ejemplo **DK** en vez de al ejemplo **DF**.  $m/z$ : 776,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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 los ejemplos DM(a-c)**[0521]****Esquema 92**

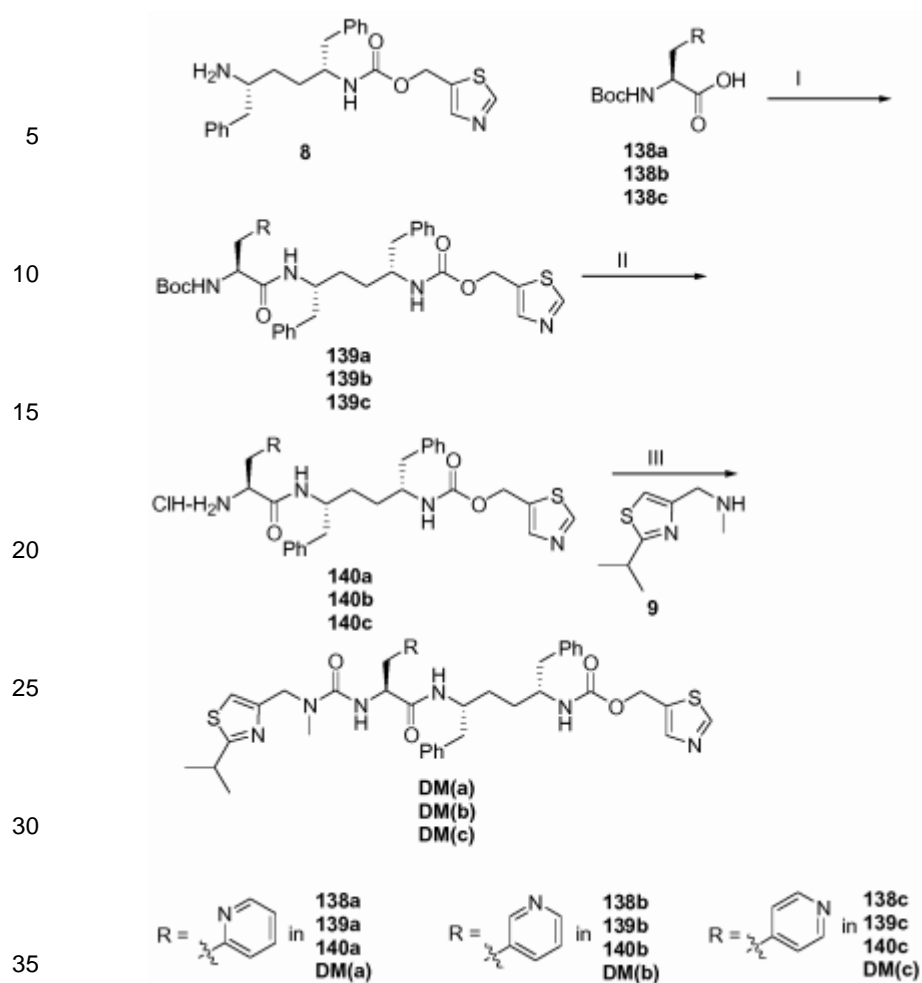
50

55

60

65





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

40 Compuesto 8

[0522] El compuesto **8** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y tal como se describió anteriormente.

45 Compuestos 138a/138b/138c

[0523] Los compuestos **138a**, **138b** y **138c** se obtuvieron de Aldrich.

50 Compuesto 139a

[0524] A una solución del ácido **138a** (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 (394  $\mu$ l, 2,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,835 mL, 4,0 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó 3 veces con una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 2 veces con agua, y una vez con salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0%-10% de MeOH en diclorometano) generó al compuesto **139a** (509 mg). m/z: 658,1 (M+H)<sup>+</sup>.

60 Compuesto 139b

[0525] El compuesto **139b** (543 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **138b** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 658,1 (M+H)<sup>+</sup>.

65 Compuesto 139c

[0526] El compuesto **139c** (587 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó compuesto **138c** en vez del compuesto **138a**. m/z: 658,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 140a

5 **[0527]** Al compuesto **139a** (500 mg) se agregaron 10 ml de una solución de HCl/dioxano (4 N, 40 mmol). La mezcla se agitó durante una hora, y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con éter dietílico, y se agitó durante una hora. La capa de éter dietílico se decantó. El sólido se lavó con éter dietílico (2x) y se secó al vacío. El compuesto resultante **140a** fue un polvo café (520 mg). m/z: 558,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 140b

10 **[0528]** El compuesto **140b** (476 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **139b** en vez de al compuesto **139a**. m/z: 558,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 140c

15 **[0529]** El compuesto **140c** (536 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **139c** en vez de al compuesto **139a**. m/z: 558,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 9

20 **[0530]** El compuesto **9** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

Ejemplo DM(a)

25 **[0531]** 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 agregó CDI (122 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. A esta mezcla se agregó una solución del compuesto **9** (128 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (2 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas adicionales. Los solventes se removieron, y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó 2 veces con agua y una vez con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración y purificación mediante HPLC generó al ejemplo **DM(a)** (270 mg). m/z: 754,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) b 8,97 (s, 1H); 8,41 (m, 1H); 7,82 (s, 1H); 30 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)

35 **[0532]** El ejemplo **DM(b)** (36 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **140b** en vez de al compuesto **140a**. m/z: 754,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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); 40 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).

Ejemplo DM(c)

45 **[0533]** El ejemplo **DM(c)** (283 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **140c** en vez del compuesto **140a**. m/z: 754,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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).

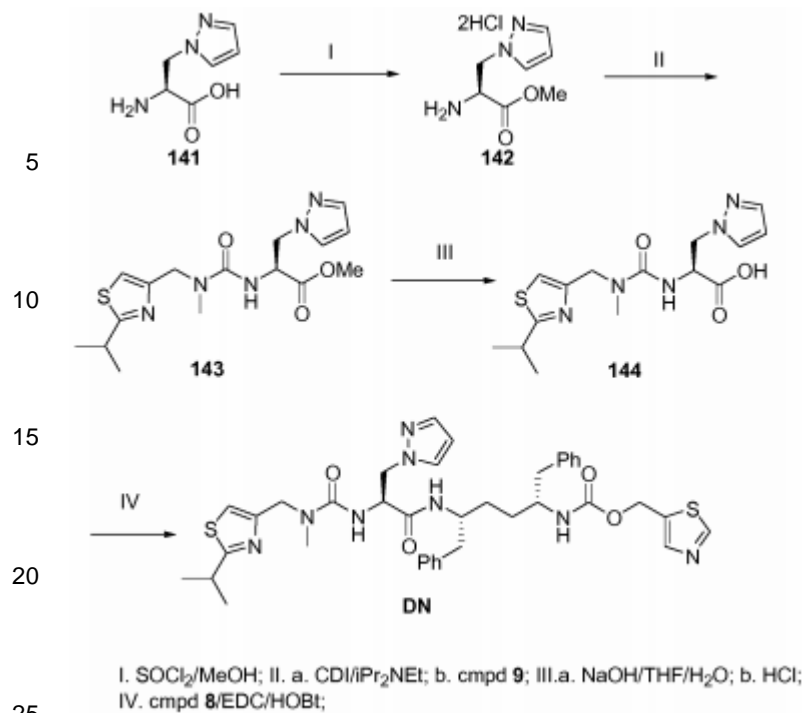
50 Preparación del ejemplo DN

**[0534]**  
**Esquema 93**

55

60

65



#### Compuesto 141

[0535] El compuesto **141** se obtuvo de TCl.

#### Compuesto 142

[0536] 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) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se expuso a reflujos durante 3 horas. Una concentración generó al compuesto **142** en forma de un sólido blanco.

#### Compuesto 143

[0537] El compuesto **143** (1,68 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **142** en vez de al compuesto **140a**.  $m/z$ : 366,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Compuesto 144

[0538] A una solución del compuesto **143** (1,68 g, 4,8 mmol) en  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (20 mL/20 mL) a 0 °C se agregó hidróxido de sodio (229 mg, 5,74 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y los solventes se removieron bajo presión reducida. Se agregó ácido hidroclicórico en dioxano (1,5 ml, 4 N, 6 mmol), y la mezcla se evaporó y se secó bajo un vacío potente. El compuesto **144** se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,8 g).

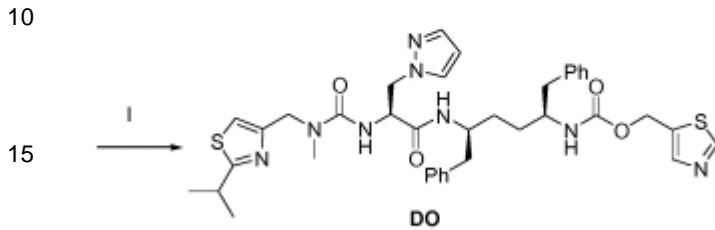
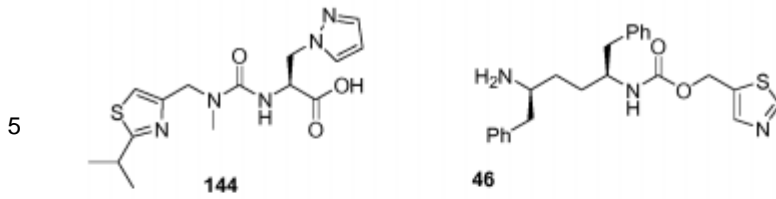
#### Ejemplo DN

[0539] El ejemplo **DN** (260 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **144** en vez de al compuesto **138a**.  $m/z$ : 743,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

#### Preparación el ejemplo DO

[0540]

#### Esquema 94



20 I. EDC/HOBT;

Compuesto 46

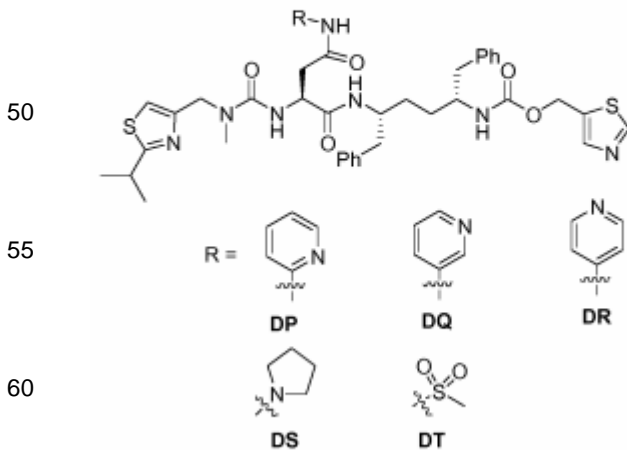
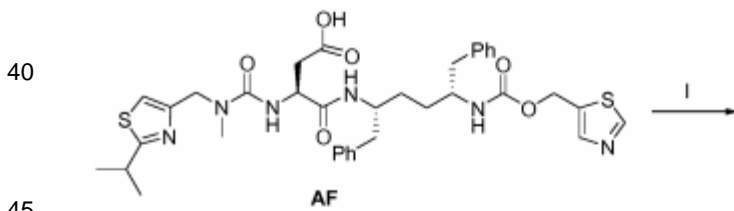
[0541] El compuesto 46 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

25 Ejemplo DO

[0542] El ejemplo DO (215 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 139a, excepto que se utilizaron a los compuestos 144 y 46 en vez de a los compuestos 8 y 138a. m/z: 743,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Preparación de los ejemplos DP-DT

35 [0543] Esquema 95



I. RNH<sub>2</sub>/EDC/HOBT;

65

Ejemplo AF

[0544] El ejemplo AF se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y tal como se describió anteriormente en el esquema 27.

5

Ejemplo DP

[0545] El ejemplo DP (23 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 139a, excepto que se utilizó al ejemplo AF y a 2-aminopirina en vez de los compuestos 8 y 138a. m/z: 797,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

10

Ejemplo DQ

[0546] El ejemplo DQ (32 miligramos) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 139a, excepto que se utilizó al ejemplo AF y a 3-aminopirina en vez del compuesto 8 y al compuesto 138a. m/z: 797,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

15

20

Ejemplo DR

[0547] El ejemplo DR (30 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 139a, excepto que se utilizó al ejemplo AF y a 4-aminopirina en vez de a los compuestos 8 y 138a. m/z: 797,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (12 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).

25

30

Ejemplo DS

[0548] El ejemplo DS (50 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 139a, excepto que se utilizó al ejemplo AF y a 1-aminopirrolidina en vez de los compuestos 8 y 138a. m/z: 789,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

35

40

Ejemplo DT

[0549] El ejemplo DT (50 miligramos) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto 139a, excepto que se utilizó al ejemplo AF y a metanosulfonamidas en vez de los compuestos 8 y 138a. m/z: 798.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

45

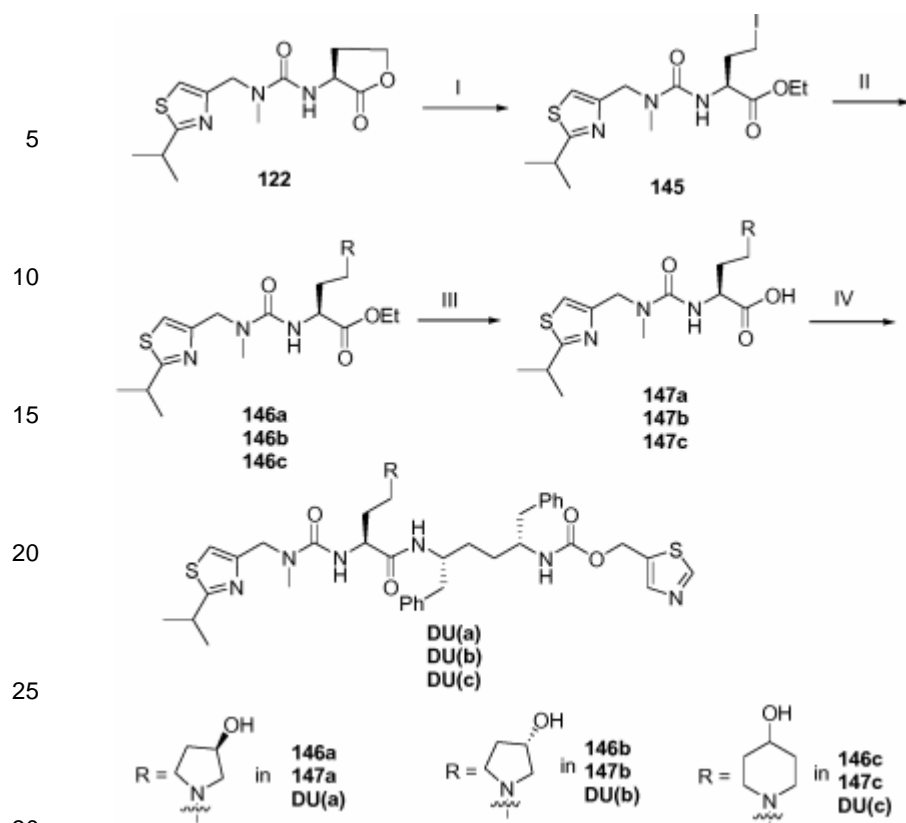
50

Preparación de los ejemplos DU(a-c)**[0550]****Esquema 96**

55

60

65



I. TMS/EtOH/DCM; II. Alcohol de amino/DCM; III. a. NaOH/THF/H<sub>2</sub>O; b. HCl;

IV. Cmpd 8/EDC/HOBt/DIPEA/DMF

Compuesto 122

[0551] El compuesto **122** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y tal como se describió anteriormente en el esquema **69**.

Compuesto 145

[0552] A una solución del compuesto **122** (1,0 g, 4 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó alcohol etílico (1,5 ml, 25,6 mmol), seguido por yodometilsilano (2 ml, 14,3 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas y la mezcla se utilizó directamente en el siguiente paso. m/z: 453,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 146a

[0553] 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 durante 12 horas y los solventes se removieron bajo presión reducida. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0-20% de MeOH en diclorometano) generó al compuesto **146a** (230 mg). m/z: 413,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 146b

[0554] El compuesto **146b** (200 miligramos) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **146a**, excepto que se utilizó al compuesto (S)-3-hidroxipirrolidina en vez de al compuesto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z: 413,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 146c

[0555] El compuesto **146c** (380 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **146a**, excepto que se utilizó al compuesto 4-hidroxipiperidina en vez del compuesto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z: 427,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 147a

[0556] El compuesto **147a** (250 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **146a** en vez de al compuesto **143**.

Compuesto 147b

5 [0557] El compuesto **147b** (210 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **146b** en vez de al compuesto **143**.

Compuesto 147c

10 [0558] El compuesto **147c** (500 miligramos) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **146c** en vez de al compuesto **143**.

Ejemplo DU(a)

15 [0559] El ejemplo **DU(a)** (250 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **147a** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 776,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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)

25 [0560] El ejemplo **DU(b)** (253 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **147b** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 776,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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).

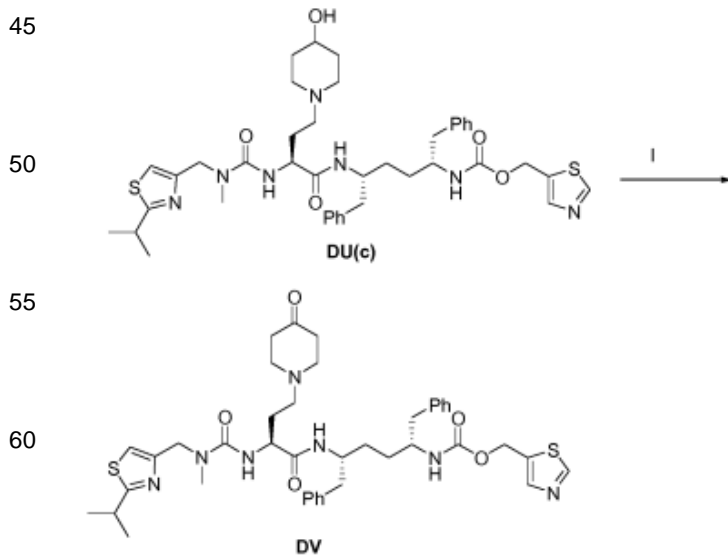
Ejemplo DU(c)

35 [0561] El ejemplo **DU(c)** (450 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **147c** en vez del compuesto **138a**. m/z: 790,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) b 8,97 (1 H, s), 7,81 (1H, 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).

Preparación del ejemplo DV

40 [0562]

**Esquema 97**



I. SO<sub>3</sub>-piridina/Et<sub>3</sub>N/DMSO

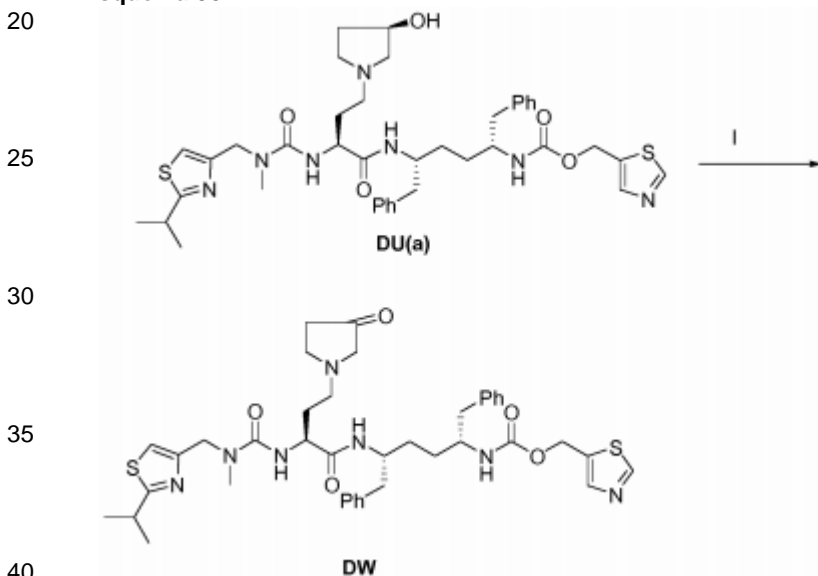
## Ejemplo DV

5 **[0563]** 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 durante 30 minutos, y entonces se enfrió a 5-10 °C. Un complejo de piridina de trióxido de azufre (0,17 g) se agregó a la mezcla de la reacción que se acaba de mencionar y la mezcla se agitó durante una hora a 5-10 °C. La mezcla se vertió en agua helada, y se agitó durante 20 minutos, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó 2 veces con agua, 2 veces con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, 2 veces con agua, y una vez con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna (0-20% de MeOH en diclorometano) generó al ejemplo DV (67 mg). m/z: 788,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

## 15 Preparación del ejemplo DW

**[0564]**

## Esquema 98

I. SO<sub>3</sub>-piridina/Et<sub>3</sub>N/DMSO

## Ejemplo DW

45 **[0565]** El ejemplo **DW** (78 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DV**, excepto que se utilizó al ejemplo **DU(a)** en vez de al ejemplo **DU(c)**. m/z: 774,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)

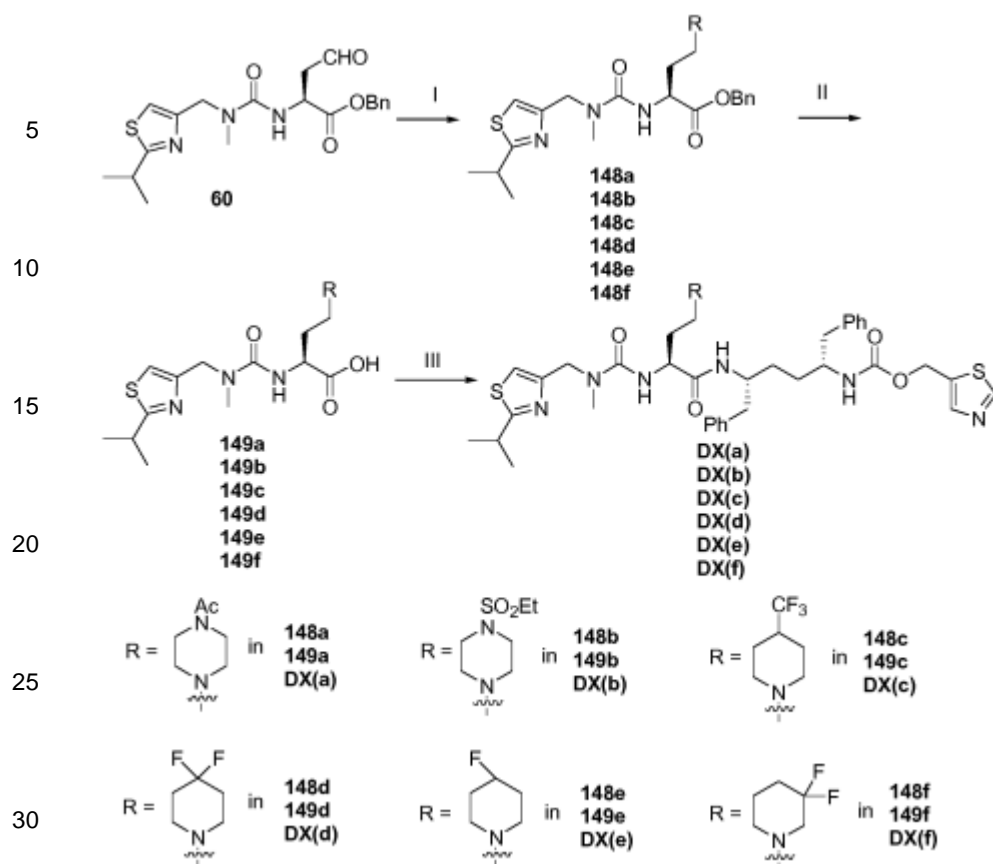
**[0566]**

## Esquema 99

60

65





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.  $\text{HCl}$ ;

III. Compuesto 8/ $\text{EDC}/\text{HOBt}/\text{DIPEA}$

Compuesto 60

[0567] El compuesto **60** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y tal como se describió anteriormente en el esquema 23.

Compuesto 148a

[0568] A una solución del compuesto **60** (800 mg, 2 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8 mL) se agregó una solución de 1-acetilpiperacina (512 mg, 4 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL), seguido por  $\text{HOAc}$  (240  $\mu\text{l}$ , 4 mmol) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,33 g, 6 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y se diluyó con  $\text{EtOAc}$ . La fase orgánica se lavó con una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , agua y salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Una concentración y purificación mediante una cromatografía de columna de destellos (0-12% de  $i\text{PrOH}$  en diclorometano) generó al compuesto 148a (250 mg).  $m/z$ : 516,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Compuesto 148b

[0569] El compuesto **148b** (530 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó a 1-etilsulfonilpiperacina en vez de a 1-acetilpiperacina.  $m/z$ : 566,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Compuesto 148c

[0570] El compuesto **148c** (384 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó a 4-trifluorometilpiperidina en vez de a 1-acetilpiperacina.  $m/z$ : 541,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Compuesto 148d

[0571] El compuesto **148d** (342 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto

**148a**, excepto que se utilizó a 4, 4-difluoropiperidina en vez de a 1-acetilpiperacina. m/z: 509,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 148e

5 **[0572]** El compuesto **148e** (320 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **148a**, excepto que se utilizó a 4-fluoropiperidina en vez de a 1-acetilpiperacina. m/z: 491,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 148f

10 **[0573]** El compuesto **148f** (389 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **148a**, excepto que se utilizó a 3,3-difluoropiperidina en vez de a 1-acetilpiperacina. m/z: 509,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 149a

15 **[0574]** A una solución del compuesto **148a** (250 mg, 0,40 y 8 mmol) en alcohol etílico (3 ml) se agregó 1,0 N de una solución de hidróxido de sodio (0,53 mililitros, 0,53 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y los solventes se removieron bajo presión reducida. Se agregaron 4,0 N de ácido hidroclicórico en dioxano (0,13 ml, 0,52 mmol), y la mezcla se evaporó. Una co-evaporación con DMF (2x100 mL) generó al compuesto **149a**, y se utilizó sin más purificaciones en el siguiente paso.

20 Ejemplo 149b  
**[0575]** El compuesto **149b** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **148b** en vez de al compuesto **148a**.

25 Ejemplo 149c  
**[0576]** El compuesto **149c** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149a**, excepto que se utilizó el compuesto **148c** en vez de al compuesto **148a**.

30 Ejemplo 149d  
**[0577]** El compuesto **149d** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149a**, excepto que se utilizó a compuesto **148d** en vez del compuesto **148a**.

35 Ejemplo 149e  
**[0578]** El compuesto **149e** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **148e** en vez de al compuesto **148a**.

40 Ejemplo 149f  
**[0579]** El compuesto **149f** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **148f** en vez de al compuesto **148a**.

45 Ejemplo DX(a)  
**[0580]** El ejemplo **DX(a)** (90 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149a** en vez del compuesto **138a**. m/z: 817,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

55 Ejemplo DX(b)  
**[0581]** El ejemplo **DX(b)** (150 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149b** en vez del compuesto **138a**. m/z: 867,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

60 Ejemplo DX(c)  
**[0582]** El ejemplo **DX(c)** (427 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149c** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 842,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (1 H, s), 7,80 (1 H, s),

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)

5 **[0583]** El ejemplo **DX(d)** (390 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149d** en vez del compuesto **138a**. m/z: 810,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

#### Ejemplo DX(e)

15 **[0584]** El ejemplo DX(e) (160 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149e** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 792,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

#### Ejemplo DX(f)

20 **[0585]** El ejemplo **DX(f)** (480 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **149f** en vez del compuesto **138a**. m/z: 810,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

#### Preparación del ejemplo DY

30 **[0586]**

#### **Esquema 100**

35

40

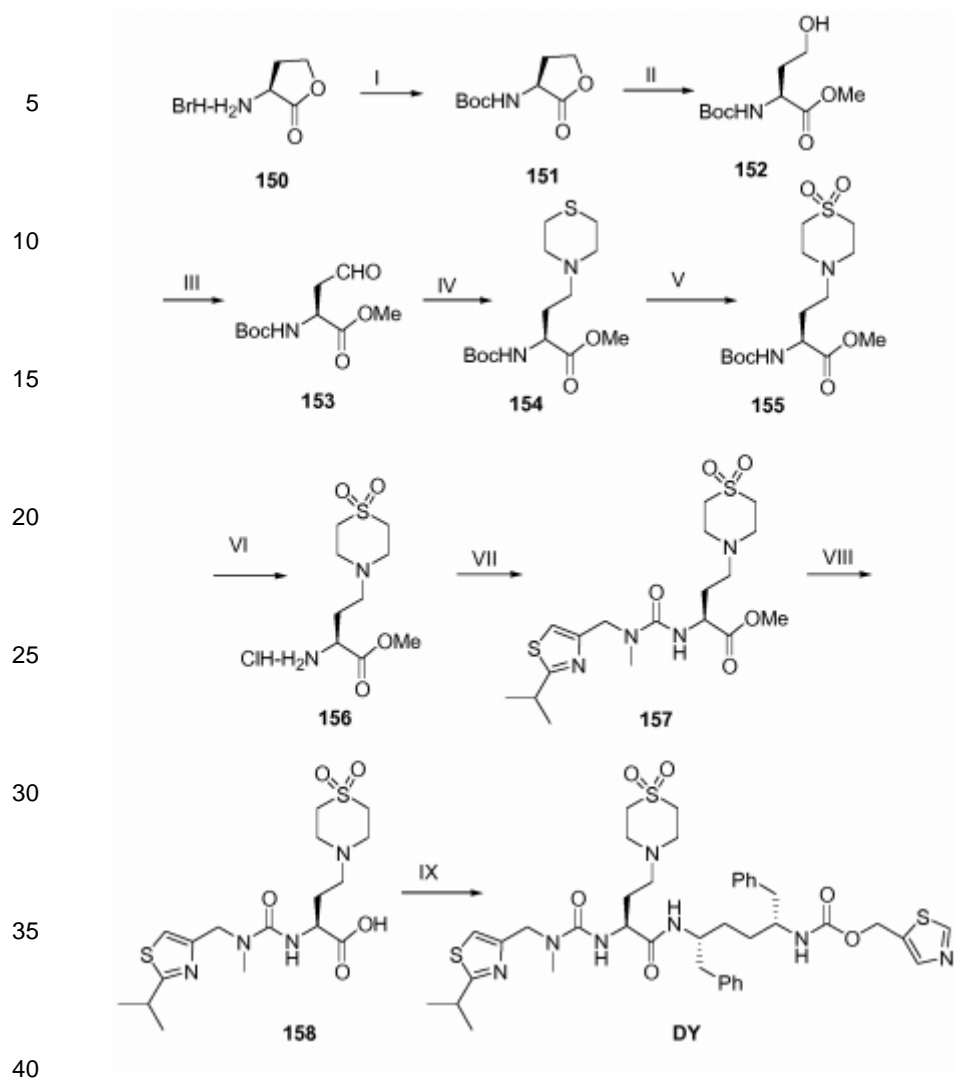
45

50

55

60

65



1.  $\text{Boc}_2\text{O}/\text{THF}$ ; II.  $\text{NaOMe}/\text{MeOH}$ ; III.  $\text{SO}_3\text{-piridina}/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$ ;  
 IV.  $\text{Tiomofolina}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$ ; V.  $\text{N-óxido de 4-metilmorfolina}/\text{OsO}_4$   
 VI.  $\text{HCl}$ ; VII. a.  $\text{CDI}$ ; b.  $\text{compd 9}$ ; VIII. a.  $\text{NaOH}$ ; b.  $\text{HCl}$ ;  
 IX.  $\text{EDC}/\text{HOBt}/\text{compd 8}$

#### Compuesto 150

[0587] El compuesto **150** se obtuvo de Aldrich.

#### Compuesto 151

[0588] A una suspensión del compuesto **150** (25 g, 137 mmol) en THF (400 ml) se agregó trietilamina (21 ml, 151 mmol), seguido de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (31,5 g, 144 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas, y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó 2 veces con una solución saturada de carbonato de sodio, una vez con agua, y una vez con salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Una concentración generó al compuesto **151** (25 g).

#### Compuesto 152

[0589] A una solución del compuesto **151** (2,0 g, 10 mmol) en MeOH (20 mL) a 0 °C se agregó una solución de 4,4 N de metóxido de sodio en metanol (0,46 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos, y se desactivó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El solvente se evaporó, y el residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , agua y salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Una concentración generó al compuesto **152** (2,6 g).

#### Compuesto 153

**[0590]** El compuesto **153** (1,9 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DV**, excepto que se utilizó al compuesto **152** en vez de al ejemplo **DU(c)**.

#### Compuesto 154

**[0591]** El compuesto **154** (1,65 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó al compuesto **153** y a 4-tiomorfolina en vez de al compuesto **60** y a 1-acetilpiperacina.

#### Compuesto 155

**[0592]** A una solución del compuesto **154** (1,55 g, 4,86 mmol) en acetona/agua (270 ml/70 ml) se agregó N-óxido de 4-metilmorfolina (1,25 g, 10 mmol), seguido por una solución de OsO<sub>4</sub>/tBuOH (6,8 ml, 2,5%). La mezcla se agitó durante 12 horas y los solventes se removieron bajo presión reducida. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (60-100% de EtAOc en hexanos) generó al compuesto **155** (1,54 g).

#### Compuesto 156

**[0593]** El compuesto **156** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **155** en vez del compuesto **139a**.

#### Compuesto 157

**[0594]** El compuesto **157** (660 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a DM(a), excepto que se utilizó al compuesto **156** en vez del compuesto **140a**, m/z: 447,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Compuesto 158

**[0595]** El compuesto **158** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **157** en vez de al compuesto **143**. m/z: 433,1 (M+H)<sup>+</sup>.

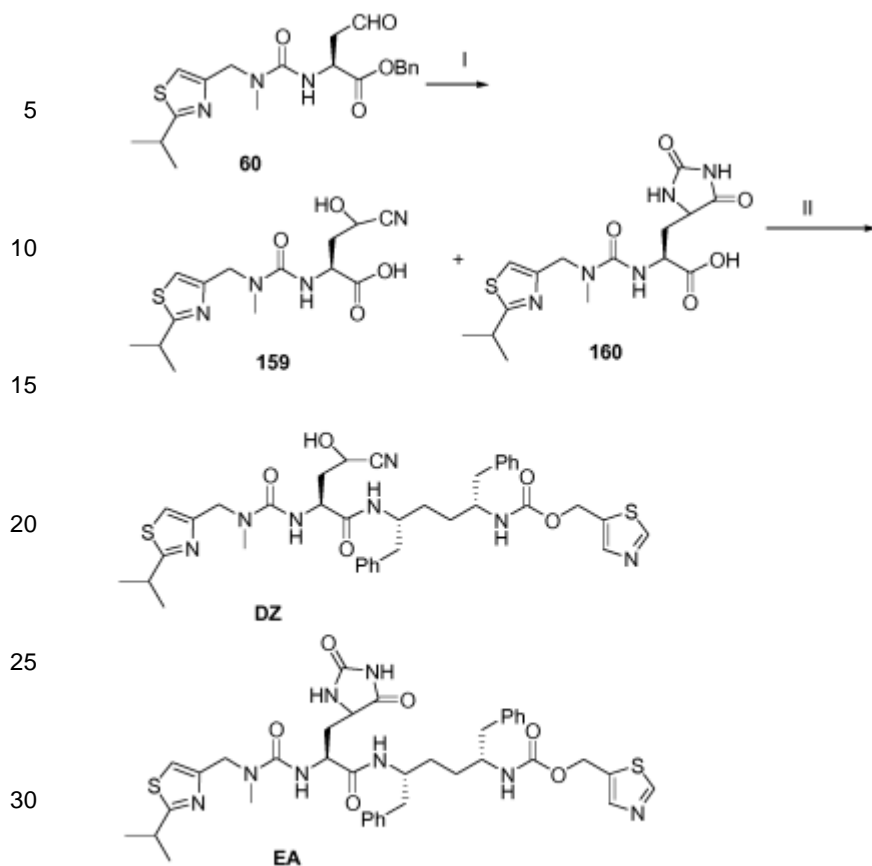
#### Ejemplo DY

**[0596]** El ejemplo **DY** (350 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **158** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 824,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 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

#### **[0597]**

#### **Esquema 101**



I. NaCN/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/EtOH/H<sub>2</sub>O/90 °C; II. EDC/HOBT/cmpd 8

#### Compuestos 159/160

[0598] A una solución del compuesto **60** (1,6 mmol) en EtOH/H<sub>2</sub>O (1,6 mL/1,6 mL) se agregó carbonato de amonio (600 mg, 6,4 mmol), seguido de cianuro de sodio (158 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas y se enfrió a 25 °C. Se agregó 1 N de ácido hidroclicórico hasta alcanzar un pH = 3-4. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para generar a los compuestos **159** y **160**, que se utilizaron sin más purificaciones en el siguiente paso.

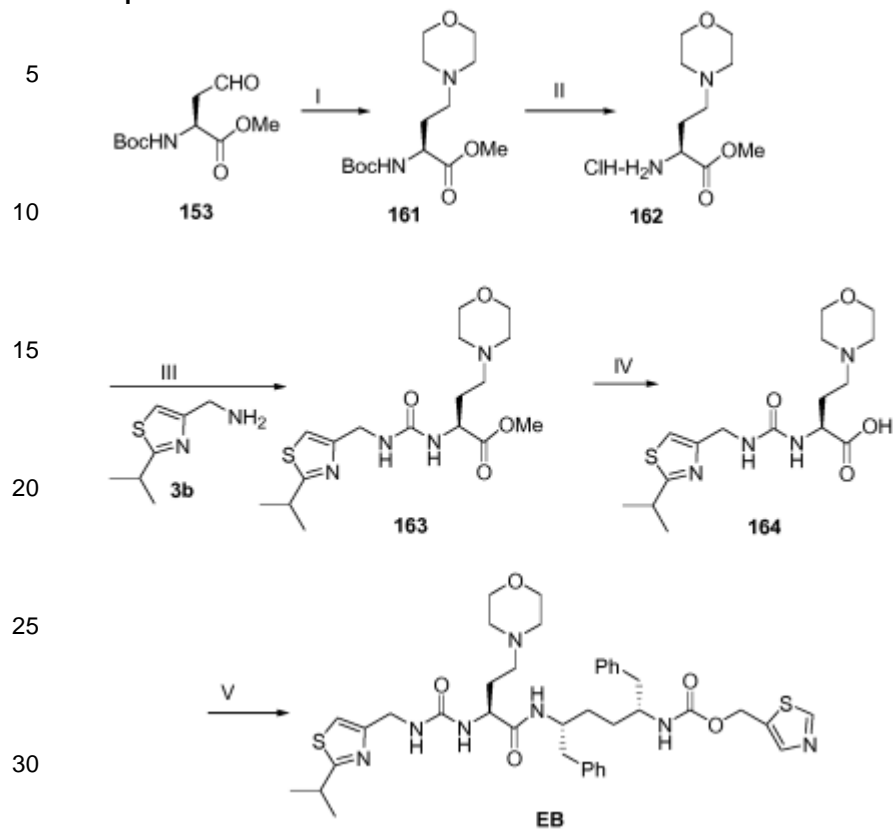
#### Ejemplos DZ/EA

[0599] Los ejemplos **DZ** (80 mg) y **EA** (60 mg) se prepararon siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizaron a los compuestos **159** y **160** en vez de al compuesto **138a**. Ejemplo **DZ**: m/z: 732,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).

#### Preparación del ejemplo EB

[0600]

## Esquema 102



I. Morfolina/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$ ; II. HCl; III. A. CDI; b. compd 3b; IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/compd 8

40 Compuesto 161

[0601] El compuesto **161** (11 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **148a**, excepto que se utilizaron a los compuestos **153** y a morfolina en vez de a los compuestos **60** y a 1-acetilpiperacina.  $m/z$ : 303,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

45 Compuesto 162

[0602] El compuesto **162** (10,4 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **161** en vez de al compuesto **139a**.  $m/z$ : 203,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 3b

[0603] El compuesto **3b** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2, y tal como se definió anteriormente en el esquema **10**.

55 Ejemplo 163

[0604] El compuesto **163** (540 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizaron a los compuestos **162** y **36** en vez de los compuestos **140a** y **9**.  $m/z$ : 385,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 164

[0605] El compuesto **164** (780 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **163** en vez de al compuesto **143**.  $m/z$ : 371,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

65 Ejemplo EB

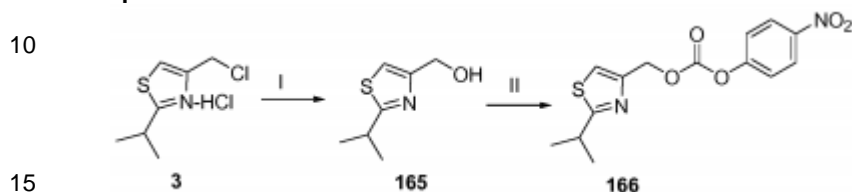
[0606] El ejemplo **EB** (210 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**,

excepto que se utilizó el compuesto **164** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 762,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

5 Preparación del compuesto 166

[0607]

**Esquema 103**



I. NaOH/H<sub>2</sub>O; II. Carbonato de bis(4-nitrofenilo)/Et<sub>3</sub>N

20 Compuesto 3

[0608] El compuesto **3** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

Compuesto 165

25 [0609] A una suspensión del compuesto **3** (2,65 g, 12,5 mmol) en agua (10 ml) se agregó hidróxido de sodio (1,5 g, 38 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 12 horas y se enfrió a 25 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (50% de EtOAc en hexanos) generó al compuesto **165** (810 mg).

30 Compuesto 166

35 [0610] A una solución del compuesto **165** (810 mg, 5,2 mmol) en DCM (12 ml) se agregó carbonato de bis(4-nitrofenilo) (1,73 g, 5,7 mmol), seguido de trietilamina (uno, 1 ml, 7,8 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, y los solventes se removieron. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó 2 veces con carbonato de sodio saturado, seguido por agua, y entonces salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración y purificación mediante cromatografía de columna de destellos (20% de EtOAc en hexanos) generó al compuesto **166** (1,4 g).

Preparación del ejemplo EC

40 [0611]

**Esquema 104**

45

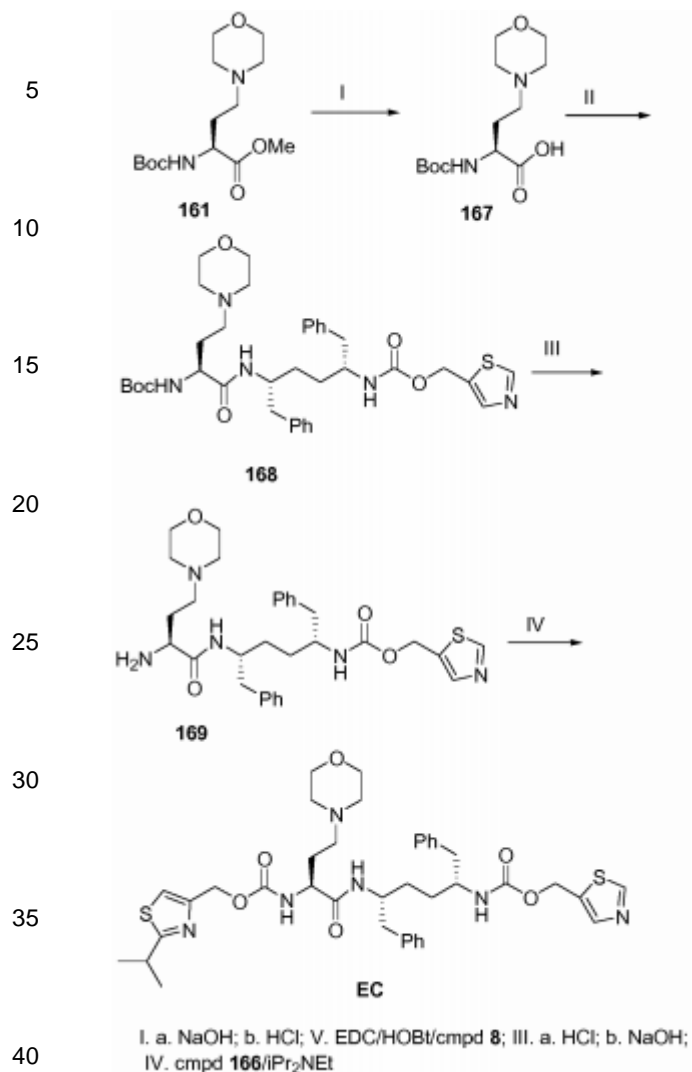
50

55

60

65





#### Compuesto 167

45 **[0612]** El compuesto **167** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **161** en vez de al compuesto **143**.

#### Compuesto 168

50 **[0613]** El compuesto **168** (1,2 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **167** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 680,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Compuesto 169

55 **[0614]** A una solución del compuesto **168** (1,2 g, 1,8 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó 4 N de ácido hidroclicórico (4,4 ml, 17,6 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas, y los solventes se removieron. El residuo se alcalinizó con 2 N de una solución de hidróxido de sodio (pH = 11), y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración generó al compuesto **169**. (1,0 g).

#### Ejemplo EC

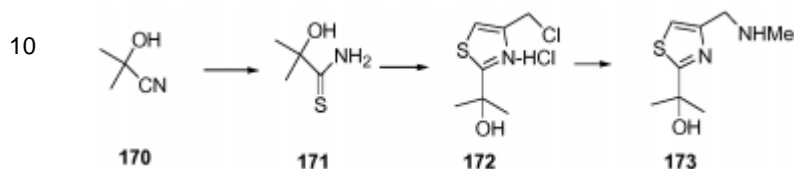
60 **[0615]** A una solución del compuesto **169** (116 mg, 0,2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (2 mL) se agregó al compuesto **166** (71 mg, 0,22 mmol), seguido de trietilamina (71 μl, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas, y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (0-15% de iPrOH en DCM) generó al compuesto **1073** (130 mg). m/z: 763,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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 del compuesto 173

5 [0616]

Esquema 105



Compuesto 170

[0617] El compuesto **170** se obtuvo de Aldrich.

20

Compuesto 171

[0618] 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) durante 5 horas. La solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, y los solventes se removieron. El residuo se co-evaporó 3 veces con 10 ml de alcohol etílico. Una purificación mediante cromatografía de columnas de destellos (10% de iPrOH en DCM) generó al compuesto **171** (2,0 g).

25

Compuesto 172

[0619] 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 de MgSO<sub>4</sub> (2,0 g, 17 mmol). La mezcla se expuso a reflujos durante 12 horas y se enfrió a 25 °C. La mezcla se filtró. Una concentración generó al compuesto **172**. m/z: 191,9 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Compuesto 173

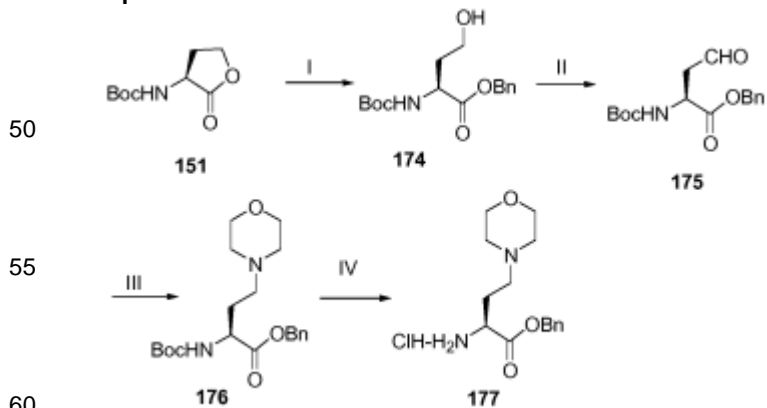
[0620] A una solución con un 40% de metilamina en agua (36 ml) se agregó una solución del compuesto **172** (17 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó durante una hora, y se concentró bajo presión reducida. Una purificación mediante cromatografía de columna de destellos (10% de MeOH en DCM) generó al compuesto **173**. m/z: 187,0 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Preparación del compuesto 177

[0621]

45 Esquema 106



I. a. NaOH/EtOH/H<sub>2</sub>O; b. BnBr/DMF; II. SO<sub>3</sub>-piridina;  
III. Morfolina/NaBH(Oac)<sub>3</sub>/HOAc; IV. HCl

65

Compuesto 174

[0622] A una solución del compuesto **151** (10,5 g, 50 mmol) en alcohol etílico (160 ml) se agregó una solución de hidróxido de sodio (2,1 g, 52,5 mmol, 30 mililitros). La mezcla se agitó durante una hora, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó 3 veces con 200 ml de alcohol etílico. El sólido blanco se secó a 60 °C durante 2 horas bajo un vacío potente. A este sólido se le agregó DMF (80 ml), seguido de bromuro de bencilo (7,3 mm, 61 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas en la oscuridad y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó 5 veces con agua, seguido por una vez de salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración generó al compuesto **174** (15 g).

10 Compuesto 175

[0623] El compuesto **175** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DV**, excepto que se utilizó al compuesto **174** en vez de al ejemplo **DU(c)**.

15 Compuesto 176

[0624] El compuesto **176** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó al compuesto **175** y a morfolina en vez de al compuesto **60** y a 1-acetilpiperacina.

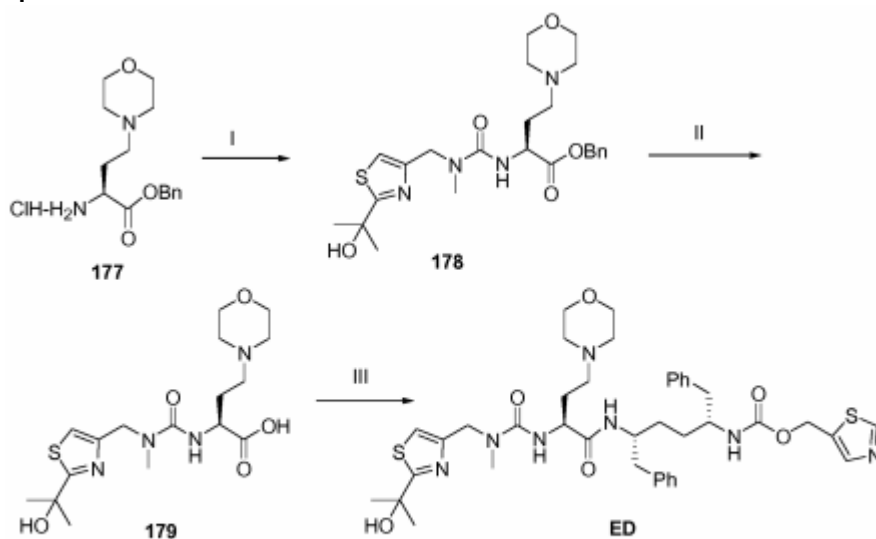
20 Compuesto 177

[0625] El compuesto **177** (3,4 g) se preparó siguiendo procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **140a**, excepto que se utilizó al compuesto **176** en vez de al compuesto **139a**. m/z: 279,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Preparación del ejemplo ED

[0626]

**Esquema 107**



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

55 Compuesto 178

[0627] El compuesto **178** (300 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizaron a los compuestos **173** y **177** en vez de a los compuestos **140a** y **9**. m/z: 491,3 (M+H)<sup>+</sup>.

60 Compuesto 179

[0628] El compuesto **179** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **178** en vez del compuesto **148a**.

65 Ejemplo ED

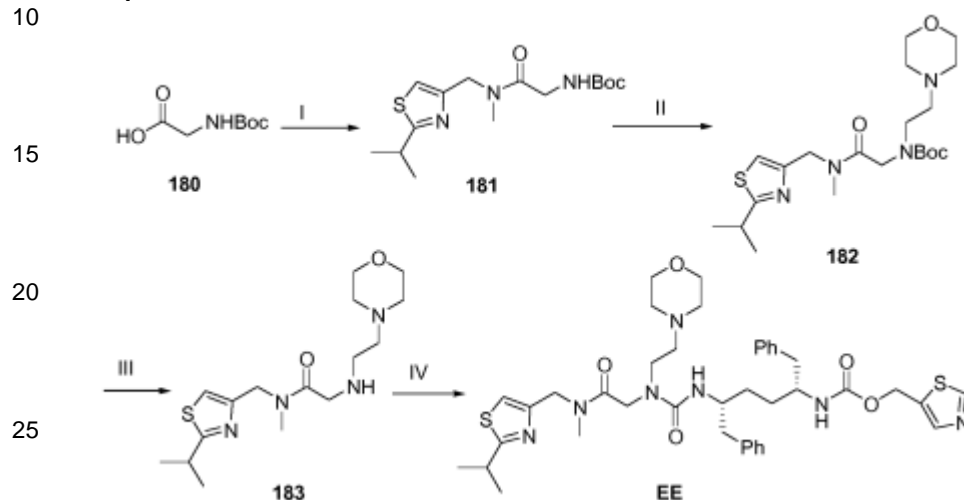
[0629] El ejemplo **ED** (370 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**,

excepto que se utilizó al compuesto **179** en vez de al compuesto **138a**.  $m/z$ : 792,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 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).

## 5 Preparación del ejemplo EE

[0630]

### Esquema 108



I. Cmpd 9/EDC/HOBt; II. a. NaH/DMF; b. 2-morfolinaetilbromuro;  
III. a. TFA/DCM; b. NaOH; IV. a. Trifosgeno/DIPEA; b. cmpd 8/DIPEA

### Compuesto 180

[0631] El compuesto **180** se obtuvo de Aldrich.

### Compuesto 181

[0632] El compuesto **181** (1,6 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizaron a los compuestos **180** y **9** en vez de a los compuestos **8** y **138a**.  $m/z$ : 327,9 (M+H)<sup>+</sup>.

### Compuesto 182

[0633] A una suspensión de hidruro de sodio (52 mg, 60%, 1,3 mmol) en DMF (4 mL) se agregó una solución del compuesto **181** (327 mg, 1 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos, y se agregó por goteo a una solución de bromuro de 2-morfolinoetilo (212 mg, 1,1 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas, y se desactivó con agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 5 veces con agua y una vez con salmuera, y secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Las fases orgánicas secadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna de destellos (0-10% de MeOH en DCM) para generar al compuesto **182** (267 mg).  $m/z$ : 441,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Compuesto 183

[0634] El compuesto **183** (175 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **169**, excepto que se utilizó al compuesto **182** en vez de al compuesto **168**.  $m/z$ : 341,2 (M+H)<sup>+</sup>.

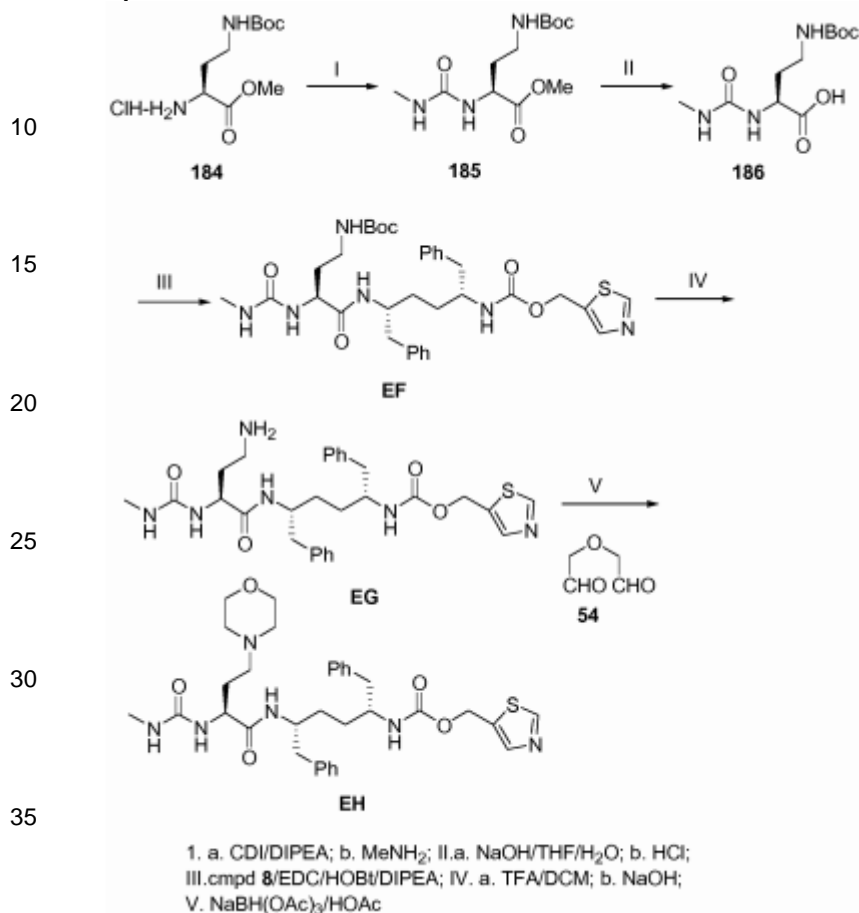
### Ejemplo EE

[0635] 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 µl) en DCM (1,8 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se agregó una solución del compuesto **183** (175 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (194 µl) en DCM (1 ml). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó 2 veces con carbonato de sodio saturado, una vez con agua, y una vez con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Las fases orgánicas secadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna de destellos (15% de iPrOH en DCM) lo cual generó al ejemplo **EE** (150 mg).  $m/z$ : 776,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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 ejemplos EF-EH

[0636]

## 5 Esquema 109

40 Compuesto 184[0637] El compuesto **184** se obtuvo de Aldrich.45 Compuesto 185[0638] El compuesto **185** (291 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **184** y a metilamina en vez de a los compuestos **140a** y **9**. m/z: 289,9 (M+H)<sup>+</sup>.50 Compuesto 186[0639] El compuesto **186** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **144**, excepto que se utilizó al compuesto **185** en vez de al compuesto **143**. m/z: 275,9 (M+H)<sup>+</sup>.55 Ejemplo EF[0640] El compuesto **EF** (102 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **186** en vez del compuesto **138a**. m/z: 667,1 (M+H)<sup>+</sup>.60 Ejemplo EG[0641] El ejemplo **EG** (144 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **169**, excepto que se utilizó al ejemplo **EF** en vez de al compuesto **168** m/z: 567,2 (M+H)<sup>+</sup>.65 Compuesto 54

[0642] El compuesto **54** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

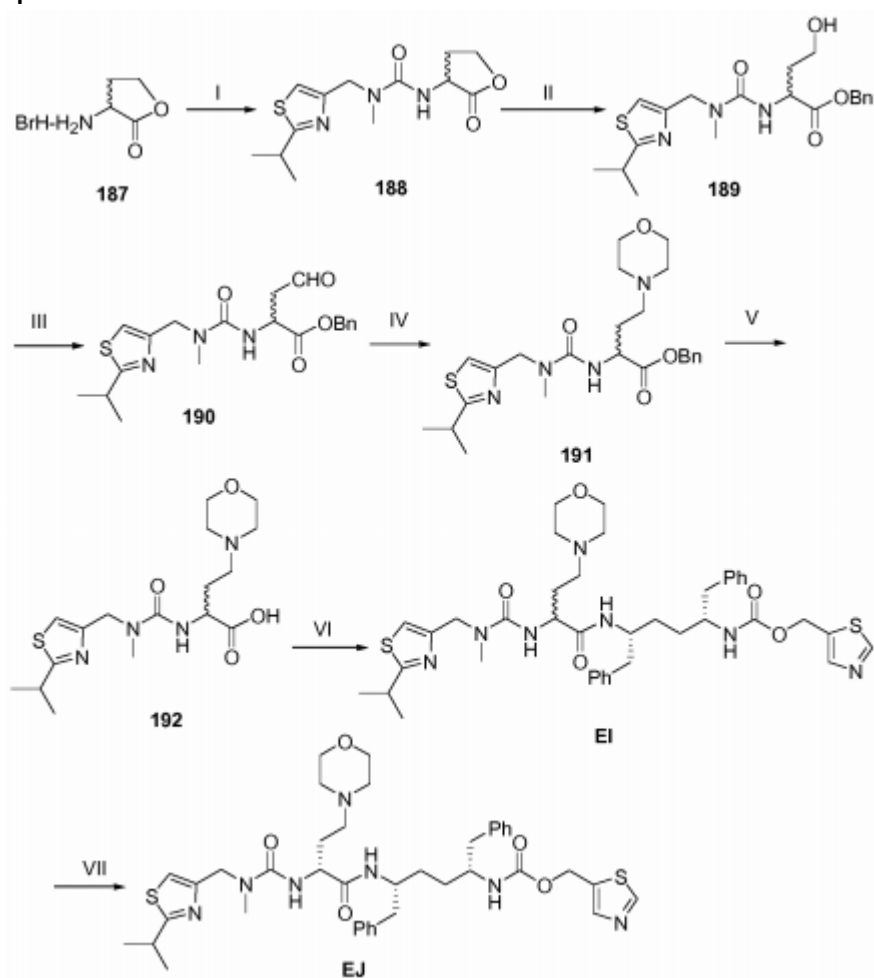
Ejemplo EH

5 [0643] el ejemplo **EH** (25 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **148a**,  
 excepto que se utilizaron al ejemplo **EG** y al compuesto **54** en vez de al compuesto **60** y a 1-acetilpiperacina. m/z:  
 637,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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  
 10 (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).

Preparación del ejemplo EI-EJ

[0644]

**Esquema 110**



I. a. CDI/DIPEA; b. Cmpd 9; II. a. NaOH/EtOH; b. BnBr/DMF; III. SO<sub>3</sub>-piridina/Et<sub>3</sub>N; IV. morfolina/NaBH(OAc)<sub>3</sub>/AcOH/CH<sub>3</sub>CN; V. a. NaOH/EtOH/H<sub>2</sub>O; b. HCl; VI. cmpd 8/EDC/HOBt/DIPEA;

**VII. Separación quiral de columnas**

Compuesto 187

[0645] El compuesto **187** se obtuvo de Aldrich.

Compuesto 188

**[0646]** El compuesto **188** (897 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizó al compuesto **187** en vez de al compuesto **140a**. m/z: 298,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 189

**[0647]** El compuesto **189** (1,24 g) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **174**, excepto que se utilizó al compuesto **188** en vez de al compuesto **151**. m/z: 406,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 190

**[0648]** El compuesto **190** (712 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DV**, excepto que se utilizó al compuesto **189** en vez de al ejemplo **DU(c)**. m/z: 40,4,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 191

**[0649]** El compuesto **191** (384 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **148a**, excepto que se utilizó al compuesto **190** y a morfolina en vez de al compuesto **60** y a 1-acetilpiperacina. m/z: 475,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 192

**[0650]** El compuesto **192** (900 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar a compuesto **149a**, excepto que se utilizó al compuesto **191** en vez de al compuesto **148a**. m/z: 385,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo EI

**[0651]** El ejemplo **EI** (151 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al compuesto **139a**, excepto que se utilizó al compuesto **192** en vez de al compuesto **138a**. m/z: 776,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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).

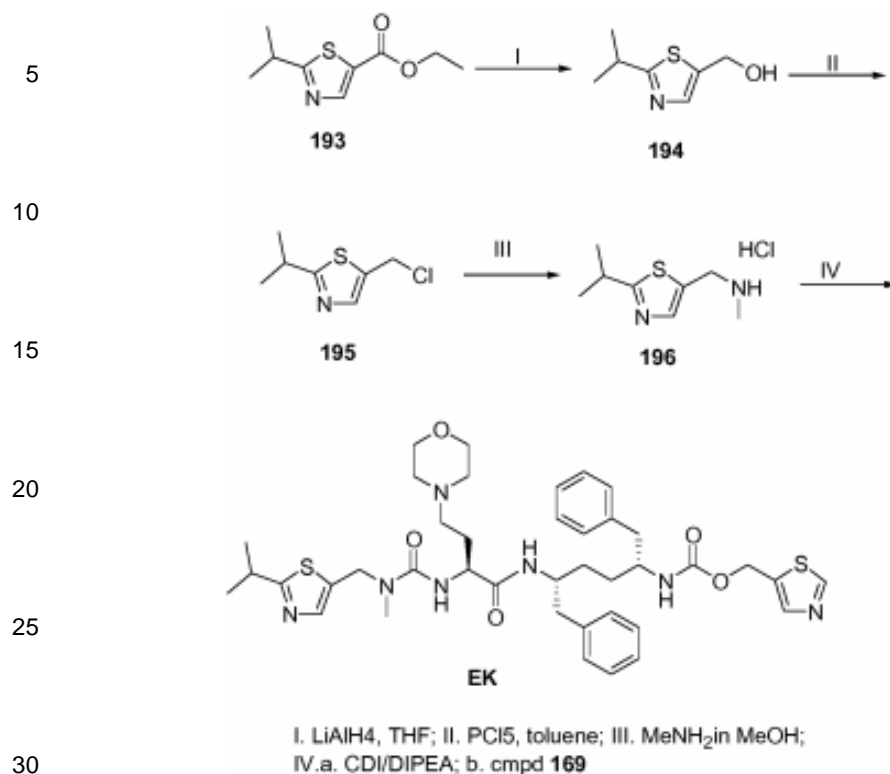
Ejemplo EJ

**[0652]** El ejemplo **EI** (se purificó con HPLC (columna OD-H de células quirales de Chiral Technologies Inc, en heptano/ iPrOH = 70/30) para facilitar al ejemplo **EJ**. m/z: 776,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>AB</sub>, 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).

Preparación del ejemplo EK

**[0653]**

## Esquema 111

Compuesto 193

35 **[0654]** El compuesto **193** se sintetizó siguiendo el procedimiento de J. Med. Chem., 41(4), 1998, 602-617 (incorporado a este documento completamente para todo propósito por referencia).

Compuesto 194

40 **[0655]** El compuesto **193** (1,4 g, 7 mmol) se disolvió en THF anhídrido (7 ml) y se agregó por goteo durante una hora a una solución de 1 M de LiAlH<sub>4</sub> en THF agitándose a 0 °C bajo gas de nitrógeno. A la mezcla de la reacción se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto y se agitó durante una hora, en cuyo tiempo el HPLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó metanol lentamente. Se agregó entonces una solución acuosa de tartarato de sodio de potasio. La solución orgánica se extrajo con acetato etílico y se secó entonces sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida para generar al compuesto **194** (1 g, 91%), que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificaciones.

Compuesto 195

50 **[0656]** El compuesto **194** (1 g, 6,37 mmol) se disolvió en tolueno anhídrido (6 ml). A la solución resultante se agregó POCl<sub>5</sub> (1,3 g, 6,37 mmol). Después de agitar a la mezcla de la reacción durante una hora, la reacción estuvo completa. Se agregó bicarbonato de sodio sólido a la mezcla de la reacción, la cual se diluyó entonces con acetato etílico y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida para generar al compuesto **195** (0,91 g, 81%).

Compuesto 196

60 **[0657]** El compuesto **195** (0,91 g, 5,2 mmol) se disolvió en 2 M de metilamina en metanol (15 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 horas, y se concentró entonces bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en una solución diluida acuosa de HCl para generar a una solución con un pH de 2. La solución se lavó entonces con acetato etílico. La capa acuosa se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para generar al compuesto **196** (0,6 g, 56%).

Ejemplo EK

65 **[0658]** El ejemplo **EK** (14 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**,

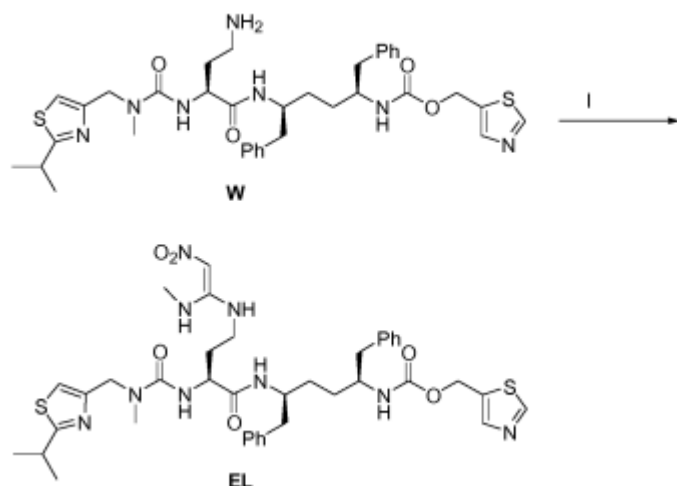


excepto que se utilizaron a los compuestos **169** y **196** en vez de a los compuestos **140a** y **9**.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (m, 10H), 5,21 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 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 del ejemplo EL

[0659]

#### Esquema 112



15

I. a. 1,1-bis(metilitio)-2-nitroetileno/DMF; b.  $\text{MeNH}_2/\text{MeOH}$

#### Ejemplo EL

[0660] El ejemplo **W** (31 mg, 0,1 mmol) y 1,1-bis(metilitio)-2-nitroetileno (17 mg, 0,1 mmol) se disolvieron en DMF anhídrido (2 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura del cuarto durante 90 minutos, seguido por otras 16 horas a 40 °C. Se agregó un 10% adicional de 1,1-bis(metilitio)-2-nitroetileno y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas. Se agregó una solución de 2 M de metilamina en metanol (1,2 ml, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se diluyó con acetato etílico y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice de destellos (3-10% de MeOH en DCM). Una purificación final con HPLC preparativo con fase en reversa con  $\text{C}_{18}$  generó al ejemplo **EL** (55 mg, 68%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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.

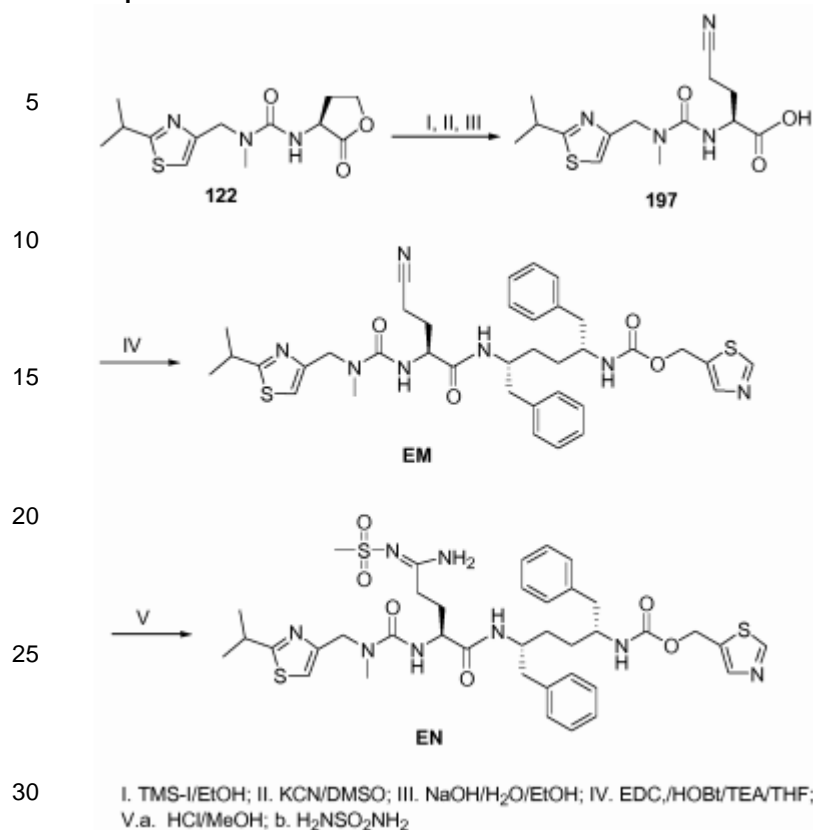
#### Preparación de los ejemplos EM-EN

[0661]

40

45

## Esquema 113

Compuesto 197

35

40

45

50

[0662] El compuesto **122** (460 mg, 1,5 mmol) se disolvió en DCM anhídrido. A la solución resultante se agregó EtOH (540  $\mu$ l, 9,28 mmol), seguido de TMS-I (663  $\mu$ l, 4,6 mmol) por goteo. La mezcla se agitó durante 2 horas a la temperatura del cuarto. TMS-I (200 microlitros) adicional se agregó a la mezcla la cual se agitó durante una hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió una vez más en otra porción de EtOH. El aceite resultante se disolvió con DMSO (5 mL). Se agregó KCN, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura del cuarto durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato etílico y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice de destellos (EtOAc). El producto (256 mg, 0,74 mmol) se disolvió en EtOH y se agitó en un baño de hielo. Se disolvió a NaOH (33 mg, 0,82 mmol) en agua y se agregó a la solución de EtOH en porciones. La mezcla de la reacción se acidificó con un 10% de ácido cítrico a un pH de 2-3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida. El compuesto 197 resultante (228 mg, con 27%) se utilizó en el siguiente paso sin más purificaciones.

Ejemplo EM

55

60

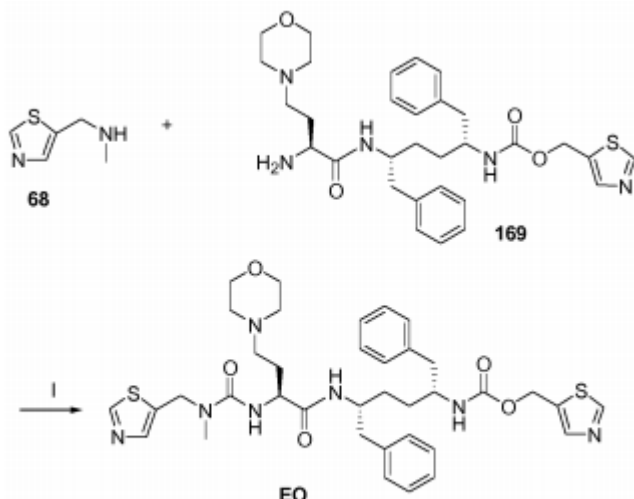
[0663] El compuesto **197** (228 mg, 0,7 mmol) se disolvió en THF anhídrido (5 ml). Se agregaron EDC (202 mg, 1,05 mmol) y HOBt (162 mg, 1,05 mmol) a la solución y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El compuesto **8** (214 mg, 0,7 mmol) se agregó a la mezcla de la reacción junto con DMF anhídrido (3 ml) y TEA (294  $\mu$ l, 2,11 mmol). La mezcla se agitó durante 90 minutos, entonces se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice de destellos (0-10% de MeOH en DCM). Una purificación final con HPLC preparativo con fase en reversa de C<sub>18</sub> generó al ejemplo EM (291 mg, 58%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  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)<sup>+</sup> 716,2, (M-H)-713,9.

Ejemplo EN

[0664] El ejemplo **EM** (120 mg, 0,168 mmol) se disolvió en MeOH anhídrido (5 ml) y se concentró bajo presión reducida. Este proceso se repitió 2 veces con porciones frescas de MeOH. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se agitó en un baño de hielo bajo gas de nitrógeno. Un gas de HCl se burbujeó dentro de la solución de MeOH durante 5-10 minutos para saturar a la solución. El matraz de la reacción se selló y la mezcla de la reacción se agitó a 0 °C durante 8 horas. La mezcla de la reacción se concentró entonces bajo presión reducida a la temperatura del cuarto. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó 2 veces con un 10% de una solución acuosa de carbonato de sodio, seguido por una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol de 2-metoxi (5 ml). Se agregaron sulfamidas (161 mg, 1,68 mmol) a la solución, la cual se agitó a 80 °C durante 8 horas y luego a la temperatura del cuarto durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, seguida por una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó con una cromatografía de columna de gel sílice de destellos (0-10% de MeOH en DCM). Una purificación final con HPLC preparativo con fase en reversa de C<sub>18</sub> generó al ejemplo **TN** (16 mg, 12%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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)<sup>+</sup> 812,1, (M-H)<sup>-</sup> 810,0.

#### Preparación del ejemplo EO

#### [0665] Esquema 114



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

#### Compuesto 68

[0666] El compuesto **68** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en WO2008/010921 A2.

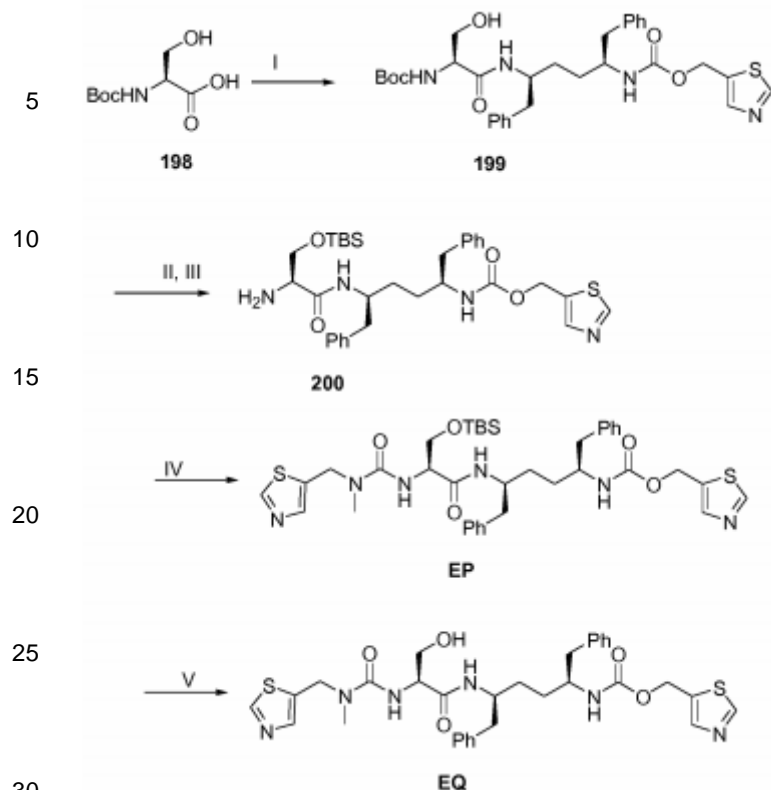
#### Ejemplo EO

[0667] El ejemplo **EO** (39 mg) se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizaron a los compuestos **68** y **169** en vez de a los compuestos **140a** y **9**. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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*): (M+H)<sup>+</sup> 734,3, (M-H)<sup>-</sup> 731,9.

#### Preparación del ejemplo EP-EQ

#### [0668]

#### Esquema 115



I. Cmpd 46/EDC/HOBt/DIPEA; II. HCl/dioxano; III. TBSCl/piridina;  
IV. a. CDI/DIPEA; b. cmpd 68; V. HCl/dioxano

#### Compuesto 198

[0669] El compuesto **198** se obtuvo de Aldrich.

#### Compuesto 199

[0670] 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 anhídrido (5 ml). Se agregó entonces a EDC (230 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó DIPEA (348 microlitros, 2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, entonces se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó con una cromatografía de columna de gel sílice de destellos (0-100% de EtOAc en DCM) para generar al compuesto **199** (345 mg, 58%).

#### Compuesto 200

[0671] El compuesto **199** (345 mg, 0,58 mmol) se disolvió en un monto pequeño de MeOH. Se agregó una solución de 4 N de HCl en dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante una hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM anhídrido (10 mililitros). Se agregaron piridina (163  $\mu$ l, 2 mmol) y cloruro de t-butildimetilsililo (166 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 horas. Se agregó más piridina (163  $\mu$ l) y TBS-Cl (60 mg). La mezcla resultante se agitó durante otras 24 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato anhídrido de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante una cromatografía de columna de gel sílice de destellos (0-5% de MeOH en DCM) para generar a compuesto **200** (248 mg, 69%).

#### Ejemplo EP

[0672] El ejemplo **EP** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar al ejemplo **DM(a)**, excepto que se utilizaron a los compuestos **200** y **68** en vez de a los compuestos **140a** y **9**.

Ejemplo EQ

**[0673]** Al ejemplo **EP** se agregaron 4 N de HCl en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó durante una hora y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con carbonato saturado acuoso de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró entonces. El residuo se purificó mediante una cromatografía de columna de destellos (10% de iPrOH en DCM) para generar al ejemplo **EQ** (35 mg). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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)<sup>+</sup> 651,2, (MH)<sup>-</sup> 648,8.

**Determinaciones IC<sub>50</sub> para el citocromo P450 de hígado humano**Materiales y métodos generales

**[0674]** Una fracción microsómica hepática humana agrupada (n ≥ 15 donantes) se obtuvo de BD-Gentest (Woburn, MA) quienes también facilitaron a hidroxiterfenadina, 4'-hidroxidiclofenac y un sistema regenerativo de NADPH. Se preparó a ritonavir a partir de la solución oral comercial Norvir<sup>®</sup> (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Otros activos provinieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) e incluyeron a terfenadina, fexofenadina, BRL 15572, diclofenac y el ácido mefenámico.

**[0675]** Se realizaron incubaciones por duplicado en 50 mM de un amortiguador de fosfato de potasio, con un pH 7,4 con un sistema regenerativo de NADPH utilizado tal como se describió por el fabricante. Se determinó previamente que las concentraciones proteínicas microsómicas finales estaban dentro de un rango lineal para la actividad y resultaron menores que el 20% del consumo del sustrato durante el transcurso de la incubación. Las concentraciones finales utilizadas del sustrato fueron iguales a los valores Km aparentes para las actividades determinadas bajo las mismas condiciones. Los inhibidores se disolvieron en DMSO, y la concentración final de DMSO, proveniente del sustrato y de los portadores de los inhibidores, fue del 1% (volumen/volumen). Las incubaciones se realizaron a 37 °C agitándose y se iniciaron mediante la adición de un sustrato. Las porciones se removieron entonces a los 0, 7 y 15 minutos. Las muestras se desactivaron mediante tratamientos con una mezcla de acetonitrilo, ácido fórmico y agua (94,8%/0,2%/5%, volumen/volumen/volumen) que contenía al estándar interno. Las proteínas precipitadas se removieron mediante centrifugación a 3000 revoluciones por minuto durante 10 minutos y las porciones de sobrenadante se expusieron a un análisis LC-MS.

**[0676]** El sistema LC-MS consistió de un Waters Acquity UPLC, con un administrador de solventes binarios y un organizador refrigerado de muestras (8 °C) y un administrador de muestras, que interactuaban con un espectrómetro de masa tandem Micromass Quattro Premier que opera en una modalidad de ionización de electro aerosol. La columna fue una Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> de 2,1 x 50 mm con un tamaño de poros de 1,7 μm. Las fases móviles consistieron de mezclas de acetonitrilo, ácido fórmico y agua, la composición de la fase móvil A fue del 1%/0,2%/98,8% (volumen/volumen/volumen) y aquella para la fase móvil B fue de 94,8%/0,2%/5% (volumen/volumen/volumen). Los volúmenes de inyección fueron de 5 μl y el caudal fue de 0,8 ml/minuto. Las concentraciones de los metabolitos se determinaron mediante referencias a curvas estándar generadas con analitos auténticos bajo las mismas condiciones que las incubaciones.

**[0677]** Los valores IC<sub>50</sub> (la concentración de inhibidores que reducen la actividad CYP3A por un 50%) se calcularon mediante regresiones no lineales utilizando el software GraphPad Prism 4,0 y un modelo sigmoide.

Ensayo de inhibición CYP3A

**[0678]** Las potencias de los compuestos como inhibidores de citocromos P450 hepáticos humanos de la subfamilia CYP3A (particularmente la subfamilia CYP3A4) se evaluaron utilizando a oxidasas de terfenadina, una actividad selectiva de CYP3A bien caracterizada descrita en Ling, K.-H.J., et al Drug (Medicamento) Metab. Dispos. 23, 631-636, (1995) y Jurima-Romet, et al Drug (Medicamento) Metab. Dispos. 22, 849-857, (1994). Las concentraciones finales de proteínas microsómicas y del sustrato de terfenadina fueron de 0,25 mg/mililitro y de 3 μM, respectivamente. Las reacciones metabólicas se determinaron mediante el tratamiento de 7 volúmenes de una solución de desactivación que contenía 0,1 μM de BRL 15572 como un estándar interno. 8 volúmenes adicionales de agua se agregaron antes de la centrifugación y porciones del sobrenadante se removieron para el análisis.

**[0679]** Para el análisis LC-MS se logró una elución cromatográfica mediante una serie de gradientes lineales que empiezan al 20% de B y se sostienen durante 0,1 minutos, luego se incrementa a un 80% de B durante 1,5 minutos, manteniéndose durante 0,4 minutos y luego regresa a las condiciones de inicio durante 0,05 minutos. Al sistema se le permite equilibrarse nuevamente durante por lo menos 0,25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masas se opera en una modalidad de iones positivos y el siguiente precursor ([M+H]<sup>+</sup>)/parejas iónicas del producto se monitorearon y se cuantificaron utilizando el software MassLynx 4,0 (SP4, 525): hidroxiterfenadina 488,7/452,4, fexofenadina 502,7/466,4 y BRL 15572 407,5/209,1. La actividad de oxidasas de terfenadina se determinó a partir de la suma de los metabolitos hidroxiterfenadina y carboxiterfenadina (fexofenadina).

Ensayo de inhibición CYP2C9

**[0680]** Las potencias de los compuestos como inhibidores del CYP2C9 hepático humano se evaluaron utilizando a 4'-

5 hidroxilasa de diclofenac, una actividad específica para esta enzima, tal como se describió en Leeman, T., et al Life (Vida) Sci. 52, 29-34, (1992). Las concentraciones finales de proteínas microsómicas y del sustrato de diclofenac fueron de 0,08 mg/mililitro y de 4  $\mu$ M, respectivamente. Las reacciones metabólicas se determinaron mediante tratamientos con 3 volúmenes de una solución de desactivación que contenían 1  $\mu$ M del ácido mefenámico como un estándar interno. Después de una centrifugación se agregaron unos 4 volúmenes adicionales de agua. Las porciones del sobrenadante se expusieron a un análisis LC-MS.

**[0681]** Para el análisis LC-MS, una elución cromatográfica se alcanzó mediante una serie de gradientes lineales que empezaban a un 20% de B y se mantuvieron durante 0,3 minutos, y luego se incrementaron al 99% de B a lo largo de 1,2 minutos, manteniéndose durante 0,5 minutos y luego regresando a las condiciones de inicio durante 0,25 minutos. Al sistema se le permitió equilibrarse nuevamente durante por lo menos 0,25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masa se operó en una modalidad de iones negativos y el siguiente precursor ( $[M-H]^-$ )/parejas iónicas del producto se monitorearon y se cuantificaron: 4'-hidroxi-diclofenac 312,4/294,2 y el ácido mefenámico 242,4/224,2.

**20 Ensayos biológicos utilizados para la caracterización de los inhibidores de proteasas del VIH**Ensayo enzimático de proteasas del VIH-1 (Ki)

**[0682]** El ensayo se basa en una detección fluorométrica de la división sintética de sustratos de hexapéptidos por las proteasas del VIH-1 en un amortiguador definido de la reacción tal como se describió inicialmente por M.V. Toth y G.R.Marshall, Int. J.Peptide Protein Res. 36, 544 (1990) (incorporada totalmente a este documento para todo propósito por referencia).

**[0683]** El ensayo utilizó a (2-aminobenzoil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y a la proteasa recombinante del VIH-1 expresada en E. Coli como la enzima. Ambos de estos reactivos fueron facilitados por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992). El amortiguador para esta reacción fue 100 mM de acetato de amonio, pH 5,3, 1 M de cloruro de sodio, 1 mM de ácido etilendiaminatetraacético, 1 mM de deditiotreitol, y un 10% de dimetilsulfóxido.

**[0684]** Para determinar el constante de inhibición  $K_i$ , se preparó una serie de soluciones que contenían un monto idéntico de la enzima (1 a 2,5 nM) y el inhibidor que se estaba probando con concentraciones diferentes en el amortiguador de la reacción. Las soluciones se transfirieron subsiguientemente a una placa blanca de 96 pozos (190  $\mu$ l cada una) y se incubaron previamente durante 15 minutos a 37 °C. El sustrato se solubilizó en un 100% de dimetilsulfóxido a una concentración de 800  $\mu$ M y se agregaron 10  $\mu$ l de un sustrato de 800  $\mu$ M en cada pozo para alcanzar a una concentración final del sustrato de 40  $\mu$ M. La cinética de la reacción se midió en tiempo real a 37 °C utilizando un fluorímetro Gemini con una placa de 96 pozos (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a  $\lambda(Ex) = 330$  nm y a  $\lambda(Em) = 420$  nm. Se determinaron las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidores y el valor  $K_i$  (en unidades picomolares de concentración) se calculó utilizando el programa EnzFitter (Biosoft, Cambridge, Reino Unido) de acuerdo a un algoritmo para una inhibición competitiva de enlaces ajustados descrita por Ermolieff J., Lin X., y Tang J., Biochemistry (Bioquímica) 36, 12364 (1997).

Ensayo enzimático de las proteasas del VIH-1 ( $IC_{50}$ )

**[0685]** En lo que se refiere al ensayo  $K_i$ , que se acaba de mencionar, el ensayo  $IC_{50}$  se basa en una detección fluorométrica de la división del sustrato sintético de hexapéptidos por las proteasas del VIH-1 en un amortiguador definido de la reacción tal como se describió inicialmente por M.V. Toth y G.R.Marshall, Int. J. Peptide Protein (Proteínas de Péptidos) Res. 36, 544 (1990).

**[0686]** El ensayo utilizó a (2-aminobenzoil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y a la proteasa recombinante del VIH-1 expresada en E. Coli como la enzima. Ambos de los reactivos los facilitó Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. nos. H-2992 y H-9040, respectivamente). El amortiguador para esta reacción fue de 100 mM de acetato de amonio, pH 5,5, 1 M de cloruro de sodio, 1 mM de ácido etilendiaminatetraacético, 1 mM de deditiotreitol, y un 10% de dimetilsulfóxido.

**[0687]** Para determinar el valor  $IC_{50}$ , se transfirieron 170  $\mu$ l del amortiguador de la reacción a los pozos de una placa blanca de microtitulación de 96 pozos. Se preparó una serie de diluciones triples en DMSO del inhibidor que se estaba probando, y 10  $\mu$ l de las diluciones resultante se transfirieron a los pozos de la placa de microtitulación. Se agregó 10 microlitros de una solución enzimática almacenada de 20-50 nM en un amortiguador de reacción a cada pozo de la placa de 96 pozos para facilitar una concentración enzimática final de 1-2,5 nM. Las placas se incubaron previamente entonces durante 10 minutos a 37 °C. El sustrato se solubilizó en un 100% de dimetilsulfóxido a una

concentración de 400  $\mu\text{M}$  y se agregaron a 10  $\mu\text{l}$  del sustrato de 400  $\mu\text{M}$  a cada pozo para alcanzar una concentración final del sustrato de 20  $\mu\text{M}$ . La cinética de la reacción en tiempo real se midió utilizando el fluorímetro Gemini con una placa de 96 pozos (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a  $A(\text{Ex}) = 330 \text{ nm}$  y  $\lambda(\text{Em}) = 420 \text{ nm}$ . Se determinaron las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidores y se calculó el valor  $\text{IC}_{50}$  (en unidades nanomolares de concentración) utilizando el software GraphPad Prism™ adaptándose a curvas no lineales de regresión.

#### Ensayo del cultivo celular anti-VIH-1 ( $\text{EC}_{50}$ )

**[0688]** El ensayo se basa en la cuantificación del efecto citopático asociado con el VIH-1 mediante una detección clorimétrica de la viabilidad de las células infectadas con el virus en la presencia o en la ausencia de los inhibidores examinados. Se determinó la muerte celular inducida por el VIH-1 utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) que se convierte únicamente por células intactas a un producto con características específicas de absorción tal como se describe por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer (Cáncer) Inst. 81, 577 (1989) (incorporado a este documento por completo y para todo propósito por referencia).

**[0689]** Células MT2 (programa de reactivos NIH AIDS (SIDA), Cat # 237) mantenidas en un medio RPMI-1640 suplementado con un 5% de suero bovino fetal y antibióticos se infectaron con la hebra IIIB de tipo silvestre de VIH-1 (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) durante 3 horas a 37 °C utilizando el inoculó de virus que corresponde a una multiplicidad de infecciones igual a 0,01. Las células infectadas en el medio de cultivo se distribuyeron a una placa de 96 pozos (20.000 células en 100  $\mu\text{l}$ /pozo), y se incubaron en la presencia de un conjunto de soluciones se contenían diluciones en serie realizadas 5 veces del inhibidor examinado (100  $\mu\text{l}$ /pozo) durante 5 días a 37 °C. Las muestras con células de control infectadas no tratadas y falsamente infectadas no tratadas también se distribuyeron a la placa de 96 pozos y se incubaron bajo las mismas condiciones.

**[0690]** Para determinar la actividad antiviral de los inhibidores examinados, una solución de sustrato XTT (6 ml por cada placa del ensayo) a una concentración de 2 mg/mililitro en una sustancia salina amortiguada con fosfato con un pH 7,4 se calentó en un baño de agua durante 5 minutos a 55 °C antes de agregar 50  $\mu\text{l}$  de metasulfato de N-metilfenazonio (5  $\mu\text{g}$ /mililitros) por cada 6 ml de la solución XTT. Después de remover 100  $\mu\text{l}$  del medio de cada pozo en la placa del ensayo, se agregaron 100  $\mu\text{l}$  de la solución del sustrato XTT a cada pozo. Las células y la solución XTT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 minutos en una incubadora de  $\text{CO}_2$ . Para desactivar al virus, se agregaron 20  $\mu\text{l}$  de un 2% de Tritón X-100 a cada pozo. La viabilidad, tal como se determinó por el monto de metabolitos XTT producidos, se cuantificó espectrofotométricamente mediante la absorción de 450 nm (sustrayendo la absorción de fondo a 650 nm). La información del ensayo se expresó como una absorción porcentual en relación al control no tratado y en lo que se refiere al 50% de concentración efectiva ( $\text{EC}_{50}$  - fifty percent effective concentration) se calculó como la concentración del compuesto que ejecutó un incremento en el porcentaje de la producción de metabolitos XTT en células infectadas tratadas por el compuesto en relación al 50% de aquellas producidas por células no infectadas y libres del compuesto.

#### Ensayo de cultivos celulares anti-VIH-1 ( $\text{EC}_{50}$ ) en la presencia de un 40% de suero humano o de proteínas séricas humanas

**[0691]** Este ensayo es casi idéntico al ensayo de cultivos celulares anti-VIH-1 descrito anteriormente, excepto que la infección se realizó en la presencia o en la ausencia de un 40% de suero humano (Cambrex 14-498E masculino tipo AB) o proteínas séricas humanas (glicoproteínas humanas de  $\alpha$ -ácido, Sigma G-9885; albúmina sérica humana, Sigma A1653, 96-99%) a una concentración fisiológica. La muerte celular inducida por el VIH-1 se determinó tal como se describió anteriormente, excepto que las células infectadas distribuidas en la placa de 96 pozos se incubaron en un 80% de suero humano (concentración de 2X) o en 2 mg/mililitro de glicoproteínas humanas de  $\alpha$ -ácido + 70 mg/mL de HSA (concentración de 2X) en vez de en medio de cultivo.

#### Ensayo de la Citotoxicidad de Cultivos Celulares ( $\text{CC}_{50}$ - Cytotoxicity Cell Culture Assay)

**[0692]** El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de compuestos probados utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) tal como se describió por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer (Cáncer) Inst. 81, 577 (1989). Este ensayo es casi idéntico al ensayo descrito previamente (ensayo de cultivos celulares anti-VIH-1), excepto que las células no se infectaron. La muerte celular inducida por el compuesto (o la reducción de crecimiento) se determinó tal como se describió previamente.

**[0693]** Las células MT-2 mantenidas en un medio RPMI-1640 suplementado con un 5% de suero bovino fetal y antibióticos se distribuyeron a una placa de 96 pozos (20.000 células en 100  $\mu\text{l}$ /pozo) y se incubaron en la presencia o en la ausencia de 5 veces las diluciones seriales del inhibidor examinado (100  $\mu\text{l}$ /pozo) durante 5 días a 37 °C. Los controles incluyeron a células infectadas no tratadas y a células infectadas protegidas por 1  $\mu\text{M}$  de P4405

(Podofilotoxina, Sigma Cat # P4405).

5 [0694] Para determinar la citotoxicidad, una solución XTT (6 ml por cada placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/mililitro en una sustancia salina amortiguada con fosfato pH 7,4 se calentó en la oscuridad en un baño de agua durante 5 minutos a 55 °C antes de que se agregasen 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/mililitros) por cada 6 ml de la solución XTT. Después de remover 100 µl del medio de cada pozo en la placa de ensayo, se agregaron 100 µl de la solución del sustrato XTT a cada pozo. Las células y la solución XTT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 minutos en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Para desactivar al virus, se agregaron a cada pozo 20 µl de un 2% de Tritón X-100. La viabilidad se determinó mediante el monto de metabolitos XTT producidos, la cual se cuantificó espectrofotométricamente mediante la absorción a 450 nm (sustrayendo la absorción de fondo a 650 nm). Los datos del ensayo se expresan como la absorción porcentual en relación al control no tratado, y el 50% de concentración de citotoxicidad (EC<sub>50</sub>) se calculó como la concentración del compuesto que ejecutó un incremento en el porcentaje de crecimiento celular en las células tratadas con el compuesto en relación a 50% del crecimiento celular facilitado por células no infectadas y libres del compuesto.

15 [0695] Información experimental que se basa en los ejemplos representativos **A-EQ** demuestra que los compuestos de la fórmula (IV) de este invento pueden tener una actividad de inhibición de CYP450 3A4 en un rango representado por una IC<sub>50</sub> desde alrededor de 100 nM a alrededor de 47.000 nM, y una actividad inhibitoria CYP450 2C9 en un rango representado por una IC<sub>50</sub> que varía desde alrededor de 100 nM a alrededor de 10.000 nM.

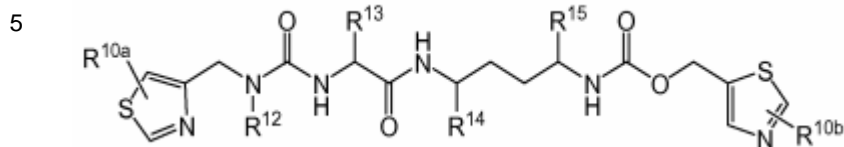
20 [0696] La información experimental basada en los ejemplos representativos **A-EQ** demuestra que los compuestos de la fórmula (IV) de este invento pueden tener una actividad inhibitoria de proteasas en un rango representado por una EC<sub>50</sub> de VIH desde alrededor de 140 nM o más que alrededor de 30.000 nM.

25 [0697] Información experimental que se basa en los ejemplos representativos **P, S y T** tienen una actividad inhibitoria CYP450 3A4 en un rango representado por una IC<sub>50</sub> que varía desde alrededor de 80-150 nM, una actividad inhibitoria CYP450 2C9 en un rango representado por una IC<sub>50</sub> desde alrededor de 1000-10.000 nM, y una actividad inhibitoria de proteasas en un rango representado por una EC<sub>50</sub> del VIH superior a alrededor de 30.000 nM.



**Reivindicaciones**

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



Fórmula IIB

o una de sus sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables donde:

15  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  son cada uno, independientemente, H o  $-C_{1-4}$  alquilo;

$R^{12}$  es H o  $-CH_3$ ;

20  $R^{13}$  es  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$  o  $-(CH_2)_{1-3}R^{23}$ ;

$R^{14}$  y  $R^{15}$  son cada uno, independientemente, H,  $-C_{1-4}$  alquilo o arilalquilo;

25  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son cada uno independientemente, H o  $-C_{1-3}$  alquilo;

$R^{19}$  es H,  $-C_{1-4}$  alquilo o arilalquilo;

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

$R^{20}$  y  $R^{21}$ , tomados en conjunto con el átomo nitrógeno al cual se adhieren, forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados un grupo que consiste de N y O;

35  $R^{22}$  es H,  $-C_{1-3}$ alquilo,  $-OR^{19}$  o  $-NR^{20}R^{21}$ ; y

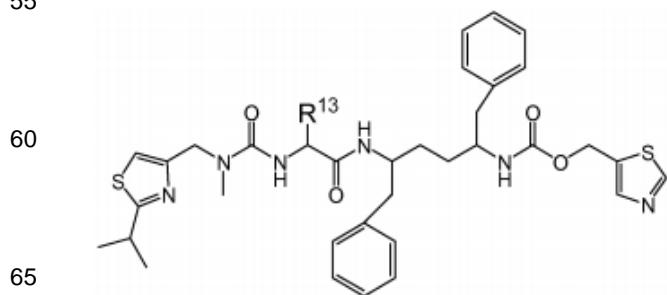
$R^{23}$  es un anillo heterociclilo de 5-6 miembros no sustituido o sustituido que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N y O;

40 donde dicho anillo heterociclilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido formado por  $R^{20}$  y  $R^{21}$  y dicho anillo heterociclilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido de  $R^{23}$  se sustituyen o no se sustituyen, independientemente, con un  $C_{1-2}$  alquilo, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y darunavir o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

45 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende a un compuesto de la fórmula IIB o una de sus sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, donde  $R^{13}$  es  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$  o  $-(CH_2)_{1-3}R^{23}$ .

50 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que comprende a un compuesto de la fórmula IIB, o una de sus sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, donde  $R^{13}$  es  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$  o  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ .

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



Fórmula IIC

o una de sus sales, solvatos, estereoisómeros y/o ésteres farmacéuticamente aceptables, 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 independientemente cada una H o  $C_{1-3}$  alquilo;

$R^{19}$  es H,  $-C_{1-4}$  alquilo o arilalquilo;

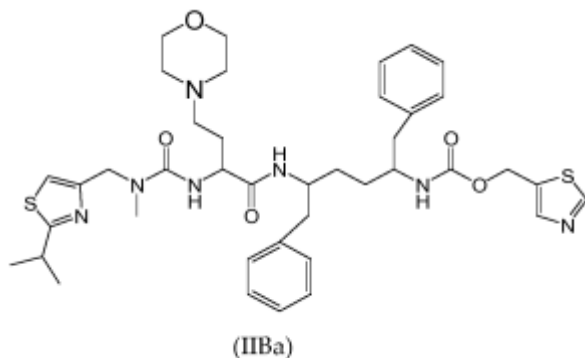
$R^{20}$  y  $R^{21}$  son cada una independientemente H,  $-C_{1-3}$  alquilo,  $-C(O)R^{17}$  o  $-S(O)_2R^{17}$ ; o

$R^{20}$  y  $R^{21}$ , tomadas en conjunto con el átomo nitrógeno al cual se adhieren, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N y O;

$R^{22}$  es H,  $-C_{1-3}$ alquilo,  $-OR^{19}$  o  $-NR^{20}R^{21}$ ; y

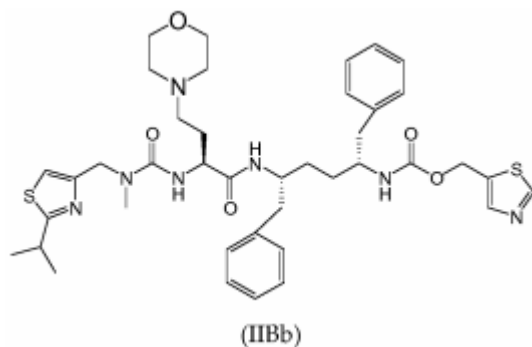
$R^{23}$  es un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 5-6 miembros que contiene a 1-2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N y O.

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



o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, donde el compuesto de la fórmula IIB es el compuesto de la fórmula IIBb



o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende una combinación seleccionada de:

el compuesto de la fórmula IIBb/fumarato de disoproxil de tenofovir/darunavir,

el compuesto de la fórmula IIBb/GS-9131/darunavir,

el compuesto de la fórmula IIBb/emtricitabina/darunavir,

el compuesto de la fórmula IIBb/elvitegravir/darunavir,

el compuesto de la fórmula IIBb/efavirenz/darunavir,

el compuesto de la fórmula IIBb/atazanavir/darunavir,

el compuesto de la fórmula IIBb/darunavir/raltegravir, y

el compuesto de la fórmula IIBb/darunavir/rilpivirina.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende la combinación de la combinación del compuesto de la fórmula IIBb/ fumarato de disoproxil de tenofovir /darunavir.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende una combinación seleccionada de:

el compuesto de la fórmula IIBb/ fumarato de disoproxil de tenofovir /GS-9131/darunavir,

el compuesto de la fórmula IIBb/ fumarato de disoproxil de tenofovir /emtricitabina/ darunavir,

el compuesto de la fórmula IIBb/ fumarato de disoproxil de tenofovir /elvitegravir/darunavir,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/ fumarato de disoproxil de tenofovir /efavirenz/darunavir,  
 5 el compuesto de la fórmula IIBb/ fumarato de disoproxil de tenofovir /atazanavir/darunavir,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/ fumarato de disoproxil de tenofovir /darunavir/raltegravir,  
 10 el compuesto de la fórmula IIBb/ fumarato de disoproxil de tenofovir /darunavir/rilpivirina,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/GS-9131/emtricitabina/darunavir,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/GS-9131/elvitegravir/darunavir,  
 15 el compuesto de la fórmula IIBb/GS-9131/efavirenz/darunavir,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/GS-9131/atazanavir/darunavir,  
 20 el compuesto de la fórmula IIBb/GS-9131/darunavir/raltegravir,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/GS-9131/darunavir/rilpivirina,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/emtricitabina/elvitegravir/darunavir,  
 25 el compuesto de la fórmula IIBb/emtricitabina/efavirenz/darunavir,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/emtricitabina/atazanavir/darunavir,  
 30 el compuesto de la fórmula IIBb/emtricitabina/darunavir/raltegravir,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/emtricitabina/darunavir/rilpivirina,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/elvitegravir/efavirenz/darunavir,  
 35 el compuesto de la fórmula IIBb/elvitegravir/atazanavir/darunavir,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/elvitegravir/darunavir/raltegravir,  
 40 el compuesto de la fórmula IIBb/elvitegravir/darunavir/rilpivirina,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/efavirenz/atazanavir/darunavir,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/efavirenz/darunavir/raltegravir,  
 45 el compuesto de la fórmula IIBb/efavirenz/darunavir/rilpivirina,  
 el compuesto de la fórmula IIBb/atazanavir/darunavir/raltegravir,  
 50 el compuesto de la fórmula IIBb/atazanavir/darunavir/rilpivirina, y  
 el compuesto de la fórmula IIBb/darunavir/raltegravir/rilpivirina.

55 **10.** La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende la combinación del compuesto de la  
 fórmula IIBb/ fumarato de disoproxil de tenofovir /emtricitabina/darunavir.

60

65