

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 717**

51 Int. Cl.:

A01N 43/52 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2010 PCT/US2010/025741**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2010 WO10099527**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2010 E 10746967 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2400846**

54 Título: **Inhibidores del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

06.03.2009 US 158071 P
27.02.2009 US 156131 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2017

73 Titular/es:

ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
500 Arsenal Street
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

QIU, YAO-LING;
WANG, CE;
PENG, XIAOWEN;
YING, LU y
OR, YAT, SUN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 606 717 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la hepatitis C

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a agentes antivíricos novedosos. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la Hepatitis C (VHC), composiciones que comprenden tales compuestos, métodos para la inhibición de la replicación vírica del VHC, métodos para tratar o prevenir la infección por VHC, y procesos para fabricar los compuestos.

Antecedentes de la invención

La infección con VHC es una causa principal de enfermedad del hígado humano por todo el mundo. En los EEUU, unos aproximados 4,5 millones de americanos están infectados de forma crónica con VHC. Aunque solamente el 30 % de las infecciones agudas son sintomáticas, más del 85 % de los individuos infectados desarrollan infección crónica persistente. Los costes del tratamiento para la infección por VHC se han estimado en 5,46 billones de dólares para los EEUU en 1997. Se estima que por todo el mundo más de 200 millones de personas están infectadas de forma crónica. La infección por VHC es responsable del 40 al 60 % de toda enfermedad del hígado crónica y del 30 % de todos los trasplantes de hígado. La infección por VHC crónica representa el 30 % de todas cirrosis, enfermedad del hígado en fase terminal y cáncer de hígado en los EEUU. El CDC estima que el número de muertes debido a VHC incrementará mínimamente a 38.000/año para el año 2010.

Debido al alto grado de variabilidad en los antígenos superficiales víricos, la existencia de genotipos víricos múltiples y la especificidad demostrada de inmunidad, el desarrollo de una vacuna satisfactoria en el futuro cercano es poco probable. El interferón alfa se ha usado mucho (solo o en combinación con ribavirina) desde que se aprobara para el tratamiento de la infección crónica por VHC. Sin embargo, los efectos secundarios adversos frecuentemente están asociados con este tratamiento: síntomas parecidos a la gripe, leucopenia, trombocitopenia, depresión del interferón, así como anemia inducida por ribavirina (Lindsay, K. L.: (1997) *Hepatology* 26 (supl. 1): 71S-77S). Esta terapia continúa siendo menos eficacia frente a infecciones causadas por el genotipo 1 de VHC (lo cual constituye aproximadamente el 75 % de todas las infecciones por VHC en los mercados desarrollados) comparado con las infecciones causadas por los otros 5 genotipos principales de VHC. Desafortunadamente, solamente el aproximadamente 50-80 % de los pacientes responden a este tratamiento (medido por una reducción en los niveles de ARN de VHC en suero y la normalización de las enzimas de hígado), y, de los que responden, 50 a 70 % recaen en los 6 meses de cese del tratamiento. Recientemente, con la introducción del interferón pegilado (Peg-IFN), tanto las tasas de repuesta iniciales como las sostenidas han mejorado sustancialmente, y el tratamiento de combinación de Peg-IFN con ribavirina constituye el patrón de oro para la terapia. Sin embargo, los efectos secundarios asociados con la terapia de combinación y la respuesta disminuida en pacientes con el genotipo 1 presentan oportunidades para el mejoramiento en la gestión de esta enfermedad.

Se identificó primero por clonación molecular en 1989 (Choo, Q-L y col. (1989) *Science* 244:359-362), ahora el VHC es aceptado por la mayoría como el agente causante más común de la hepatitis no A, no B (HNANB) postransfusión (Kuo, G y col. (1989) *Science* 244:362-364). Debido a su estructura genómica y a la homología de secuencia, este virus se asignó como un género nuevo en la familia *Flaviviridae*. Como los otros miembros de la *Flaviviridae*, tales flavivirus (por ejemplo, el virus de la fiebre amarilla y el virus del Dengue tipos 1 a 4) y pestivirus (por ejemplo, virus de la diarrea vírica bovina, virus de la enfermedad de la frontera y virus de la peste porcina clásica) (Choo, Q-L y col. (1989) *Science* 244:359-362; Miller, R.H. y R.H. Purcell (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2.057-2.061), VHC es un virus desarrollado que contiene una molécula de ARN de cadena sencilla de polaridad positiva. El genoma del VHC es de aproximadamente 9,6 kilobases (kb) con una región no traducida (NTR) 5' sin caperuza, larga, altamente conservada de aproximadamente 340 bases que funciona como un sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) (Wang CY y col. "An RNA pseudoknot is an essential structural element of the internal ribosome entry site located within the hepatitis C virus 5' noncoding región" *RNA - A Publication of the RNA Society*. 1(5): 526-537, julio 1995.). Este elemento está seguido por una región que codifica un marco de lectura abierto largo sencillo (ORF) que codifica un polipéptido de aproximadamente 3.000 aminoácidos que comprende tanto las proteínas víricas estructurales como no estructurales.

Tras la entrada en el citoplasma de las células, este ARN directamente se traduce en un polipéptido de aproximadamente 3.000 aminoácidos que comprende tanto las proteínas víricas estructurales como no estructurales. Posteriormente, este polipéptido largo se procesa en las proteínas estructurales y no estructurales individuales mediante una combinación de proteinasas de hospedador y víricamente codificadas (Rice, C.M. (1996) en B.N. Fields, D.M. Knipe y P.M. Howley (eds) *Virology* 2º Edición, p 931-960; Raven Press, N.Y). Hay tres proteínas estructurales, C, E1 y E2. La proteína P7 es de función desconocida y está comprendida de una secuencia altamente variable. Hay varias proteínas no estructurales. NS2 es una metaloproteína dependiente de zinc que funciona junto con una parte de la proteína NS3. La NS3 incorpora dos funciones catalíticas (distintas de su asociación con NS2): una serina proteasa en el extremo terminal N, que requiere NS4A como cofactor, y una función de helicasa dependiente de ATP-asa en el terminal carboxilo. NS4A es un cofactor firmemente asociado, pero no covalente, de la serina proteasa. NS5A es una fosfoproteína anclada a membrana que se observa en formas basalmente fosforiladas (56 kDa) e

hiperfosforiladas (58 kDa). Aunque su función no ha sido completamente elucidada, se cree que NS5A es importante en la replicación vírica. La proteína NS5B (591 aminoácidos, 65 kDa) de VHC (Behrens, S.E. y col. (1996) *Embo J.* 151:2-22), codifica una actividad de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y contiene motivos canónicos presentes en otras polimerasas víricas de ARN. La proteína NS5B está equitativamente bien conservada tanto intra-generalmente (aproximadamente 95 a 98 % de identidad de aminoácidos (aa) a través de los aislados 1b) como inter-generalmente (aproximadamente 85 % de identidad entre los aislados del genotipo 1a y 1b). La esencialidad de la actividad de NS5B RdRp de VHC para la generación de los viriones de progenie infecciosa oficialmente se ha demostrado en chimpancés (A.A. Kolykhalov, A. y col. (2000) *Journal of Virology*, 74(4): 2.046-2.051). Por tanto, se prevé que la inhibición de la actividad de NS5B RdRp (inhibición de la replicación de ARN) es útil para tratar la infección por VHC.

Seguido al codón de terminación en el extremo del ORF largo, hay una NTR 3' que más o menos consiste en tres regiones: una región de aproximadamente 40 bases que está escasamente conservada entre diversos genotipos, un tramo poli(U)/polipirimidina de longitud variable, y un elemento de 98 bases altamente conservado denominado también la "cola X 3'" (Kolykhalov, A. y col. (1996) *J. Virology* 70:3.363-3.371; Tanaka, T. y col. (1995) *Biochem Biophys. Res. Commun.* 215744-749; Tanaka, T. y col. (1996) *J. Virology* 70:3.307-3.312; Yamada, N. y col. (1996) *Virology* 223:255-261). Se prevé que el NTR 3' forma una estructura secundaria estable que es esencial para el crecimiento de VHC en chimpancés y se cree que funciona en la iniciación y la regulación de la replicación de ARN vírico.

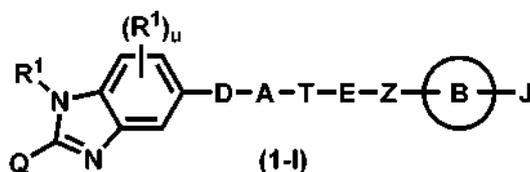
Se desean compuestos útiles para tratar pacientes infectados por VHC que inhiban selectivamente la replicación vírica del VHC. En particular, se desean compuestos que sean eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A de VHC está descrita, por ejemplo, en Tan, S.-L., Katznel, M.G. *Virology* 2001, 284, 1; y en Rice, C.M. *Nature* 2005, 435, 374.

Basado en lo anterior, existe una necesidad significativa de identificar compuestos con la capacidad de inhibir el VHC. Una estrategia general para el desarrollo de agentes antivíricos es inactivar proteínas víricamente codificadas, incluyendo NS5A, que son esenciales para la replicación del virus. Las divulgaciones de patente pertinentes que describen la síntesis de inhibidores de NS5A de VHC son: US 2009/0202478; US 2009/0202483; WO 2009/020828; WO 2009/020825; WO 2009/102318; WO 2009/102325; WO 2009/102694; WO 2008/144380; WO 2008/021927; WO 2008/021928; WO 2008/021936; WO 2006/133326; WO 2004/014852; WO 2008/070447; WO 2009/034390; WO 2006/079833; WO 2007/031791; WO 2007/070556; WO 2007/070600; WO 2008/064218; WO 2008/154601; WO 2007/082554; y WO 2008/048589; los contenidos de cada una están expresamente incorporados por referencia en el presente documento.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos antivíricos representados más adelante en el presente documento, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y métodos para el tratamiento o profilaxis de infección vírica (particularmente VHC) en un sujeto que necesita tal terapia con tales compuestos. Los compuestos de la presente invención interfieren con el ciclo vital del virus de la hepatitis C y también son útiles como agentes antivíricos.

En su primer aspecto principal, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (1-1)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de D y Z están independientemente ausentes o son grupo alifático lineal opcionalmente sustituido que contiene de cero a ocho átomos de carbono;

cada uno de A y E está independientemente ausente o es un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalqueno C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido;

T está ausente o es un grupo alifático opcionalmente sustituido;

En el que de uno a cuatro de A, D, E, T y Z están ausentes;

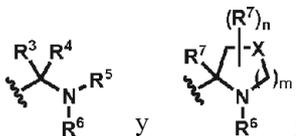
El anillo B es un heteroarilo de cinco miembros en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido; preferiblemente, un heteroarilo de cinco miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno; más preferiblemente, imidazolilo que está unido en C al grupo J y uno de los grupos Z, E, T, A y D;

R¹ en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -O-R¹¹, -NR^aR^b, -C(O)R¹¹, -CO₂R¹¹ y -C(O)NR^aR^b; preferiblemente, hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R¹¹ en cada caso es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido; y R^a y R^b en cada caso se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido y alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido; o R^a y R^b pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo

5

opcionalmente sustituido;
u en cada caso es independientemente 1, 2 o 3;
cada uno de Q y J se selecciona independientemente entre:



10 R³ y R⁴ en cada caso se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o como alternativa, R³ y R⁴ pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido;

15 R⁵ en cada caso es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R⁶ en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -C(O)-R¹², -C(O)-C(O)-R¹², -S(O)₂-R¹² y -C(S)-R¹², preferiblemente -C(O)-R¹², más preferiblemente un acilo de aminoácido opcionalmente sustituido;

20 R¹² en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -O-R¹¹, -NR^aR^b, -R¹³ y -NR^cR^d, preferiblemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido y -O-R¹¹;

R¹³ en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈, heterocíclico, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; preferiblemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido; más preferiblemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, opcionalmente sustituido fenilo, amino protegido u O(alquilo C₁-C₄); y

25 R^c y R^d en cada caso se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -R¹³, -C(O)-R¹³, -C(O)-OR¹³, -S(O)₂-R¹³, -C(O)N(R¹³)₂ y -S(O)₂N(R¹³)₂;

30 m es 0, 1 o 2, preferiblemente 1;
n es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2;

X en cada caso se selecciona independientemente entre O, S, S(O), SO₂ y C(R⁷)₂, preferiblemente CH₂ o CHR⁷; con la condición de que cuando m es 0, X es C(R⁷)₂; y

35 R⁷ en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, -O-R¹¹, -NR^aR^b, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; preferiblemente, hidrógeno, metilo o halógeno; o dos grupos R⁷ colindantes se toman junto con los dos átomos adyacentes a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido condensado; preferiblemente, un ciclopropilo opcionalmente sustituido condensado; o como alternativa dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar a un anillo espiro cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido; preferiblemente un espiro ciclopropilo opcionalmente sustituido.

40

Cada grupo preferido indicado anteriormente puede tomarse junto con uno, cualquiera o todos los otros grupos preferidos.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 En el presente documento también se describen métodos de inhibición de la replicación de un virus que contiene ARN que comprenden poner en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Particularmente, se describen métodos de inhibición de la replicación del VHC.

55 En el presente documento también se describen métodos de tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN que comprenden la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Particularmente, se describen métodos de tratamiento o prevención de la infección causada por el VHC.

60

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un compuesto o combinación de compuestos de la presente

invención, o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, como se define más adelante, para su uso en el tratamiento o prevención de la infección causada por virus que contiene ARN, específicamente VHC.

Descripción detallada de la invención

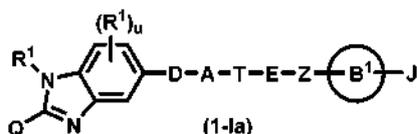
5 Los compuestos de la invención tienen utilidad en la inhibición de la replicación del virus que contiene ARN, incluyendo, por ejemplo, VHC. Otros compuestos útiles para la inhibición de la replicación de los virus que contienen ARN y/o para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHC se han descrito en la Solicitud US pendiente de concesión con N° de serie 12/702.673 presentada el 9 de febrero de 2010 titulada "Linked Dibenzimidazole Antivirals"; Solicitud U.S. con N° de serie 12/702.692 presentada el 9 de febrero de 2010 titulada "Linked Dibenzimidazole Derivatives"; Solicitud U.S. con N° de serie 12/702.802 presentada el 9 de febrero de 2010 titulada "Linked Dibenzimidazole Derivatives"; Solicitud U.S. con N° de serie 12/707.190 presentada el 17 de febrero de 2010 titulada "Linked Diimidazole Antivirals"; Solicitud U.S. con N° de serie 12/707.200 presentada el 17 de febrero de 2010 titulada "Linked Diimidazole Derivatives"; y Solicitud U.S. con N° de serie 12/707.210 presentada el 17 de febrero de 2010 titulada "Hepatitis C Virus Inhibitors"; los contenidos de cada una están expresamente incorporados por referencia en el presente documento.

I. Compuestos que tienen la Fórmula (1-I)

20 En ciertos aspectos, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-I) como se ha ilustrado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

25

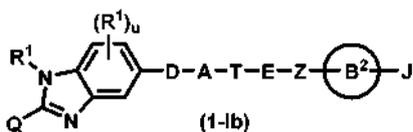


en la que A, D, E, T, Z, Q, J, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I) y el anillo B¹ es un heteroarilo de cinco miembros que está unido en C a J y a uno de Z, E, T, A y D.

30

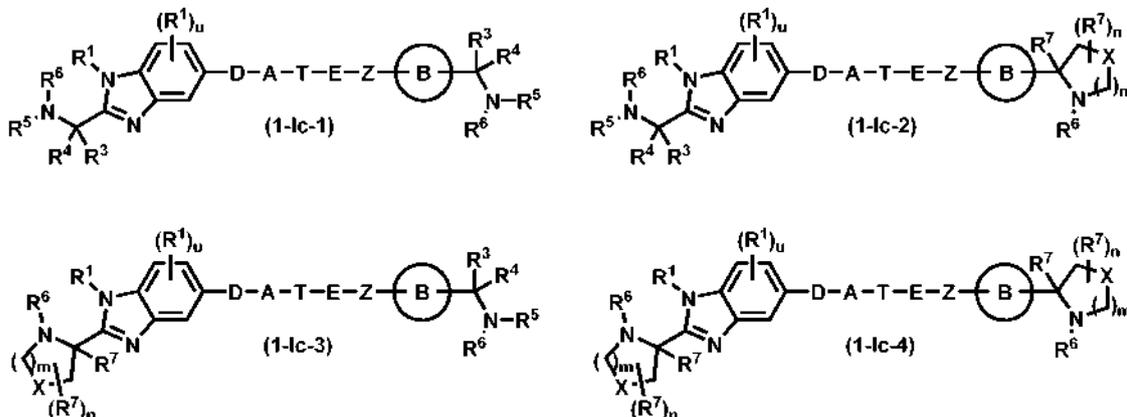
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

35



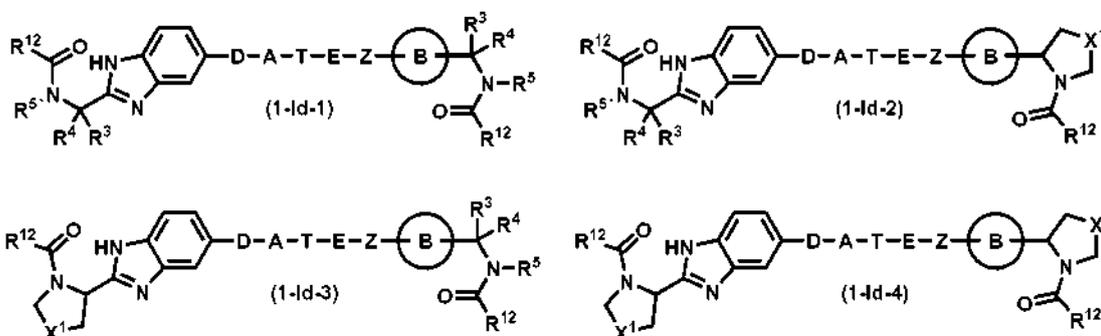
en la que A, D, E, T, Z, Q, J, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I) y el anillo B² se selecciona entre imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo e isoxazolilo; y el anillo B² está unido en C a J y a uno de Z, E, T, A y D.

40 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (1-Ic-1 a 1-Ic-4), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



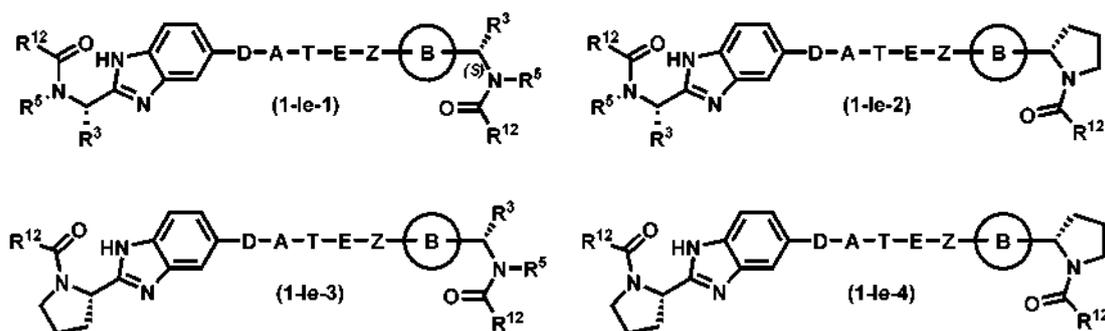
en las que A, D, E, T, Z, el anillo B, X, u, m, n, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-l).

5 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (1-ld-1 a 1-ld-4), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



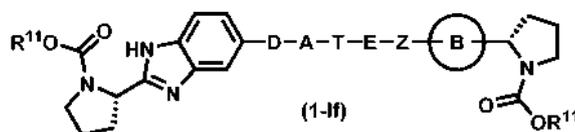
10 en las que A, D, E, T, Z, el anillo B, R³, R⁴, R⁵ y R¹² son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-l) y X¹ es independientemente CH₂, CHF, CH(OH) o CF₂.

15 En otra realización más de la presente invención, la estereoquímica absoluta de la pirrolidina y 2-benzoimidazolilmetilamina o resto heteroarilmetilamina de cinco miembros se representa mediante las Fórmulas (1-le-1 a 1-le-4):



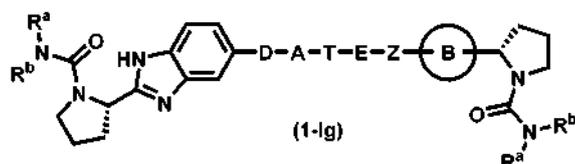
en las que A, D, E, T, Z, el anillo B, R³, R⁵ y R¹² son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-l).

20 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-lf), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



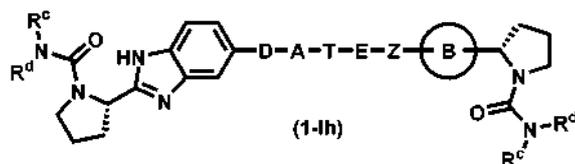
25 en la que A, D, E, T, Z, el anillo B y R¹¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-l).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-ig), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



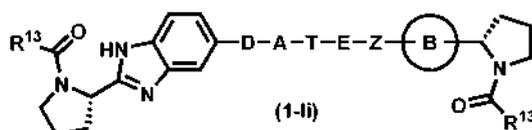
30 en la que A, D, E, T, Z, el anillo B, R^a y R^b son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-l).

35 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-lh), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



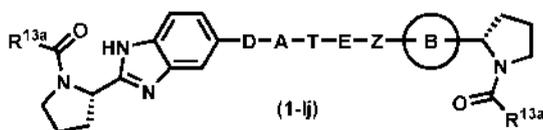
5 en la que A, D, E, T, Z, el anillo B, R^c y R^d son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-li), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



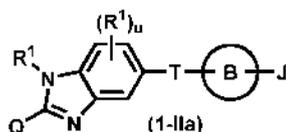
10 en la que A, D, E, T, Z, el anillo B y R¹³ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-lj), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



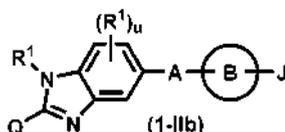
15 en la que A, D, E, T, Z, el anillo B son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I) y R^{13a} en cada caso es independientemente un alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido; preferiblemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, fenilo, amino protegido u O(alquilo C₁-C₄).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-lla), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



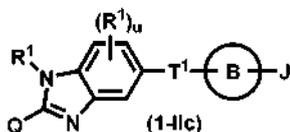
25 en la que Q, J, el anillo B, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I) and T está presente and como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I).

30 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-llb), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



35 en la que Q, J, el anillo B, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I) y A está presente y es como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I).

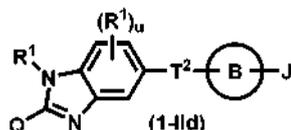
En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-llc), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



40 en la que Q, J, el anillo B, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I) and T¹ es un grupo

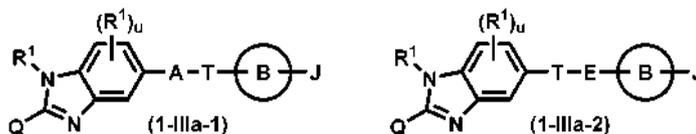
alifático lineal, que contiene opcionalmente uno o más de un doble enlace olefínico y un triple enlace alquínico y adicionalmente, que comprende opcionalmente uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N(R¹¹), C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)N(R¹¹), OC(O)O, OC(O)N(R¹¹), S(O)₂N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)C(O)N(R¹¹), N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹), C(O)N(R¹¹)S(O)₂ y C(O)N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-IId), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



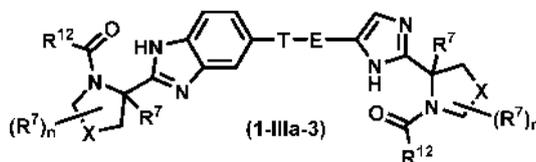
en la que Q, J, el anillo B, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I) y T² es un grupo alifático que comprende un cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₃-C₈ y opcionalmente contiene uno o más de un doble enlace olefínico y un triple enlace alquínico y adicionalmente, comprende opcionalmente uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N(R¹¹), C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)N(R¹¹), OC(O)O, OC(O)N(R¹¹), S(O)₂N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)N(R¹¹), N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)C(O)N(R¹¹), C(O)N(R¹¹)S(O)₂ y C(O)N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (1-IIIa-1) y (1-IIIa-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en las que Q, J, el anillo B, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I); en la Fórmula (1-IIIa-1) A y T están cada uno presente y son como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I); y en la Fórmula (1-IIIa-2), T y E están cada uno presente y son como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-IIIa-3), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

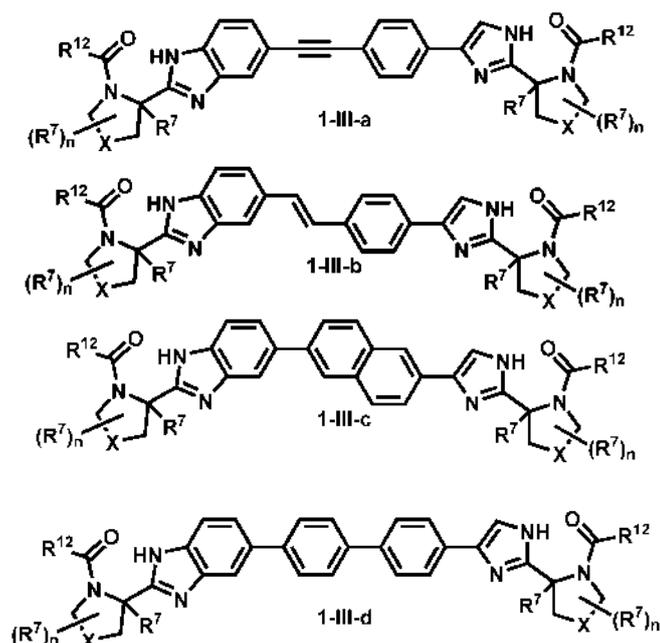


en la que n es 1 o 2; T está ausente o es alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido; E es fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido; X en cada caso es independientemente CH₂, CHF, CH(OH), CHMe, CF₂ o C(R⁷)₂; donde R⁷ en cada caso es independientemente hidrógeno o metilo; como alternativa, los dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un espiro cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; o una como alternativa más, dos grupos R⁷ colindantes se toman junto con los dos átomos adyacentes a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido condensado; y R¹² en cada caso es independientemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido. En ciertos aspectos, la invención es un compuesto de Fórmula (1-IIIa-3) en la que R¹² en cada caso es independientemente alquilo C₁-C₈ sustituido con -NHCO₂(alquilo C₁-C₄) u O(alquilo C₁-C₄).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-IIIa-3), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un espiro ciclopropilo; y R¹² en cada caso es independientemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O(alquilo C₁-C₄).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-IIIa-3), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que dos grupos R⁷ colindantes se toman junto con los dos átomos adyacentes a los que están unidos para formar un ciclopropilo condensado; y R¹² en cada caso es independientemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O(alquilo C₁-C₄).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (1-III-a) a (1-III-d), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



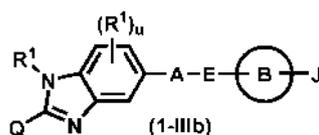
5 en las que n es 1 o 2; X en cada caso, es cada uno independientemente CH₂, CHF, CH(OH), CHMe₂, CF₂ o C(R⁷)₂; donde R⁷ en cada caso es independientemente hidrógeno o metilo; como alternativa, los dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un espiro ciclopropilo; o como una alternativa más, dos grupos R⁷ colindantes se toman junto con los dos átomos adyacentes a los que están unidos para formar un ciclopropilo condensado; y R¹² en cada caso es independientemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O(alquilo C₁-C₄).

10

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (I-III-a) a (1-III-d); en la que R¹² en cada caso es independientemente alquilo C₁-C₈ sustituido con -NHCO₂(alquilo C₁-C₄) u O(alquilo C₁-C₄); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

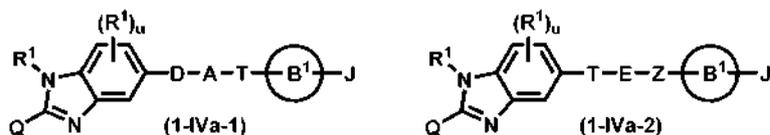
En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



20 en la que Q, J, el anillo B, u y R¹ son como se han definido anteriormente; A y E están cada uno presente y son como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I).

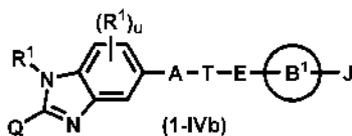
En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (1-IVa-1 y 1-IVa-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

25



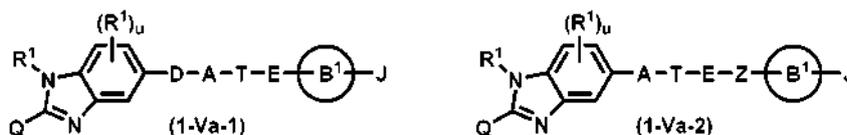
30 en las que el anillo B¹, Q, J, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I); en la Fórmula (1-IVa-1), A, D y T están cada uno presente y son como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I); y en la Fórmula (1-IVa-2), E, T y Z están cada uno presente y son como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



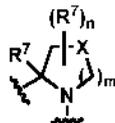
5 en la que el anillo B¹, Q, J, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I); A, E y T están cada uno presente y son como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I).

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (1-Va-1 y 1-Va-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

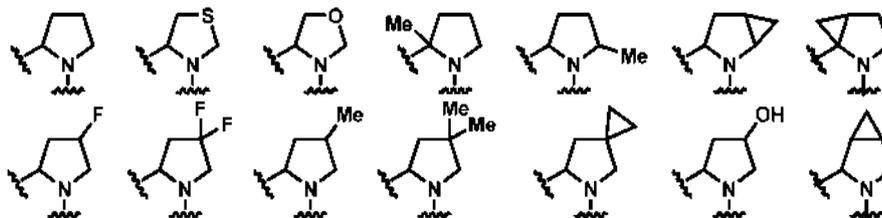


10 en las que el anillo B¹, Q, J, u y R¹ son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1-I); en la Fórmula (1-Va-1), D, A, T y E están cada uno presente y son como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I); en la Fórmula (1-Va-2), A, E, T y Z están cada uno presente y son como se ha definido previamente en la Fórmula (1-I).

15 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (1-I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que



20 en cada caso, se ilustra independientemente por uno de los siguientes grupos:



25 Los compuestos representativos de la presente invención son aquellos representados entre los compuestos 1-1-1, 1-2-1 y 1-2-2 (mostrados más adelante), y los compuestos 1-1 a 1-545 recopilados en la Tablas 1-9:

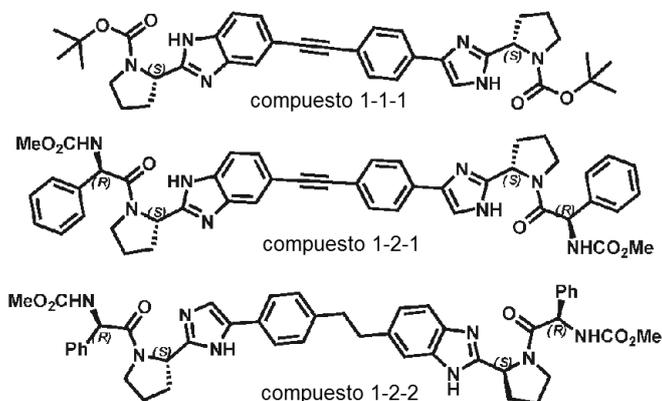
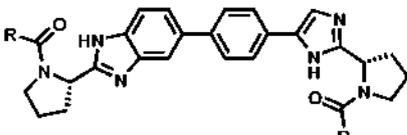
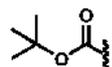
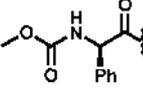
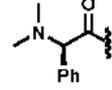
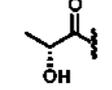
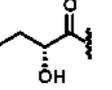
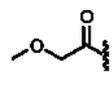
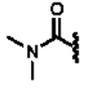
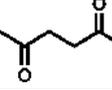
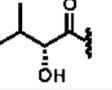
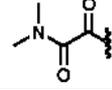
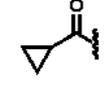
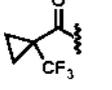
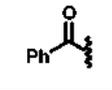
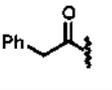
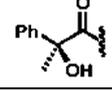
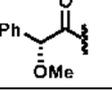
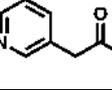
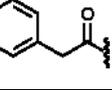
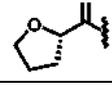
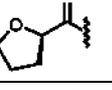
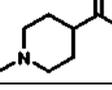
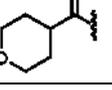
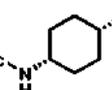
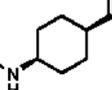
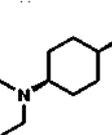
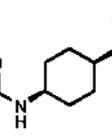
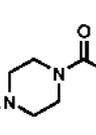
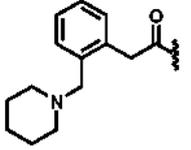
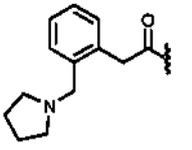
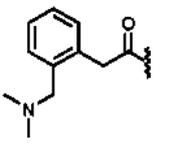
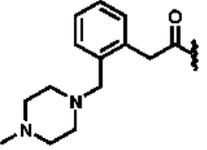
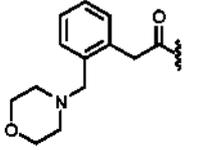
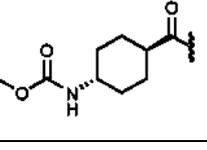
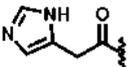
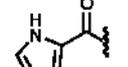
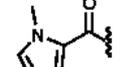
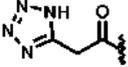
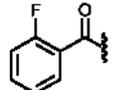
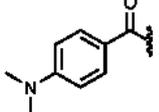
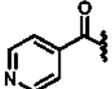
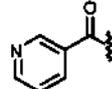
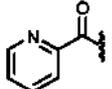
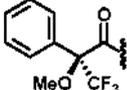
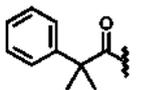
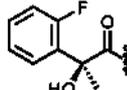
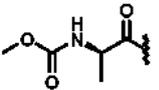
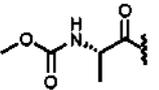
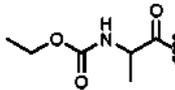
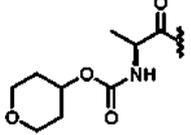
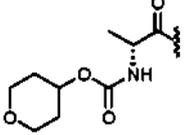
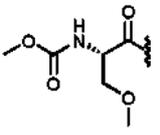
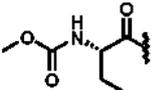
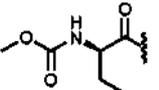
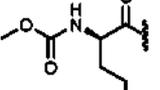
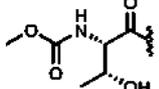
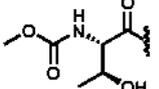
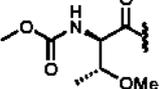
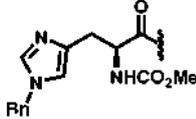
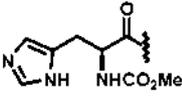
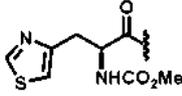
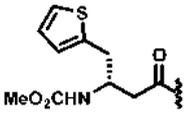
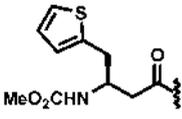
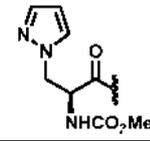
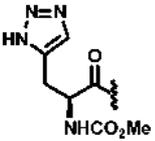
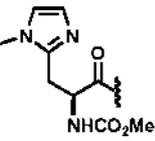
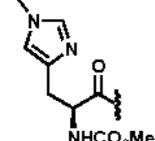
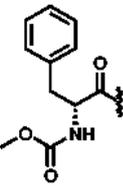
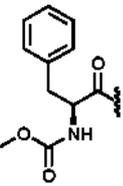
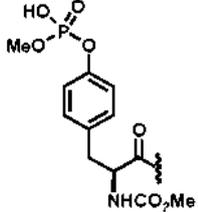
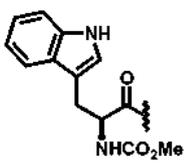
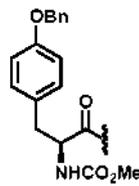
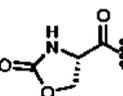
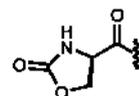
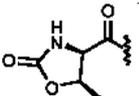
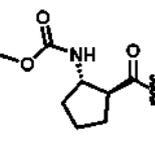
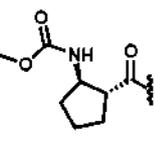
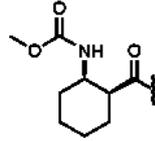
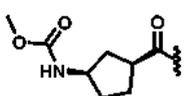
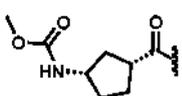
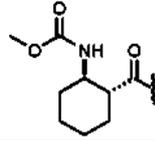
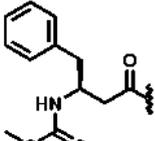
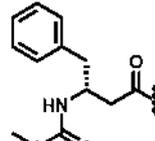
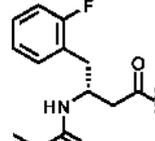
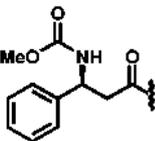
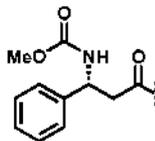
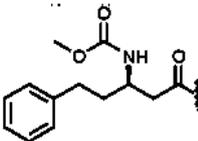


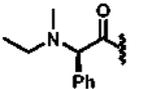
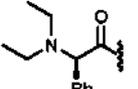
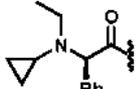
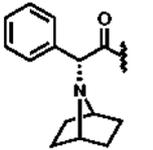
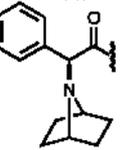
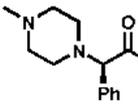
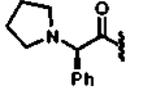
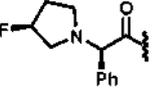
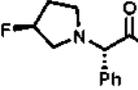
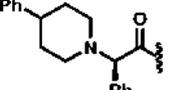
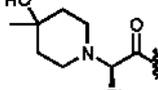
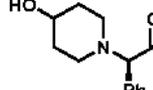
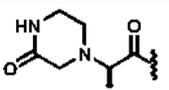
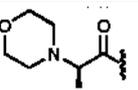
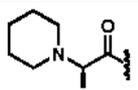
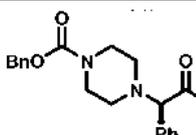
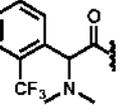
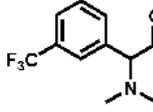
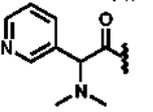
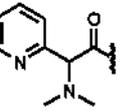
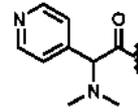
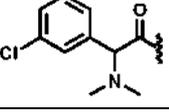
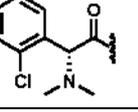
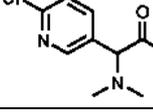
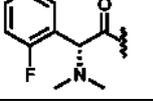
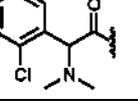
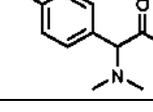
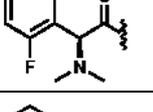
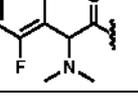
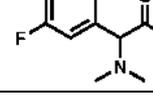
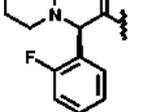
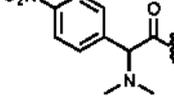
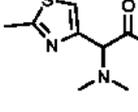
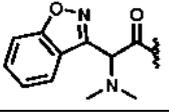
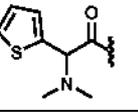
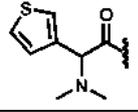
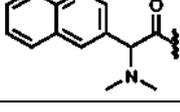
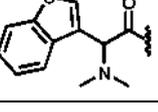
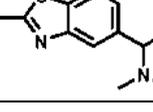
Tabla 1: Compuestos 1-1 a 1-219.

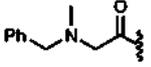
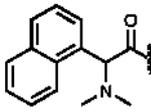
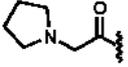
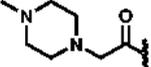
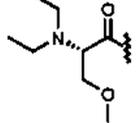
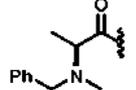
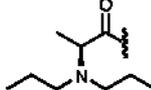
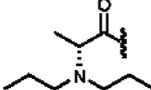
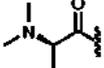
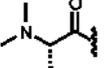
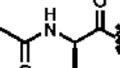
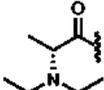
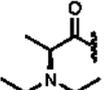
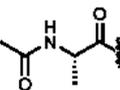
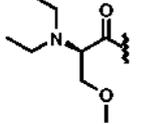
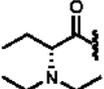
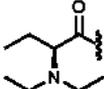
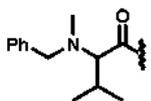
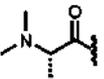
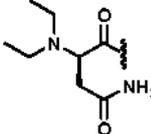
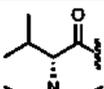
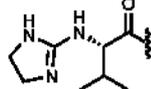
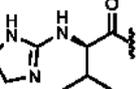
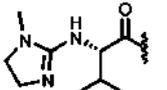
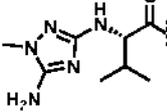
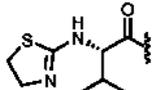
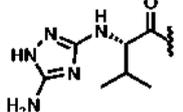
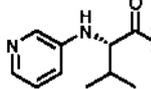
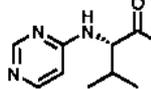
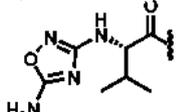
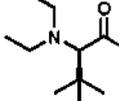
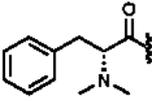
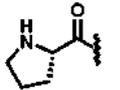
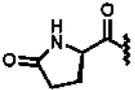
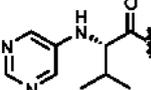
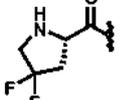
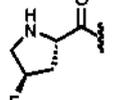
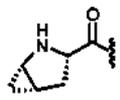
					
Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	

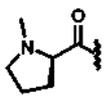
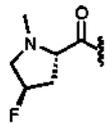
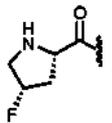
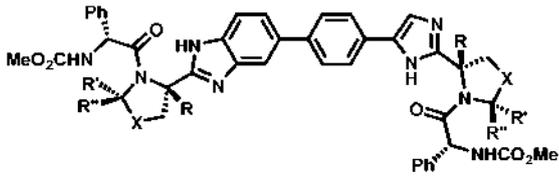
Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
217		218		219	

Tabla 2: Compuestos 1-220 a 1-229.

									
Entrada 1-	R	R'	R''	X	Entrada 1-	R	R'	R''	X
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	Me	H	H	O	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

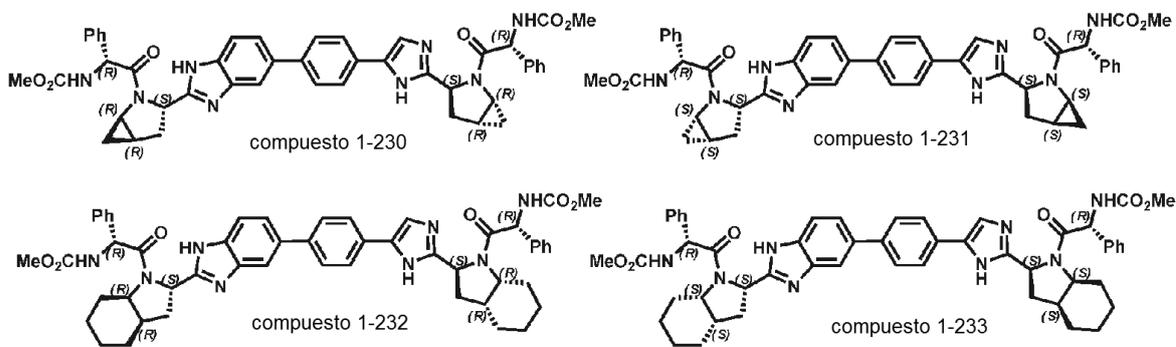


Tabla 3: Compuestos 1-234 a 1-243.

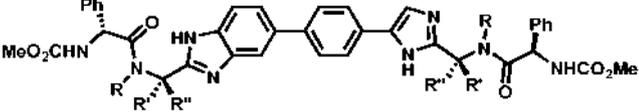
							
Entrada 1-	R	R'	R''	Entrada 1-	R	R'	R''
234	Me	Me	H	235	H	Me	H
236	Me	H	Me	237	ciclopropilo	Me	H
238	Me	Me	Me	239	Me	ciclopropilo	H
240	Me	Alil	H	241	Et	Me	H
242	Me	CHMe ₂	H	243	Me	Et	H

Tabla 4: Compuestos 1-244 a 1-263.

Entrada 1-	R	R'	Entrada 1-	R	R'
244			245		
246			247		
248			249		
250			251		
252			253		
254			255		
256			257		
258			259		
260			261		
262			263		

Tabla 5: Compuestos 1-264 a 1-273.

Entrada 1-	R	R'	R''	R'''	Entrada 1-	R	R'	R''	R'''
264	F	H	H	H	265	F	F	H	H
266	Me	H	H	H	267	Me	Me	H	H
268	H	H	Me	Me	269	H	H	Et	Et
270	CF ₃	H	H	H	271	CF ₃	H	CF ₃	H
272	Cl	H	H	H	273	Cl	H	Cl	H

Tabla 6: Compuestos 1-274 a 1-299.

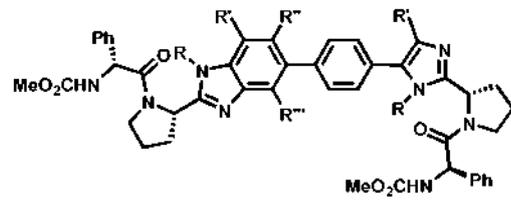
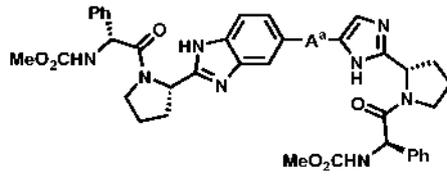
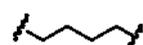
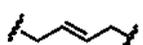
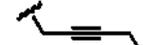
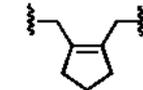
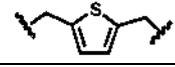
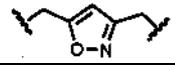
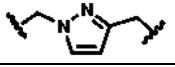
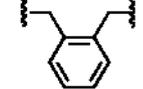
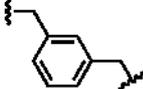
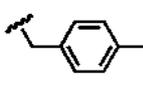
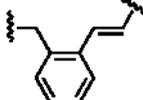
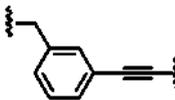
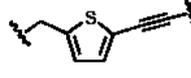
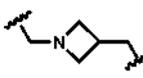
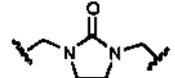
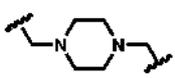
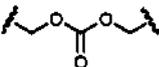
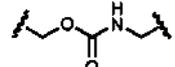
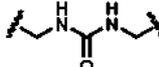
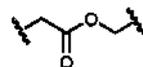
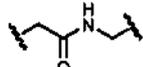
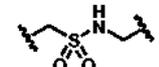
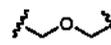
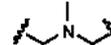
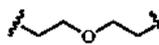
									
Entrada 1-	R	R'	R''	R'''	Entrada 1-	R	R'	R''	R'''
274	Me	H	H	H	275	H	CO ₂ H	H	H
276	H	F	H	H	277	H	H	CO ₂ H	H
278	H	H	F	H	279	H	H	H	CO ₂ H
280	H	H	H	F	281	H	CO ₂ Me	H	H
282	H	Cl	H	H	283	H	H	CO ₂ Me	H
284	H	H	Cl	H	285	H	H	H	CO ₂ Me
286	H	H	H	Cl	287	H	CONH ₂	H	H
288	H	Me	H	H	289	H	H	CONH ₂	H
290	H	H	Me	H	291	H	H	H	CONH ₂
292	H	H	H	Me	293	H	OMe	H	H
294	H	CF ₃	H	H	295	H	H	OMe	H
296	H	H	CF ₃	H	297	H	H	H	OMe
298	H	H	H	CF ₃	299	CO ₂ Me	H	H	H

Tabla 7: Compuestos 1-300 a 1-434.

					
Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
300		301		302	
303		304		305	
306		307		308	
309		310		311	
312		313		314	
315		316		317	
318		319		320	
321		322		323	
324		325		326	

Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
327		328		329	
330		331		332	
333		334		335	
336		337		338	
339		340		341	
342		343		344	
345		346		347	
348		349		350	
351		352		353	
354		355		356	
357		358		359	
360		361		362	
363		364		365	
366		367		368	
369		370		371	
372		373		374	
375		376		377	

Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
378		379		380	
381		382		383	
384		385		386	
387		388		389	
390		391		392	
393		394		395	
396		397		398	
399		400		401	
402		403		404	
405		406		407	
408		409		410	
411		412		413	
414		415		416	
417		418		419	

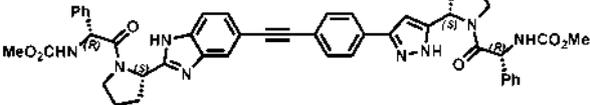
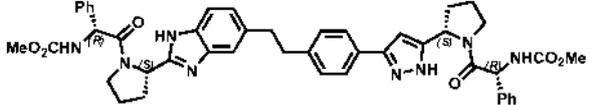
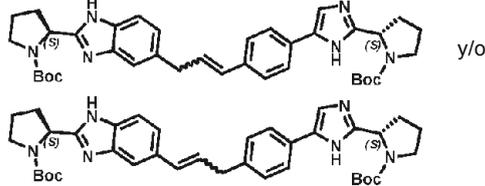
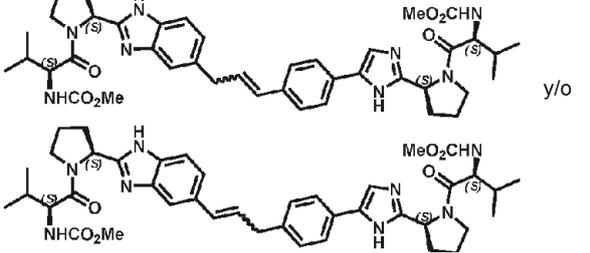
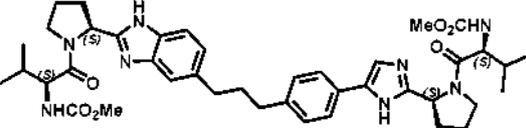
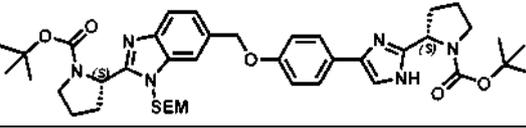
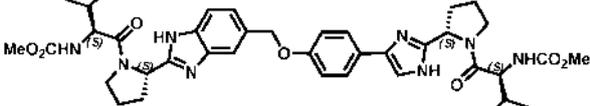
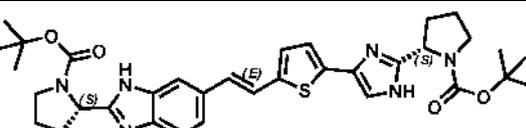
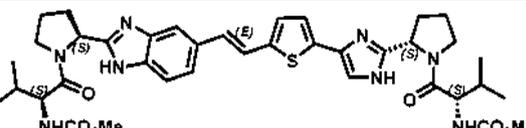
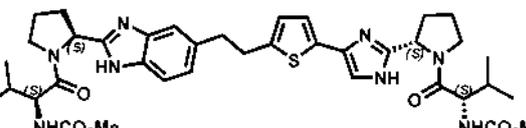
Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
420		421		422	
423		424		425	
426		427		428	
429		430		431	
432		433		434	

Tabla 8: Compuestos 1-435 a 1-440

Entrada 1-	B ^d	Entrada 1-	B ^d	Entrada 1-	B ^d
435		436		437	
438		439		440	

Tabla 9: Compuestos 1-441 a 1-545.

1-441	
1-442	
1-443	
1-444	

1-445	
1-446	
1-447	 y/o
1-448	 y/o
1-449	
1-450	
1-451	
1-452	
1-453	
1-454	

1-455		y/o
1-456		y/o
1-457		
1-458		
1-459		
1-460		
1-461		
1-462		
1-463		
1-464		

1-465	
1-466	
1-467	
1-468	
1-469	
1-470	
1-471	
1-472	
1-473	
1-474	
1-475	
1-476	
1-477	

1-478	
1-479	
1-480	
1-481	
1-482	
1-483	
1-484	
1-485	
1-486	
1-487	 cada D es deuterio
1-488	 cada D es deuterio
1-489	

1-490	
1-491	
1-492	
1-493	
1-494	
1-495	
1-496	
1-497-a	
1-497-b	
1-498	
1-499	
1-500	

1-501	
1-502	
1-503	
1-504	
1-505	
1-506	
1-507	
1-508	
1-509	
1-510	
1-511	
1-512	
1-513	

1-514	
1-515	
1-516	
1-517	
1-518	
1-519	
1-520	
1-521	
1-522	
1-523	
1-524	

1-525	
1-526	
1-527	
1-528	
1-529	
1-530	
1-531	
1-532	
1-533	
1-534	
1-535	
1-536	

1-537	
1-538	
1-539	
1-540	
1-541	
1-542	
1-543	
1-544	
1-545	

Se apreciará que la descripción de la presente invención en el presente documento debe interpretarse en congruencia con las leyes y principios de enlace químico. En algunos casos, puede ser necesario retirar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente a cualquier emplazamiento dado.

- 5 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, R¹, R², X, u, m, etc.) en un emplazamiento particular en una molécula sea independiente de su definición en cualquier otra parte en esa molécula. Por ejemplo, cuando u es 2, cada uno de los dos grupos R¹ puede ser igual o diferente.
- 10 Ya se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémica, diastereoisomérica y ópticamente activa. Ya se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Se contempla que todos los tautómeros estén dentro del alcance de la presente invención.
- 15 Se debería entender que los compuestos abarcados por la presente invención son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como agente farmacéutico.

Además, se apreciará que la referencia en el presente documento a terapia y/o tratamiento incluye, pero no se limita a, prevención, retardo, profilaxis, terapia y cura de la enfermedad. Se apreciará más que las referencias en el presente documento a tratamiento o profilaxis de la infección por VHC incluye tratamiento o profilaxis de enfermedad asociada a VHC tal como fibrosis de hígado, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

5 Una realización adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto sencillo o una combinación de dos o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Una realización adicional más de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende cualquier compuesto sencillo o una combinación de dos o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con uno o más agentes conocidos en la técnica, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Además, se apreciará que los compuestos de la presente invención se pueden administrar como agente farmacéutico activo individual, o usar en combinación con uno o más agentes para tratar o prevenir las infecciones de hepatitis C o los síntomas asociados con la infección por VHC. Otros agentes a administrar en combinación con un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención incluyen terapias para la enfermedad causada por la infección por VHC que suprime la replicación vírica del VHC por mecanismos directos o indirectos. Estos agentes incluyen, pero
20 no se limitan a, inmunomoduladores del hospedador (por ejemplo, interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón beta, interferón gamma, oligonucleótidos CpG y similares); compuestos antivíricos que inhiben las funciones celulares del hospedador tal como inosina monofosfato deshidrogenasa (por ejemplo, ribavirina y similares); citoquinas que modulan la función inmune (por ejemplo, interleuquina 2, interleuquina 6 e interleuquina 12);
25 un compuesto que aumenta el desarrollo de la respuesta del linfocito T colaborador de tipo 1; ARN interferente; ARN antisentido; vacunas que comprenden antígenos de VHC o combinaciones de adyuvante de antígeno dirigidos a VHC; agentes que interactúan con los componentes celulares del hospedador para bloquear la síntesis de la proteína vírica mediante inhibición de la etapa de traducción iniciada por el sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) de la replicación vírica del VHC o para bloquear la maduración de partícula vírica y liberación con agentes dirigidos hacia la familia viroporina de proteínas de membrana tales como, por ejemplo, VHC P7 y similares; y cualquier agente o
30 combinación de agentes que inhiban la replicación del VHC dirigiendo otras proteínas del genoma vírico implicadas en la replicación vírica y/o interfieran con la función de otras dianas víricas, tales como los inhibidores de la proteasa NS3/NS4A, helicasa NS3, polimerasa NS5B, proteína NS4A y proteína NS5A.

Según otra realización más, las composiciones farmacéuticas de la presente invención además pueden comprender
35 otro(s) inhibidor(es) de dianas en el ciclo de vida del VHC, incluyendo, pero no limitándose a, helicasa, polimerasa, metaloproteasa, proteína NS4A, proteína NS5A y sitio de entrada al ribosoma interno (IRES).

Por consiguiente, en el presente documento se describen métodos para tratar o prevenir una infección causada por un virus que contiene ARN que comprenden la administración conjunta de un paciente en necesidad de tal tratamiento de
40 uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un inmunomodulador de hospedador y un segundo o más agentes antivíricos, o una combinación de los mismos, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Ejemplos del inmunomodulador de hospedador son, pero no se limitan a, interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, una vacuna y una vacuna que comprende un antígeno y un
45 adyuvante, y dicho segundo agente antivírico inhibe la replicación del VHC o bien inhibiendo las funciones celulares del hospedador asociadas con la replicación vírica o dirigiendo las proteínas del genoma vírico. Un ejemplo no limitante del virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C (VHC).

Además, en el presente documento se describen métodos de tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN que comprenden la administración conjunta a un paciente en necesidad de tal tratamiento de
50 un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de la infección por VHC que incluyen cirrosis e inflamación del hígado, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un ejemplo no limitante del virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C (VHC).

Además, en el presente documento se describen métodos de tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN que comprenden la administración conjunta a un paciente en necesidad de tal tratamiento de
55 uno o más agentes que tratan pacientes para la enfermedad causada por la infección de la hepatitis B (VHB), con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un agente que trata pacientes para la enfermedad causada por la infección de la hepatitis B (VHB) puede ser, por ejemplo, pero no se limita al mismo, L-desoxitimidina, adefovir, lamivudina o tenfovir, o cualquiera de sus combinaciones. Un ejemplo no limitante del virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C (VHC).

65 En el presente documento también se describen métodos de tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN que comprenden la administración conjunta a un paciente en necesidad de tal tratamiento de

uno o más agentes que tratan pacientes para la enfermedad causada por infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El agente que trata pacientes para la enfermedad causada por infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede incluir, pero no se limita al mismo, ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfmavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida (T-20) o T-1249, o cualquiera de sus combinaciones. Un ejemplo no limitante del virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C (VHC).

Puede ocurrir que un paciente pueda estar coinfectado con el virus de la hepatitis C y otro u otros virus más, incluyendo, pero no limitado a, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis A (VHA) y virus de la hepatitis B (VHB). Por tanto, en el presente documento también se contempla la terapia de combinación para tratar tales coinfecciones mediante la administración conjunta de un compuesto según la presente invención con al menos uno de un inhibidor de VIH, un inhibidor de HVA y un inhibidor de VHB.

Además, la presente infección proporciona un compuesto o una combinación de compuestos de la invención, o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un inmunomodulador de hospedador y uno o más agentes antivíricos adicionales, o una combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento de una infección causada por un virus que contiene ARN en un paciente, particularmente virus de la hepatitis C. Ejemplos del inmunomodulador de hospedador son, pero no se limitan a, interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, una vacuna, y una vacuna que comprende un antígeno y un adyuvante. Preferentemente, dicho agente antivírico adicional inhibe la replicación de VHC o bien inhibiendo las funciones celulares del hospedador asociadas con la replicación vírica o dirigiendo las proteínas del genoma vírico.

Cuando se usan en los tratamientos anteriores u otros, el compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, junto con uno o más agentes como se definieron anteriormente en el presente documento, se pueden usar en forma pura o, cuando tales formas existen, o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Alternativamente, tal combinación de agentes terapéuticos se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación de compuestos de interés, o su sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes como se definieron anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones farmacéuticas se pueden usar para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN, particularmente el virus de la hepatitis C (VHC), poniendo en contacto dicho virus con dicha composición farmacéutica. Además, tales composiciones son útiles para el tratamiento o prevención de una infección causada por un virus que contiene ARN, particularmente el virus de la hepatitis C (VHC).

Por tanto, en el presente documento también se describen métodos de tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN, particularmente un virus de la hepatitis C (VHC), que comprenden la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una composición farmacéutica que comprende un compuesto o combinación de compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y uno o más agentes como se definieron anteriormente, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando se administra como combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones distintas que se dan a la vez o dentro de un periodo de tiempo predeterminado, o los agentes terapéuticos se pueden dar como forma farmacéutica única sencilla.

Los agentes antivirales contemplados para su uso en tal terapia de combinación incluyen agentes (compuestos o productos biológicos) que son eficaces para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, incluyendo, pero no limitándose a, agentes que interfieren con o bien mecanismos del hospedador o víricos necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Tales agentes se pueden seleccionar entre otro agente anti-VHC; un inhibidor de VIH; un inhibidor de VHA; y un inhibidor de VHB.

Otros agentes que se pueden administrar en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen un inhibidor de la monooxigenasa del citocromo P450 (también referido en el presente documento como inhibidor de CYP), el cual se espera que inhiba el metabolismo de los compuestos de la invención. Por lo tanto, el inhibidor de la monooxigenasa del citocromo P450 estaría en una cantidad eficaz para inhibir el metabolismo de los compuestos de esta inhibición. Por consiguiente, el inhibidor de CYP se administra en una cantidad suficiente para mejorar una o más características farmacocinéticas (PK) que incluyen, pero no se limitan a, concentración de plasma, biodisponibilidad, área bajo la curva (ABC) del tiempo de concentración en plasma, eliminación de semivida, y aclaramiento sistémico, de un compuesto de la invención cuando uno o más de sus características PK de dicho compuesto se mejoran en comparación con la de en ausencia del inhibidor de CYP.

En el presente documento, también se describen métodos para mejorar las farmacocinéticas de los compuestos de la invención. Las ventajas del mejoramiento de las farmacocinéticas de los fármacos se reconocen en la técnica (véase, por ejemplo, las Publicaciones de Patente US N° 2004/0091527; US 2004/0152625; y US 2004/0091527). Por consiguiente, en el presente documento, se describe un método que comprende la administración de un inhibidor de CYP3A4 y un compuesto de la invención. Además, en el presente documento, también se describe un método que

comprende la administración de un compuesto de la invención y un inhibidor de la isoenzima 3A4 ("CYP3A4"), isoenzima 2C19 ("CYP2C19"), isoenzima 2D6 ("CYP2D6"), isoenzima 1A2 ("CYP1A2"), isoenzima 2C9 ("CYP2C9"), o isoenzima 2E1 ("CYP2E1"). En una realización preferida, el inhibidor de CYP preferentemente inhibe CYP3A4. Cualquier inhibidor de CYP que mejora las farmacocinéticas del compuesto pertinente de la invención se puede usar en un método de esta invención. Estos inhibidores de CYP incluyen, pero no se limitan a, ritonavir (véase, por ejemplo, el documento WO 94/14436), ketoconazol, troleandomicina, 4-metilpirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, ditiagem, eritromicina, VX-944, y VX-497. Inhibidores de CYP preferidos incluyen ritonavir, ketoconazol, troleandomicina, 4-metilpirazol, ciclosporina, y clometiazol.

Se entenderá que la administración de la combinación de la invención por medio de un paquete de paciente sencillo, o paquetes de paciente de cada formulación, que contienen dentro un folleto que instruye al paciente en el correcto uso de la invención es una característica adicional deseable de esta invención.

En el presente documento también se describe un paquete que comprende al menos un compuesto de la invención y un inhibidor de CYP y un folleto informativo que contiene instrucciones sobre el uso de la combinación de la invención. Tal paquete puede comprender además uno o más agentes adicionales como se describe en el presente documento. El agente o agentes adicionales se pueden proporcionar en el mismo paquete o en paquetes distintos.

En el presente documento también se describe un kit empaquetado para un paciente para su uso en el tratamiento de la infección por VHC o en la prevención de la infección por VHC, que comprende: una única o una pluralidad de formulaciones farmacéuticas de cada componente farmacéutico; un envase que guarda la(s) formulación(es) farmacéutica(s) durante el almacenamiento y antes de la administración; e instrucciones para llevar a cabo la administración del fármaco de una manera eficaz para tratar o prevenir la infección por VHC.

Por consiguiente, en el presente documento se describen kits para la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y un inhibidor de CYP (y opcionalmente un agente adicional) o sus derivados se preparan de una manera convencional. Generalmente, tal kit comprenderá, por ejemplo, una composición de un compuesto de la invención y opcionalmente el(los) agente(s) adicional(es) en un vehículo farmacéuticamente aceptable (y en uno o en una pluralidad de formulaciones farmacéuticas) e instrucciones escritas para la administración simultánea o secuencial.

Tal kit empaquetado puede contener una o más formas farmacéuticas para la auto administración; un medio de envase, preferentemente sellado, para guardar las formas farmacéuticas durante el almacenamiento y antes del uso; e instrucciones para un paciente para llevar a cabo la administración del fármaco. Las instrucciones generalmente estarán escritas en un folleto, una etiqueta y/o en otros componentes del kit, y la forma o formas farmacéuticas son como se describen en el presente documento. Cada forma farmacéutica se puede guardar individualmente, como en una lámina de un laminado de papel de aluminio-plástico con cada forma farmacéutica aislada de las otras en células o burbujas individuales, o las formas farmacéuticas se pueden guardar en un envase sencillo, como en una botella de plástico. Los presentes kits generalmente incluirán también medios de empaquetamiento de los componentes individuales del kit, es decir, las formas farmacéuticas, los medios de envase y las instrucciones escritas para su uso. Tales medios de empaquetamiento pueden tomar la forma de una caja de cartón o papel, una bolsa de plástico o papel de aluminio, etc.

DEFINICIONES

A continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que de otro modo se limiten en casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo más amplio.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico, mono o policíclico que comprende al menos un anillo aromático, incluyendo, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanillo, idenilo. Un arilo policíclico es un sistema de anillo policíclico que comprende al menos un anillo aromático. Los arilos policíclicos pueden comprender grupos condensados, anillos unidos covalentemente o una combinación de los mismos.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical aromático, mono o policíclico que tiene uno o más átomos de anillo seleccionados entre S, O y N; y los átomos restantes en el anillo son carbono, en el que cualquier N o S contenido dentro del anillo pueden estar opcionalmente oxidados. Heteroarilo incluye, pero sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanillo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo. Un heteroarilo policíclico puede comprender anillos condensados, anillos unidos covalentemente o una combinación de los mismos.

De acuerdo con la invención, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o sin sustituir.

La expresión "arilo bicíclico" o "heteroarilo bicíclico" se refiere a un sistema de anillo que consiste en dos anillos en los que al menos un anillo es aromático; y los dos anillos pueden estar condensados o unidos covalentemente.

5 Las expresiones "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₈", "alquilo C₂-C₄" o "alquilo C₃-C₆", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que contienen entre uno y cuatro, uno y seis, uno y ocho átomos de carbono, o similares, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₈ incluyen, pero sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo y octilo.

10 Las expresiones "alquenilo C₂-C₈", "alquenilo C₂-C₄", "alquenilo C₃-C₄" o "alquenilo C₃-C₆", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen de dos a ocho, o de dos a cuatro átomos de carbono, o similares, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la retirada de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

15 Las expresiones "alquinilo C₂-C₈", "alquinilo C₂-C₄", "alquinilo C₃-C₄" o "alquinilo C₃-C₆", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen de dos a ocho, o de dos a cuatro átomos de carbono, o similares, que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono mediante la retirada de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

20 La expresión "cicloalquilo C₃-C₈" o "cicloalquilo C₅-C₇", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de anillo carbocíclico saturado, monocíclico o policíclico, y los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; y los ejemplos de cicloalquilo C₅-C₇ incluyen, pero sin limitación, ciclohexilo, biciclo [2,2.1] heptilo y similares.

25 La expresión "cicloalquenilo C₃-C₈" o "cicloalquenilo C₅-C₇", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de anillo carbocíclico, monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo. Los ejemplos de cicloalquenilo C₃-C₈ incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares; y los ejemplos de cicloalquenilo C₅-C₇ incluyen, pero sin limitación, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares.

30 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con arilo. Son grupos arilalquilo más preferidos, grupos aril-alquilo C₁-C₆.

35 El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con heteroarilo. Son grupos heteroarilalquilo más preferidos, grupos heteroaril-alquilo C₁-C₆.

40 Se entiende que cualquier resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo descrito en el presente documento puede ser también un grupo alifático o un grupo alicíclico.

45 Un grupo "alifático" es un resto no aromático compuesto de cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y opcionalmente contiene una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Son ejemplos de grupos alifáticos, grupos funcionales, tales como, O, OH, NH, NH₂, C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH₂, S(O)₂NH, S(O)₂NH₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)₂NH, NHS(O)₂NH₂, C(O)NHS(O)₂, C(O)NHS(O)₂NH o C(O)NHS(O)₂NH₂, y similares, grupos que comprende uno o más grupos funcionales, hidrocarburos no aromáticos (opcionalmente sustituidos), y grupos en los que uno o más carbonos de un hidrocarburo no aromático (opcionalmente sustituido) está reemplazado por un grupo funcional. Los átomos de carbono de un grupo alifático pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica y preferiblemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de grupos hidrocarburo alifáticos, como se usa en el presente documento, los grupos alifáticos incluyen expresamente, por ejemplo, alcoxilalquilos, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Los grupos alifáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. Un grupo alifático lineal es un grupo alifático no cíclico. Debe apreciarse que cuando se dice que un grupo alifático o un grupo alifático lineal "contiene" o "incluye" o "comprende" uno o más grupos funcionales especificados, el grupo alifático lineal puede seleccionarse, por ejemplo, entre uno o más de los grupos funcionales especificados o una combinación de los mismos, o un grupo en el que uno o más carbonos de un hidrocarburo no aromático (opcionalmente sustituido) está reemplazado por un grupo funcional especificado. En algunos ejemplos, el grupo alifático puede representarse mediante la fórmula M-Y-M', en el que M y M' están cada uno independientemente ausentes o son un alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido, e Y es un grupo funcional. En algunos ejemplos, Y se selecciona entre el grupo que consiste en C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)N(R¹¹), OC(O)O, OC(O)N(R¹¹), S(O)₂N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)C(O)N(R¹¹), N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹), C(O)N(R¹¹)S(O)₂ o C(O)N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹); en los que R¹¹ es como se ha definido anteriormente. En otro aspecto de la invención, un

grupo alifático lineal ejemplar es un alquilo, alqueno o alquino, cada uno opcionalmente sustituido, que está interrumpido o terminado por un grupo funcional, tal como se describe en el presente documento.

5 El término "alicíclico", como se usa en el presente documento, representa un grupo monovalente obtenido a partir de la retirada de un compuesto de anillo carbocíclico saturado, monocíclico o bicíclico mediante la retirada de un solo átomo de hidrógeno, y los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2,2.1] heptilo y biciclo[2,2.2]octilo. Tales grupos alicíclicos pueden estar adicionalmente sustituidos.

10 Los términos "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" pueden usarse de modo intercambiable y se refieren a un grupo no aromático o un sistema condensado de un grupo bi o tricíclico, donde (i) cada sistema de anillo contiene al menos un heteroátomos seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada sistema de anillo puede ser saturado o insaturado (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, (v) cualquiera de los anillos anteriores puede estar
15 condensado a un anillo aromático, y (vi) los átomos restantes en el anillo son átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, 1,3-dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinilo y tetrahydrofurilo. Tales grupos heterocíclicos pueden estar adicionalmente sustituidos. Los grupos heteroarilo o heterocíclicos pueden estar
20 unidos en C o unidos en N (cuando sea posible).

Se entiende que cualquier resto alquilo, alqueno, alquino, alicíclico, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, alifático o similar, descrito en el presente documento también puede ser un grupo divalente cuando se usa como unión para conectar dos grupos o sustituyentes, que pueden estar en el mismo átomo o en átomos
25 diferentes.

El término "sustituido" se refiere a una sustitución mediante un reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes incluyendo, pero sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxil protegido, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, amino protegido, oxo, tioxo, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₈, -NH-alquino C₂-C₈,
30 -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₈, -O-alquino C₂-C₈, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₈, -C(O)-alquino C₂-C₈, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₈, -CONH-alquino C₂-C₈, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₈, -OCO₂-alquino C₂-C₈, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -CO₂-alquilo C₁-C₁₂, -CO₂-alqueno C₂-C₈, -CO₂-alquino C₂-C₈, CO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₈, -OCONH-alquino C₂-C₈, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)H,
40 -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₈, -NHC(O)-alquino C₂-C₈, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₈, -NHCO₂-alquino C₂-C₈, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₈, -NHC(O)NH-alquino C₂-C₈, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo,
45 NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₈, -NHC(S)NH-alquino C₂-C₈, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₈, -NHC(NH)NH-alquino C₂-C₈, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₈, -NHC(NH)-alquino C₂-C₈, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂,
50 -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₈, -C(NH)NH-alquino C₂-C₈, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₈, -S(O)-alquino C₂-C₈, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₈, -SO₂NH-alquino C₂-C₈, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₈, -NHSO₂-alquino C₂-C₈, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₈, -S-alquino C₂-C₈, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo o metiltio-metilo. Se entenderá los arilos, heteroarilos, alquilos y similares, puede estar sustituido adicionalmente.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

65 El término "hidrógeno" incluye hidrógeno y deuterio. Además, la enumeración de un átomo incluye otros isótopos de dicho átomo, siempre y cuando el compuesto resultante sea farmacéuticamente aceptable.

La expresión "grupo activador de hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que activa un grupo hidroxilo de manera que se alejará durante procedimientos sintéticos, tales como en una reacción de sustitución o eliminación. Los ejemplos de grupo activador de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

5 La expresión "hidroxilo activado", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activador de hidroxilo, como se ha definido anteriormente, incluyendo grupos mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato, por ejemplo.

10 La expresión "grupo protector de hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que protege un grupo hidroxilo frente a reacciones indeseadas durante procedimientos sintéticos. Después de dicho procedimiento o procedimientos sintéticos, el grupo protector de hidroxilo como se describe en el presente documento puede retirarse selectivamente. Los grupos protectores de hidroxilo según se conocen en la técnica se describen generalmente en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4-metoxi-benciloxicarbonilo, *tert*-butoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, alilo, bencilo, trifenil-metil (trilito), metoximetilo, metiltiomethyl, benciloximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, metanosulfonilo, trimetilsililo, trisopropilsililo, y similares.

20 La expresión "hidroxilo protegido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se ha definido anteriormente, que incluye grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo, por ejemplo.

25 La expresión "grupo protector de amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que protege un grupo amino frente a reacciones indeseadas durante procedimientos sintéticos. Después de dicho procedimiento o procedimientos sintéticos, el grupo protector de amino como se describe en el presente documento puede retirarse selectivamente. En T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999) se describen de modo general grupos protectores de amino como se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

30 La expresión "amino protegido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se ha definido anteriormente.

35 La expresión "grupo saliente" significa un grupo funcional o átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleófila. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

40 La expresión "disolvente aprótico", como se usa en el presente documento, se refiere a un disolvente que es relativamente a la actividad de protón, es decir, que no actúa como donador de protones. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidiona, y éteres, tales como éter dietílico, bis-metoximetil éter. Tales compuestos son bien conocidos para los expertos en la materia, y será obvio para los expertos en la materia que pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para condiciones de reacción y compuestos específicos, dependiendo de factores, tales como la solubilidad de los reactivos, reactividad de los reactivos e intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Pueden encontrarse descripciones adicionales de disolventes apróticos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ª ed., editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en las Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

50 La expresión "disolvente prótico" como se usa en el presente documento, se refiere a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tales como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, y similares. Tales disolventes son bien conocidos para los expertos en la materia, y será obvio para los expertos en la materia que pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para condiciones de reacción y compuestos específicos, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, reactividad de los reactivos e intervalos de temperatura preferidos. Pueden encontrarse descripciones adicionales de disolventes apróticos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ª ed., editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en las Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

60 Las combinaciones de sustituyentes y variables concebidas para la presente invención son únicamente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la

65

integridad del compuesto durante un tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente por un método, tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión o recristalización. Como puede apreciarse por el técnico experto, métodos adicionales para sintetizar los compuestos de la Fórmula en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia. Además, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alterno para dar los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas según se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

El término "sujeto" como se usa en el presente documento se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Más preferentemente, el mamífero es un ser humano. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, peces, pájaros y similares.

Los compuestos de esta invención se pueden modificar mediante funcionalidades apropiadas adjuntas para aumentar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica y pueden incluir aquellas que incrementan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), incrementan la disponibilidad oral, incrementan la solubilidad para permitir la administración mediante la inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), o como (D) o (L) para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticos a partir de sus precursores ópticamente activos por los procedimientos descritos anteriormente, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede realizarse en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas que son conocidas para los expertos en la materia. Pueden encontrarse detalles adicionales con respecto a resoluciones en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos, otra insaturación u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z o cis y trans. De forma análoga, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas. Los tautómeros pueden ser cíclicos o acíclicos. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en el presente documento se selecciona únicamente por conveniencia y no está destinada a designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por tanto un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-heteroátomo representado arbitrariamente en el presente documento como *trans* puede ser *cis*, *trans* o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Ciertos compuestos de la presente invención también pueden existir en formas conformacionales estables diferentes que pueden ser separables. La asimetría torsional debido a rotación restringida en torno a un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido a un impedimento estérico o esfuerzo de anillo, puede permitir la separación de conformeros diferentes. La presente invención incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y sean coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de adición no tóxicas que son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentano-propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato,

estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales valerato, y similares. Las sales de metal alcalino o alcalinotérro representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, donde sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilo sulfonato.

Como se usa en el presente documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanico, alquenoico, cicloalcanico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero sin limitación, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

La presente invención también se refiere a solvatos de los compuestos de la invención, por ejemplo, hidratos.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un relleno sólido inerte, semisólido o líquido, diluyente, material de encapsulamiento o formulación auxiliar de cualquier tipo no tóxico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como colorantes; agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorante, aromatizante y agentes odorantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente, por pulverizador para inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o vía un depósito implantado, preferentemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener algunos vehículos, adyuvantes o vehiculizantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes frecuentemente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes odorantes.

Preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o tensioactivos adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear son agua, solución Ringer, solución de USP y de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites estériles, fijados se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijado blando que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene

bacterias, o incorporando agentes de esterilización en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un fármaco, con frecuencia es deseable disminuir el ritmo de absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. Entonces, la tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de un fármaco parenteralmente administrado se logra disolviendo o poniendo en suspensión el fármaco en un vehiculizante de aceite. Las formas de liberación prolongada (*depot*) inyectables se fabrican formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco y polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación de fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o: a) rellenos o cargas tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) tensioactivos tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tampón.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes como la lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, gragea (*dragees*), cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el(los) principio(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y algún conservante o tampón necesario cuando se pueda requerir. También se contempla que la formulación oftálmica, gotas de oído, pomadas de ojos, polvos y soluciones están dentro del alcance de esta invención.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, óxido de talco y zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores además pueden contener propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se pueden fabricar disolviendo o repartiendo el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar o bien proporcionando una membrana controladora de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Para la administración pulmonar, se formula una composición terapéutica de la invención y se administra al paciente en una forma particulada sólida o líquida mediante la administración directa, por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Formas particuladas sólidas o líquidas del compuesto activo preparadas para practicar la presente

invención incluyen partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y laringe tras la inhalación y dentro de los bronquios y alveolos de los pulmones. La administración de los compuestos terapéuticos aerosolizados, particularmente antibióticos aerosolizados, es conocida en la técnica (véase, por ejemplo, Patente U.S. N° 5.767.068 de VanDevanter y col., Patente U.S. N° 5.508.269 de Smith y col., y el documento WO 98/43650 de Montgomery, todos los cuales están incorporados en el presente documento por referencia). En la Patente U.S. N° 6.014.969 también se encuentra una discusión sobre la administración pulmonar de antibióticos, incorporada en el presente documento por referencia.

Actividad Antivírica

Una cantidad o dosis inhibidora de los compuestos de la presente invención puede oscilar desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, alternativamente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg. Cantidades o dosis inhibidoras también variarán dependiendo de la vía de administración, así como la posibilidad de uso conjunto con otros agentes.

Según los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones víricas, afecciones se tratan o previenen en un paciente tal como un ser humano u otro animal administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en tales cantidades y durante tal tiempo como sea necesario para conseguir el resultado deseado.

Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se quiere decir una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da un indicio de o siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto anteriormente descrito puede oscilar desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg. La dosis eficaz también variará dependiendo de la vía de administración, así como la posibilidad de uso conjunto con otros agentes. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención serán decididos por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrados a un ser humano u otro animal en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, desde 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más normalmente desde 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de los mismos para componer la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento según la presente invención comprenden la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg del (de los) compuesto(s) de esta invención por día en dosis únicas o múltiples.

Los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento se pueden, por ejemplo, administrar mediante inyección intravenosamente, intraarterialmente, subdérmicamente, intraperitonealmente, intramuscularmente o subcutáneamente; u oralmente, bucalmente, nasalmente, transmucosamente, tópicamente, en una preparación oftálmica, o mediante inhalación, con una dosis que oscila desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosis entre 1 mg y 1.000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requerimientos del fármaco particular. En el presente documento los métodos contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para conseguir el efecto deseado o indicado. Generalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Tal administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con excipientes o vehículos farmacéuticamente para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Una preparación normal contendrá desde aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % de compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones pueden contener desde aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % de compuesto activo.

Se pueden requerir dosis inferiores o superiores que las anteriormente enumeradas. La dosis y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármaco, la gravedad y trascurso de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, afección o síntomas, y el juicio del médico a cargo.

Tras el mejoramiento de una afección del paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un

compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, se pueden reducir la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, a un nivel al cual se mantiene la afección mejorada cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo sobre la base de cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de la Fórmula descrita en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente 1 y 100 %, y más preferentemente entre aproximadamente 5 y 95 % de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, a partir de los compuestos de esta invención. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica única, mezclada junto con los compuestos de esta invención en una composición sencilla.

Los dichos "agentes terapéuticos o profilácticos adicionales" incluyen, pero no se limitan a, terapias inmunes (por ejemplo, interferón), vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides o NSAIDs, broncodilatadores tales como agonistas beta-2 adrenérgicos y xantinas (por ejemplo, teofilina), agentes mucolíticos, antimuscarínicos, antileucotrienos, inhibidores de la adhesión celular (por ejemplo, antagonistas de ICAM), antioxidantes (por ejemplo, N-acetilcisteína), agonistas de citoquina, antagonistas de citoquina, surfactantes pulmonares y/o agentes antimicrobianos y antivíricos (por ejemplo, ribavirina y amantidina). Las composiciones según la invención también se pueden usar en combinación con terapia de sustitución de gen.

Terapia de combinación y alternación para VHC

Se ha reconocido que las variantes resistentes a fármaco de VHC pueden emerger después de tratamiento prolongado con un agente antivírico. La resistencia a fármaco generalmente se da por mutación de un gen que codifica una proteína tal como una enzima usada en la replicación vírica, y generalmente en el caso de VHC, ARN polimerasa, proteasa o helicasa.

Recientemente, se ha demostrado que la eficacia de un fármaco frente a una infección vírica, tal como VIH, se puede prolongar, aumentar o restaurar administrando el fármaco en combinación o alternación con un segundo, quizás tercer, compuesto antivírico que induce una mutación diferente de la causada por el fármaco principal. Alternativamente, los compuestos farmacocinéticos, la biodistribución, u otro parámetro del fármaco se pueden alterar mediante tal terapia de combinación o alternación. En general, la terapia de combinación es generalmente preferida sobre la terapia de alternación porque induce estrés simultáneo múltiple sobre el virus.

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar en combinación o alternación con el agente antivírico. Agentes antivíricos como ejemplo incluyen ribavirina, interferón, interleuquina o una prodroga estabilizada de cualquiera de ellos. Más claramente descrito, el compuesto se puede administrar en combinación o alternación con cualquiera de los fármacos anti-VHC enumerados en la Tabla 21 de a continuación.

Tabla 21

Tabla de compuestos anti-hepatitis C en el desarrollo clínico actual		
Nombre del fármaco	Categoría del fármaco	Compañía farmacéutica
PEGASYS interferón alfa-2a pegilado	Interferón de larga actuación	Roche
INFERGEN interferón alfacon-1	Interferón de larga actuación	InterMune
OMNIFERON interferón natural	Interferón de larga actuación	Viragen
ALBUFERON	Interferón de larga actuación	Human Genome Sciences
REBIF interferón beta-1a	Interferón	Ares-Serono
Omega Interferón	Interferón	BioMedicine
Interferón alfa oral	Interferón oral	Amarillo Biosciences
Interferón gamma-1b	Antifibrótico	InterMune
IP-501	Antifibrótico	InterMune
Merimebodib VX-497	Inhibidor de IMPDH (inosina monofosfato deshidrogenasa)	Vertex
AMANTADINE (Symmetrel)	Amplio agente antivírico	Endo Labs Solvay
IDN-6556	Regulación de apoptosis	Idun Pharma
XTL-002	Anticuerpo monoclonal	XTL
HCV/MF59	Vacuna	Chiron
CIVACIR	Vacuna terapéutica de anticuerpo policlonal	NABI Innogenetics
VIRAMIDINE	Análogo nucleósido	ICN
ZADAXIN (timosina alfa-1)	Inmunomodulador	Sci Clone
CEPLENE (histamina)	Inmunomodulador	Maxim

Tabla de compuestos anti-hepatitis C en el desarrollo clínico actual		
Nombre del fármaco	Categoría del fármaco	Compañía farmacéutica
VX 950/LY 570310	Inhibidor de proteasa	Vertex/Eli Lilly
ISIS 14803	Antisentido	Isis Pharmaceutical/Elan
IDN-6556	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals
JTK 003	Inhibidor de polimerasa	AKROS Pharma
Tarvacin	Terapia anti-fosfolípido	Peregrine
HVC-796	Inhibidor de polimerasa	ViroPharma/Wyeth
CH-6	Inhibidor de proteasa	Schering
ANA971	Isatoribina	ANADYS
ANA245	Isatoribina	ANADYS
CPG 10101 (Actilon)	Inmunomodulador	Coley
Rituximab (Rituxam)	Anticuerpo monoclonal Anti-CD20	Genetech/IDEC
NM283 (Valopicitabina)	Inhibidor de polimerasa	Idenix Pharmaceuticals
HepX™-C	Anticuerpo monoclonal	XTL
IC41	Vacuna terapéutica	Intercell
Interferón Medusa	Interferón de larga actuación	Flamel Technology
E-1	Vacuna terapéutica	Innogenetics
Multiferon	Interferón de larga actuación	Viragen
BILN 2061	Inhibidor de proteasa	Boehringer-Ingelheim
TMC435350	Inhibidor de proteasa	Tibotec/Medivir
Telaprevir (VX-950)	Inhibidor de proteasa	Vertex
Boceprevir (SCH 503034)	Inhibidor de proteasa	Schering-Plough
ACH-1625	Inhibidor de proteasa	Achillion
ABT-450	Inhibidor de proteasa	Abbott/Enanta
BI-201335	Inhibidor de proteasa	Boehringer-Ingelheim
PHX-1766	Inhibidor de proteasa	Phenomix
VX-500	Inhibidor de proteasa	Vertex
MK-7009	Inhibidor de proteasa	Merck
R7227 (ITMN-191)	Inhibidor de proteasa	InterMune
Narlaprevir (SCH 900518)	Inhibidor de proteasa	Schering/Merck
Alinia (nitazoxanida)	A determinar	Romark
ABT-072	Inhibidor de polimerasa	Abbott
ABT-333	Inhibidor de polimerasa	Abbott
Filibuvir (PF-00868554)	Inhibidor de polimerasa	Pfizer
VCH-916	Inhibidor de polimerasa	Vertex
R7128 (PSI6130)	Inhibidor de polimerasa	Roche/Pharmasset
IDX184	Inhibidor de polimerasa	Idenix
R1626	Inhibidor de polimerasa	Roche
MK-3281	Inhibidor de polimerasa	Merck
PSI-7851	Inhibidor de polimerasa	Pharmasset
ANA598	Inhibidor de polimerasa	Anadys Pharmaceuticals
BI-207127	Inhibidor de polimerasa	Boehringer-Ingelheim
GS-9190	Inhibidor de polimerasa	Gilead
VCH-759	Inhibidor de polimerasa	Vertex
Clemizol	Inhibidor de NS4B	Eiger Biopharmaceuticals
A-832	Inhibidor de NS5A	Arrow Therapeutics
BMS-790052	Inhibidor de NS5A	Bristol-Myers-Squibb
ITX5061	Inhibidor de entrada	iTherx
GS-9450	Inhibidor de caspasa	Gilead
ANA773	Agonista de TLR	Anadys
CYT107	Inmunomodulador	Cytheris
SPC3649 (LNA-antimiR™-122)	MicroARN	Santaris Pharma
Debio 025	Inhibidor de ciclofilina	Debiopharm
SCY-635	Inhibidor de ciclofilina	Scynexis

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento están de acuerdo con el significado comúnmente conocido por el experto en la técnica. Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patentes publicadas y otras referencias mencionadas en el presente documento están incorporadas por la presente por referencia en su totalidad.

5

ABREVIATURAS

Las abreviaturas que pueden usarse en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son: Ac para acetilo; AcOH para ácido acético; AIBN para azobisisobutironitrilo; BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Boc₂O para dicarbonato de di-*terc*-butilo; Boc para *t*-butoxicarbonilo; Bpoc para 1-metil-1-(4-bifenilil)etilcarbonilo; BtOH para 1-hidroxi-benzotriazol; Bz para benzoilo; Bn para bencilo; BocNH₂ para *N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo; *t*-BuOK para *terc*-butóxido potásico; Bu₃SnH para hidruro de tributilestaño; BOP para Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio; Salmuera para solución de cloruro sódico en agua; Cbz para carbobenciloxi; CDI para carbonildiimidazol; CH₂Cl₂ para diclorometano; CH₃ para metilo; CH₃CN para acetonitrilo; Cs₂CO₃ para carbonato de cesio; CuCl para cloruro de cobre (I); CuI para yoduro de cobre (I); dba para dibencilideno acetona; dppb para difenilfosfino butano; DBU para 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DCC para *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida; DEAD para azodicarboxilato de dietilo; DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo; DIBAL-H para hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA o (i-Pr)₂EtN para *N,N*-diisopropiletilamina; peryodinano de Dess-Martin para 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; DME para 1,2-dimetoxi-etano; DMF para *N,N*-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; DMT para di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo o dimetoxitritilo; DPPA para difenilfosforilazida; EDC para *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; Et₂O para éter dietílico; Fmoc para 9-fluorenilmetoxicarbonilo; catalizador de Grubbs-1 para bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HCl para cloruro de hidrógeno; HOBT para 1-hidroxibenzotriazol; K₂CO₃ para carbonato potásico; *n*-BuLi para *n*-butillitio; *i*-BuLi para *i*-butillitio; *t*-BuLi para *t*-butillitio; PhLi para fenil litio; LDA para diisopropilamida de litio; LiTMP para 2,2,6,6-tetrametilpiperidinato de litio; MeOH para metanol; Mg para magnesio; MOM para metoximetilo; Ms para mesilo o -SO₂-CH₃; Ms₂O para anhídrido metanosulfónico o mesil-anhídrido; NaBH₄ para borohidruro sódico; NaBH₃CN para cianoborohidruro sódico; NaN(TMS)₂ para bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaCl para cloruro sódico; NaH para hidruro sódico; NaHCO₃ para bicarbonato sódico o hidrogenocarbonato sódico; Na₂CO₃ carbonato sódico; NaOH para hidróxido sódico; Na₂SO₄ para sulfato sódico; NaHSO₃ para bisulfito sódico o hidrógeno sulfito sódico; Na₂S₂O₃ para tiosulfato sódico; NH₂NH₂ para hidrazina; NH₄HCO₃ para amonio bicarbonato; NH₄Cl para cloruro de amonio; NMMO para *N*-óxido de *N*-metilmorfolina; NaIO₄ para peryodato sódico; Ni para níquel; OH para hidroxilo; OsO₄ para tetraóxido de osmio; Pd para paladio; Ph para fenilo; PMB para *p*-metoxibencilo; POPd para diclorobis(di-*terc*-butilfosfinito-KP)paladato de dihidrógeno (II); Pd₂(dba)₃ para tris(dibencilideno-acetona) dipaladio (0); Pd(PPh₃)₄ para tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0); PdCl₂(PPh₃)₂ para trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II); Pt para platino; Rh para rodio; *ta* para temperatura ambiente; Ru para rutenio; SEM para (trimetilsilil)etoximetilo; TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio; TBS para dimetilsililo de *terc*-butilo; TEA o Et₃N para trietilamina; Teoc para 2-trimetilsilil-etoxi-carbonilo; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; TMEDA para *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina; TPP o PPh₃ para trifenil-fosfina; Troc para 2,2,2-tricloroetilcarbonilo; Ts para tosilo o -SO₂-C₆H₄CH₃; Ts₂O para anhídrido toilsulfónico o tosil-anhídrido; TsOH para ácido *p*-tolilsulfónico; TMS para trimetilsililo; o TMSCl para cloruro de trimetilsililo.

MÉTODOS SINTÉTICOS

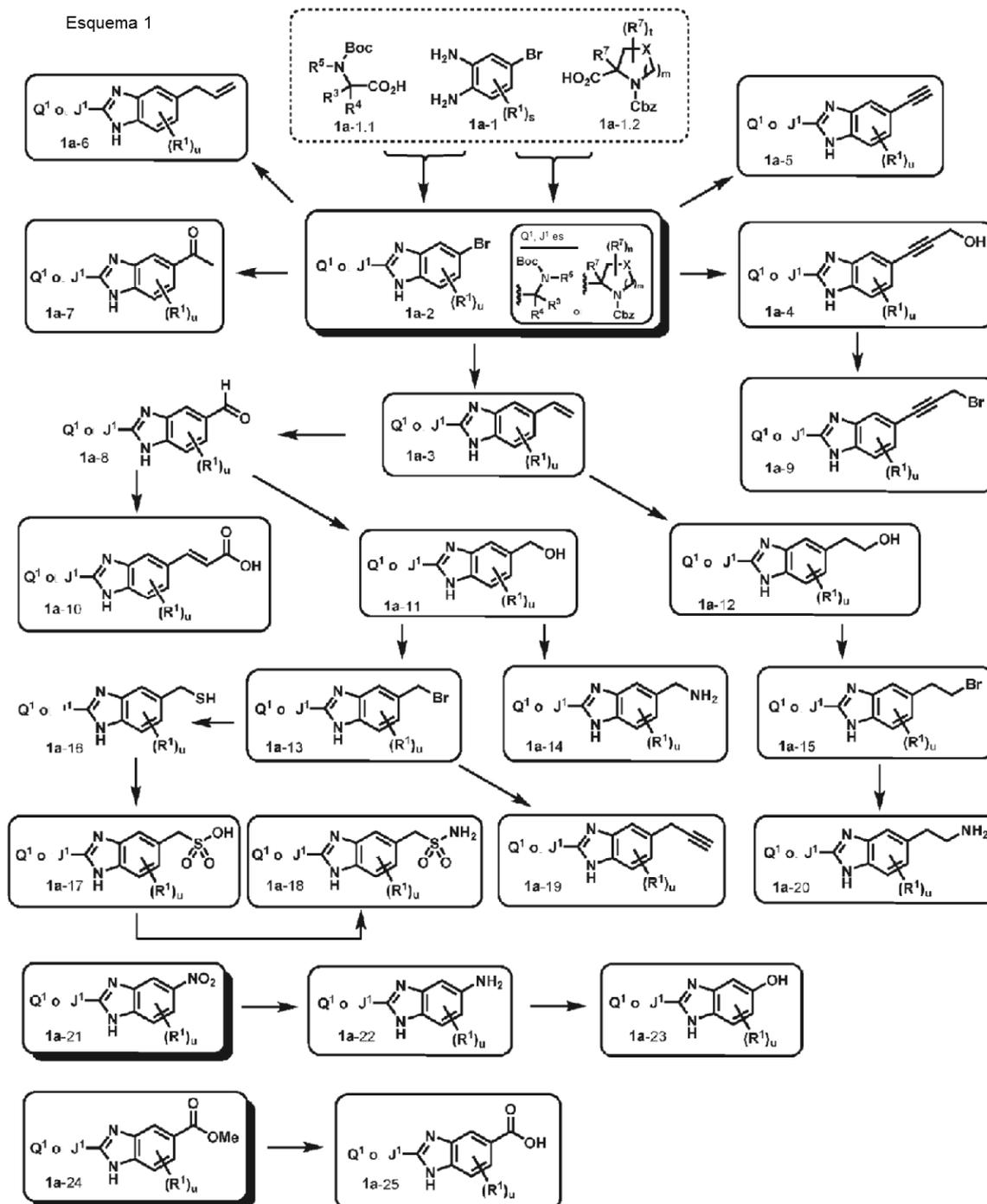
Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor junto con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención. Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o prepararse por métodos bibliográficos bien establecidos conocidos para los expertos en la materia. Será evidente para un experto en la materia que los compuestos definidos anteriormente pueden sintetizarse mediante la sustitución de los reactivos y agentes adecuados en las síntesis que se muestran a continuación. También será evidente para un experto en la materia que las etapas de protección selectiva y desprotección, así como el orden en las etapas en sí mismo, pueden realizarse en un orden cambiante, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis posteriores. Las variables son como se han definido anteriormente a menos que se indique otra cosa posteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante varias rutas sintéticas diferentes a partir de una diversidad de heteroarilo condensado de 5/6 miembros, heteroarilo de 5 miembros e intermedios relacionados. Una retrosíntesis de esos compuestos del título incluye la formación directa de un heteroarilo condensado de 5/6 miembros adecuadamente unido con un heteroarilo condensado de 5/6 miembros o estructura de núcleo de heteroarilo de 5 miembros seguido de unión de un grupo R⁶ adecuado, más algunas manipulaciones de grupo funcional entre y/o después de. Diversos intermedios de heteroarilo condensado de 5/6 miembros o heteroarilo de 5 miembros son conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo véanse los volúmenes enciclopédicos editados por A. R. Katritzky, et al, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" 1984; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" 1996; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry III" 2008.

Una síntesis general y una elaboración adicional de algunos intermedios de benzoimidazol relacionados se resumen en el Esquema 1.

La síntesis parte de la construcción de un benzoimidazol 1a-2 opcionalmente sustituido, que puede obtenerse mediante condensación de un aminoácido o su derivado 1a-1,1 o 1a-1,2 y una *o*-fenilenodiamina 1a-1 en las condiciones conocidas para los expertos en la materia. El cierre del anillo de benzoimidazol puede realizarse mediante en un solo recipiente con calentamiento, opcionalmente en presencia de un ácido y/o con un reactivo de deshidratación, tal como ácido polifosfórico; o en dos etapas: 1) formación de amida entre diamina 1a-1 y aminoácido

5 1a-1,1 o 1a-1,2 en presencia de un reactivo de condensación, tal como EDC HCl, DCC o similares; o a través de un enfoque de anhídrido mixto haciendo reaccionar un ácido 1a-1,1 o 1a-1,2 con un cloroformiato, tal como cloroformiato de metilo, cloroformiato de isobutilo, o similares, en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, DMAP, *N*-metilmorfolina o similares, seguido de tratamiento del anhídrido mixto con diamina 1a-1; y 2) el cierre de anillo heterocíclico en presencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido sulfúrico o similar, o un reactivo de deshidratación, tal como HATU o similar, opcionalmente con calentamiento.



10 Opcionalmente, el grupo NH en el anillo de benzoimidazol recién formado de 1a-2 puede protegerse con un grupo protector de amino, tal como SEM (es decir SEM-Cl, NaH), Boc, Cbz, Teoc, Troc o similares. El benzoimidazol protegido 1a-2 puede someterse a intercambio de litio-halógeno con diversos (*n*-, *s*- o *t*-) butilitio y el litio resultante puede atraparse con un nucleófilo, es decir un haluro, tal como diversos haluros de alilo para dar el 1a-6 aliado como un intermedio clave. Como alternativa, 1a-6 puede obtenerse a partir de las condiciones de reacción Stille conocidas para los expertos en la materia (véanse las reseñas: A. Anastasia, et al, Handbook of Organopalladium Chemistry for
 15 Organic Synthesis 2002, 1, 311; F. Bellina, et al, Synthesis 2004, 2419; M. G. Organ, et al, Synthesis 2008, 2776; A. T.

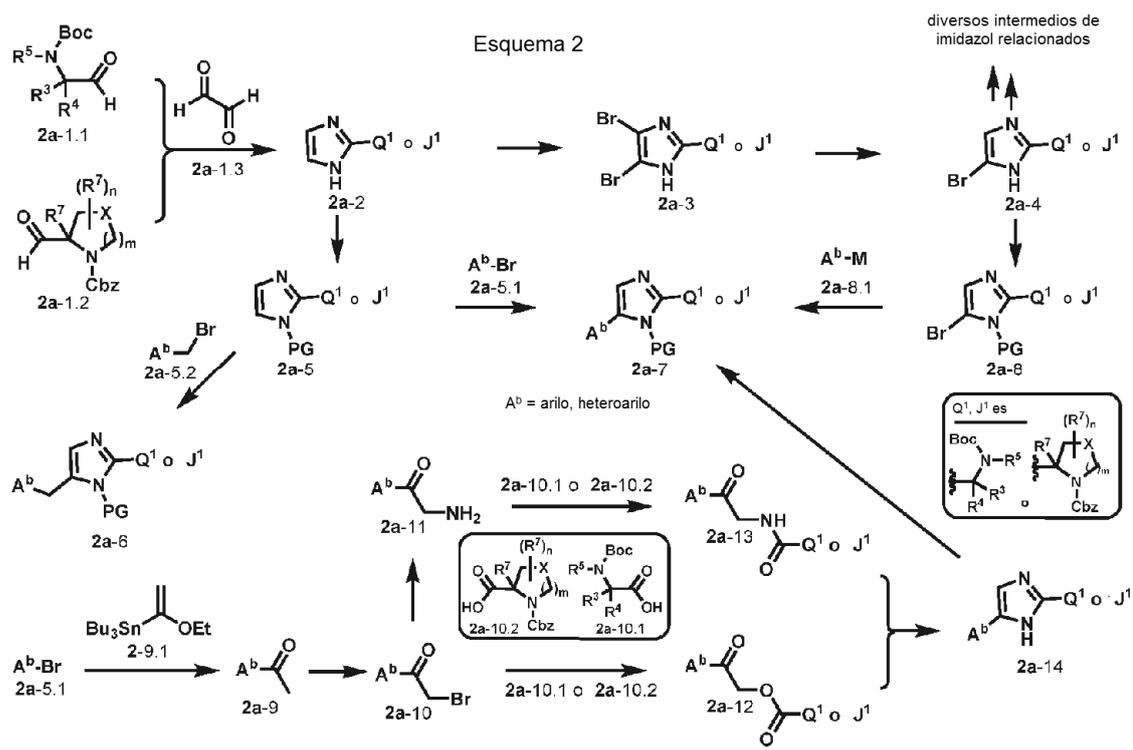
Lindhardt, et al, Chem. - A European J. 2008, 14, 8756; E. A. B. Kantchev, et al, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2768; V. Farina, et al, Advances en Metal-Organic Chem. 1996, 5, 1), usando un alilestanano, tal como alitributilestanano como el donador de alilo. De forma análoga, unos intermedios clave de vinilo 1a-3 pueden prepararse mediante reacción de Stille a partir del bromuro 1a-2 con tributilvinilestanano. También, el acoplamiento de Sonogashira entre el bromuro 1a-2 y propargil alcohol o trimetilsililacetileno puede generar el propargil alcohol 1a-4 o el alquino 1a-5 después de la retirada de TMS. La bromación adicional del intermedio 1a-4 puede formar el bromuro de propargilo 1a-9. Además, el bromuro de benzoimidazol 1a-2 puede convertirse en la metil cetona 1a-7 mediante acoplamiento con tributil(1-etoxivinil)estaño en condiciones de acoplamiento de Stille, seguido de hidrólisis ácida.

5 La elaboración adicional de los intermedios de benzoimidazol parte del intermedio de vinilo 1a-3, que puede transformarse en el aldehído 1a-8 a través de escisión por ozonólisis o en el alcohol 1a-12 por una secuencia de hidroboración-oxidación. El alcohol 1a-12 puede convertirse en el bromuro 1a-15 mediante el procedimiento de bromación bien conocido, que puede funcionalizarse adicionalmente para dar la amina 1a-20 a través de sustitución de azida, seguido de reducción. Después, el aldehído 1a-8 puede reducirse para dar el alcohol 1a-11, o puede convertirse en el ácido α,β -insaturado 1a-10 a través de una reacción de homologación de Horner-Wadsworth-Emmons, seguido de saponification. El alcohol 1a-11 puede convertirse de un modo similar en el intermedio de amina correspondiente 1a-14 y el intermedio de bromuro 1a-13 como se ha descrito previamente. El bromuro 1a-13 puede homologarse al intermedio de alquino 1a-19 con un acetiluro de metal. Además, el bromuro 1a-13 también puede transformarse en el tiol 1a-16 a través de sustitución nucleófila, que puede oxidarse adicionalmente para dar el ácido sulfónico 1a-17. Después, la sulfonamida 1a-18 puede obtenerse a partir de 1a-17 a través del proceso de activación de cloruro de sulfonilo.

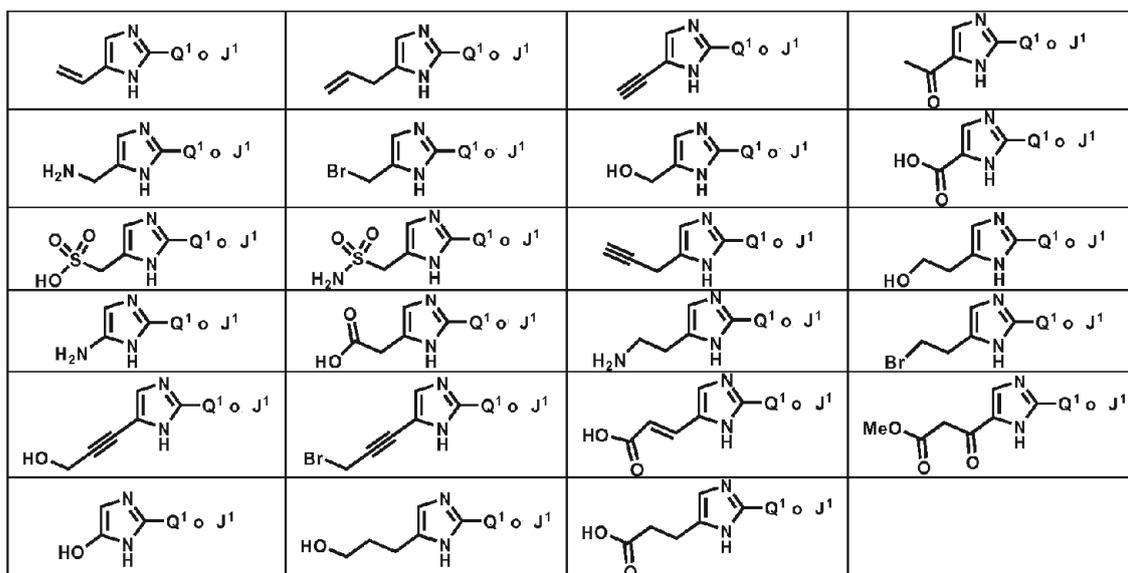
25 Los compuestos de la presente invención también pueden obtenerse a partir del nitrobenzoimidazol 1a-21, que puede prepararse a partir del 4-nitro-1,2-diaminobenceno correspondiente usando los procedimientos similares descritos anteriormente. El intermedio 1a-21 puede convertirse en la amina 1a-22 a través de reducción de NO_2 (es decir H_2 , Pd catalítico). La diazotización de la amina 1a-22 con un nitrito, tal como nitrito sódico, nitrito de isobutilo, o similares, en un ácido acuoso, tal como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similar, opcionalmente en presencia de cobre o una sal de cobre, puede proporcionar el hidroxil 1a-23.

30 Análogamente, el carboxilato de benzoimidazol 1a-24, que puede prepararse a partir del 4-metil-1,2- diaminobenzoato correspondiente usando los procedimientos descritos anteriormente, puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico 1a-25 correspondiente.

35 Debe indicarse que opcionalmente el grupo NH de todos los intermedios relacionados de benzoimidazol enumerados anteriormente puede protegerse con un grupo protector de amino, tal como SEM (es decir SEM-Cl, NaH), Boc, Cbz, Teoc, Troc o similares.



Una síntesis típica de intermedios de imidazol relacionados es análoga a la de los intermedios de benzoimidazol. Como se muestra en el Esquema 2, el bromo-imidazol 2a-4 puede sintetizarse en una secuencia de tres etapas: 1) condensación entre el aldehído derivado de aminoácido 2a-1,1 o 2a-1,2 y el glioxal 2a-1,3 en presencia de amoníaco metanólico para generar el imidazol 2a-2; 2) bromación de 2a-2 con una cantidad en exceso de reactivo de bromación, tal como 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona, NBS, etc. para proporcionar el dibromuro 2a-3; 3) reducción selectiva del dibromuro 2a-3 mediante calentamiento en Na₂SO₃ ac. o NaHSO₃ ac. Después, 2a-4 puede servirse como un intermedio universal elaborable adicionalmente para dar muchos otros derivados de imidazol usando la química descrita en el Esquema 1, algunos de los cuales se enumeran en la siguiente tabla.



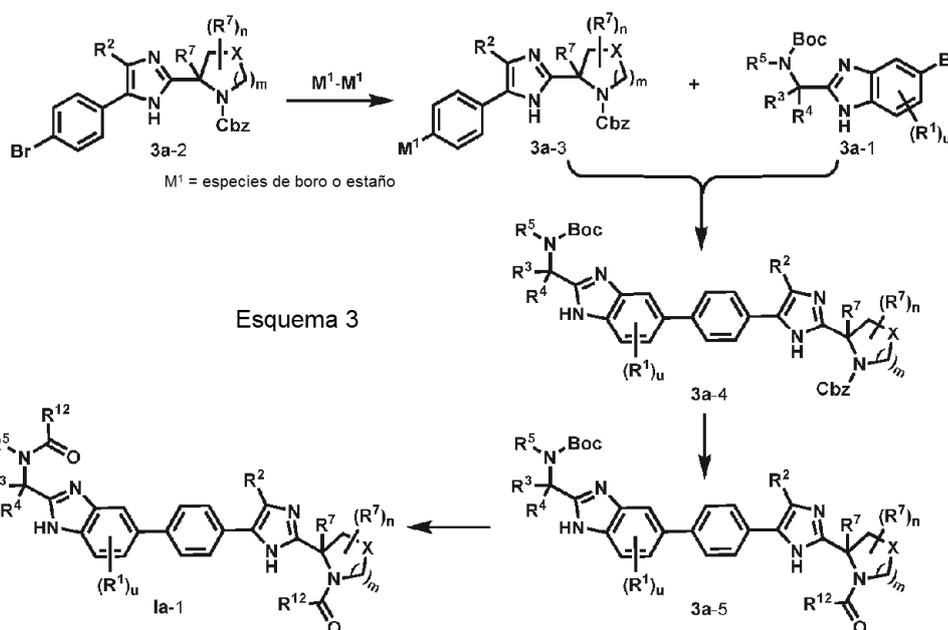
Opcionalmente, el grupo NH intermedios de imidazol relacionados enumerados anteriormente puede protegerse con un grupo protector de amino (mostrado en el Esquema 2 como PG), tales como SEM (es decir SEM-Cl, NaH), Boc, Cbz, Teoc, Troc o similares. El imidazol protegido 2a-5 puede desprotonarse con una base fuerte, tal como LDA, BuLi, etc para generar un anión de carbono, que puede someterse a sustitución nucleófila con un haluro activado, tal como 2a-5,2 para proporcionar el imidazol sustituido con arilo o heteroarilo 2a-6 o acoplarse con un haluro de arilo o heteroarilo 2a-5,1 en presencia de una sal de transición adecuada para generar el heteroarilo bicíclico 2a-7. De forma análoga, el bromo imidazol protegido 2a-8 puede someterse a intercambio de litio-halógeno con diversos (*n*-, *s*- o *t*-) butillitio, el litio resultante puede someterse a reacciones similares para proporcionar 2a-6 y 2a-7. También, cuando 2a-8 se trata con arilo o heteroarilo metalado 2a-8,1, en el que M en cada caso es independientemente una especie de boro, estaño, silicio, cinc, circonio o cobre, en condiciones de Suzuki o Stille para los expertos en la técnica (véanse las reseñas: A. Suzuki, Pure Applied Chem. 1991,63, 419; A. Suzuki, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis 2002, 1,249; A. Anastasia, et al, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis 2002, 1, 311; F. Bellina, et al, Syntheses 2004, 2419; M. G. Organ, et al, Synthesis 2008, 2776; A. T. Lindhardt, et al, Chem. - A European J. 2008, 14, 8756; E. A. B. Kantchev, et al, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2768; V. Farina, et al, Advances in Metal-Organic Chem. 1996, 5, 1), para proporcionar el producto de acoplamiento 2a-7. Además de esta estrategia de acoplamiento directo, el bromuro de arilo o heteroarilo 2a-5,1 puede convertirse en la metil cetona 2a-9 en condiciones de acoplamiento de Stille con tributil(1-etoxivinil)estaño 2a-9,1. 2a-9 puede bromarse en condiciones conocidas para los expertos en la materia para proporcionar el bromuro 2a-10, que puede convertirse en la amina correspondiente 2a-11, o acoplarse con el aminoácido protegido 2a-10,1 o 2a-10,2 en presencia de una base, tal como Et₃N y DIPEA para proporcionar el cetoéster 2a-12. De forma análoga, la amina 2a-11 puede convertirse en la ceto-amida correspondiente 2a-13 mediante condensación con el aminoácido adecuado en condiciones de formación de amida convencionales. 2a-12 y 2a-13 pueden transformarse en el intermedio clave 2a-14 mediante calentamiento con (NH₄)OAc en condiciones térmicas o de microondas.

Con una diversidad de benzoimidazoles e imidazoles adecuadamente sustituidos en la mano, tales como aquellos enumerados en el Esquema 1, el Esquema 2 y la tabla anterior, los compuestos de la presente invención pueden prepararse a través de diversas estrategias de acoplamiento o una combinación de estrategias para conectar dos fragmentos, opcionalmente con un grupo enlazados cíclico o acíclico adecuado o formación de un grupo enlazador cíclico o acíclico. La estrategia mencionada incluye, pero sin limitación, acoplamiento de Stille, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Sonogashira, acoplamiento de Heck, amidación de Buchwald, aminación de Buchwald, acoplamiento de amida, formación de enlace de éster, eterificación de William, eterificación de Buchwald, alquilación, reacción pericíclica con diferentes variaciones, o similares.

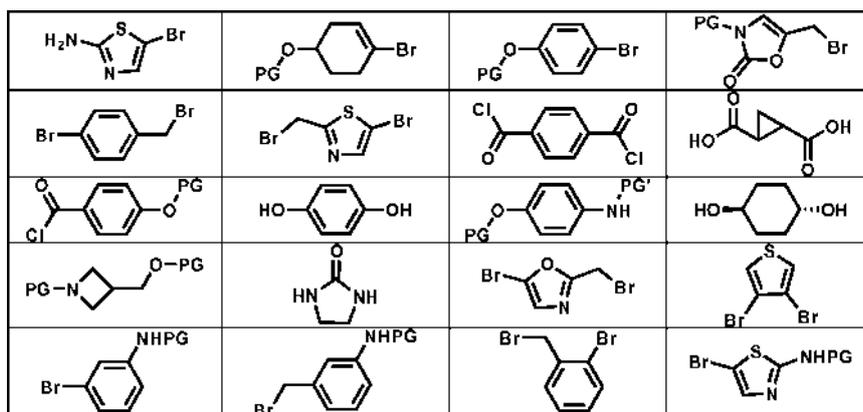
Un ejemplo de las estrategias que pueden usarse para preparar los compuestos de la presente invención se muestra en el Esquema 3, en el que R² es independientemente R¹. Ambos bromuros 3a-1 y 3a-2 pueden prepararse usando los

procedimientos descritos en el Esquema 1 y el Esquema 2. El bromuro 3a-2 puede convertirse en el arilo metalado correspondiente 3a-3 en condiciones de Suzuki o Stille, que puede acoplarse adicionalmente con bromuro de benzimidazol 2a-1 en condiciones similares para generar un núcleo estructural 3a-4.

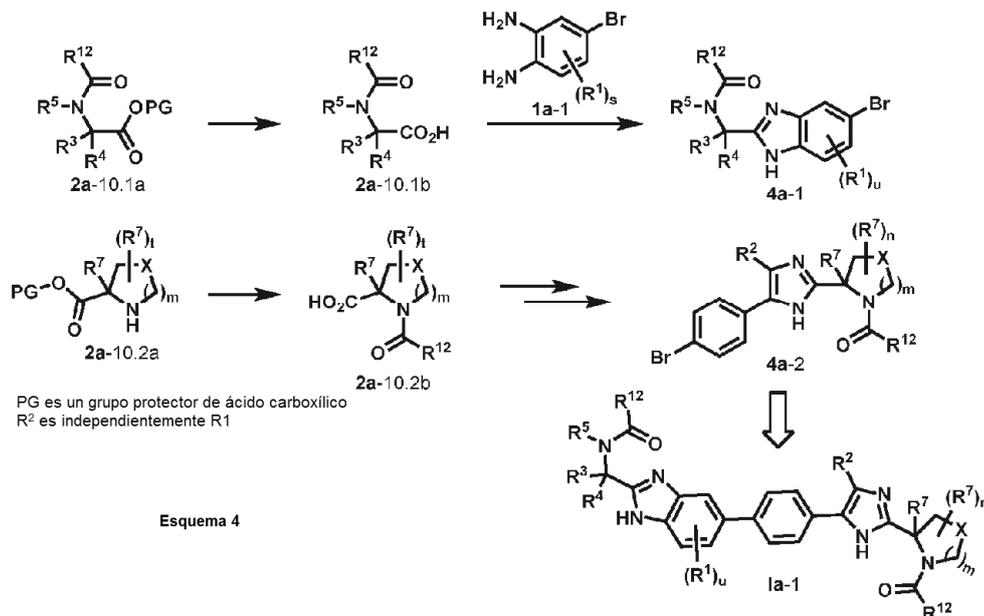
5 Los compuestos 3a-4 pueden después servir como un intermedio común para derivatizaciones adicionales para dar 3a-5 en dos etapas: 1) la mono-desprotección del resto de amina cíclico o lineal puede completarse, por ejemplo, mediante tratamiento en condiciones hidrogenolíticas con catálisis de Pd en presencia de una base, tal como carbonato potásico para retirar el grupo protector Cbz; y 2) la funcionalidad de amina liberada puede acilarse con un ácido carboxílico en condiciones de acilación convencionales, por ejemplo un reactivo de acoplamiento, tal como HATU junto con una base orgánica, tal como DIPEA puede usarse a este respecto; como alternativa, la amina liberada puede hacerse reaccionar con un isocianato, cloruro de carbamoilo o cloroformiato para proporcionar una urea o carbamato. Diversos ácidos carboxílicos incluyendo aminoácidos en forma racémica u óptica están disponibles en el mercado, y/o pueden sintetizarse en una forma racémica u óptica, véanse las referencias citadas en reseñas por D. Seebach, et al, Synthesis 2009, 1; C. Catiuela y M. D. Diaz-de-Villegas, Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 569; 2000, 11,645; y 1998, 9, 3517; y los ejemplos experimentales recopilados en la solicitud de patente WO 2008/021927A2 de C. Bachand, et al, de BMS, que se incorpora en el presente documento como referencia. 3a-5 puede desprotegerse adicionalmente en condiciones hidrolíticas en presencia de un ácido, tal como TFA o cloruro de hidrógeno para retirar el grupo protector Boc y la funcionalidad de amina liberada puede derivatizarse adicionalmente para dar los compuestos del título Ia-1 usando las condiciones descritas anteriormente.



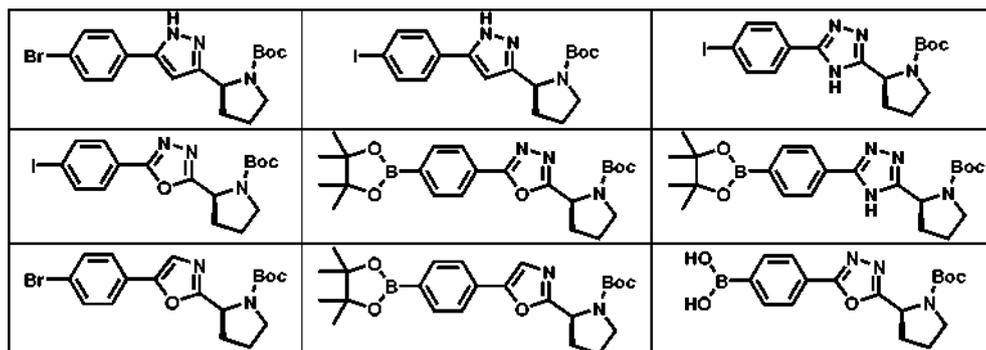
25 Otros ejemplos de algunos de los grupos enlazadores que pueden usarse para construir los compuestos del título de la presente invención se recopilan en la siguiente tabla, en la que PG y PG' en cada caso son cada uno independientemente grupos protectores de amino o alcohol, tales como Boc, Cbz, Troc, Teoc, PMB, TMS etc. Estos grupos enlazadores están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse en varias etapas a través de estrategias de que son conocidas para los expertos en la materia.



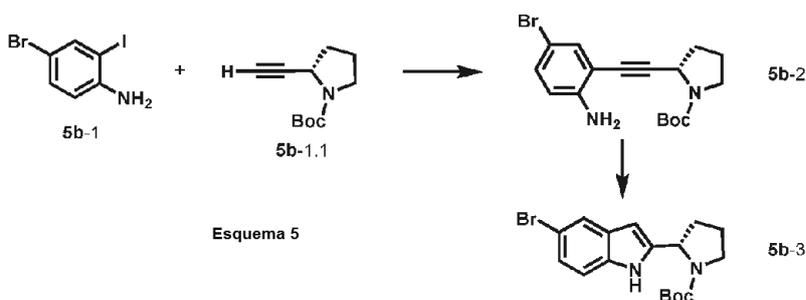
5 Como alternativa, como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de la presente invención (por ejemplo Ia-1) también pueden obtenerse a partir de los bromobenzimidazoles 4a-1 e imidazol 4a-2 usando los procedimientos descritos previamente. Los intermedios 4a-1 y 4a-2 tienen los grupos de acilo deseados ya instalados como se ve en los derivados de aminoácido 2a-10, 1b y 2a-10, 2b, que pueden prepararse a partir de aminoácidos protegidos 2a-10, 1a y 2a-10, 2a a través de las secuencias mostradas en el Esquema 1 y 2.



10 Los compuestos de la presente invención que contienen benzimidazol unido con otro heteroarilo de cinco miembros distinto de imidazol pueden prepararse usando procedimientos similares descritos anteriormente en los Esquemas 1-4. Por ejemplo, algunos intermedios que contienen un heteroarilo de cinco miembros deseado, adecuadamente sustituido se han publicado en el documento US 2008/0311075A1 por C. Bachand, et al de BMS, que se incorpora por
15 referencia. Estos intermedios se recopilan en la siguiente tabla.

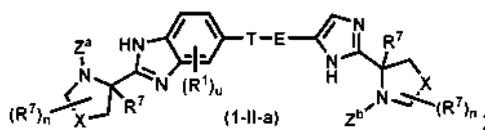


La síntesis de los compuestos de la presente invención implica intermedios de heteroarilo condensado de 5/6 miembros distintos de benzoimidazoles, diversos heteroarilos condensados de 5/6 miembros se conocen en la bibliografía. Por ejemplo, puede ser posible preparar diversos intermedios de 3H-imidazo[4,5-b]piridina siguiendo procedimientos similares descritos en el Esquema 1 reemplazando 4-bromo-1,2-diaminobenceno 1a-1 por 5-bromo-2,3-diaminopiridina como material de partida. La síntesis de otros intermedios de heteroarilo condensado de 5/6 miembros depende de las características químicas de cada estructura. Por ejemplo, una síntesis típica de un intermedio de indol se ilustra en el Esquema 5. La bromoiodoanilina 5b-1 disponible en el mercado puede acoplarse al acetileno 5b-1.1 disponible en el mercado en condiciones de Sonogashira para dar el fenilacetileno 5b-2. El último puede ciclarse para dar el indol 5b-3 en condiciones de calentamiento o microondas en presencia de un catalizador de cobre.



En un aspecto, la invención es un proceso de fabricación de un compuesto de Fórmula (1-I) que comprende las etapas de:

i) Preparar un compuesto de Fórmula (1-II-a):

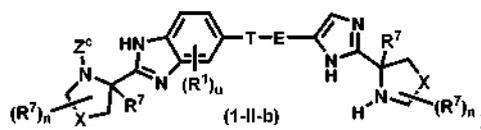


mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición; en la que:

E es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; T, X, n, u, R¹ y R⁷ son como se definen en la reivindicación 1;

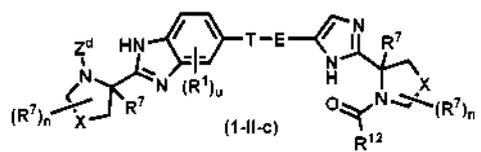
Z^a y Z^b son cada uno independientemente un grupo protector de amino o -C(O)-R¹²; R¹² es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O(alquilo C₁-C₄);

ii) Cuando Z^a o Z^b es un grupo protector de amino, desproteger total o selectivamente un compuesto de Fórmula (1-II-a) para dar la amina correspondiente de Fórmula (1-II-b):



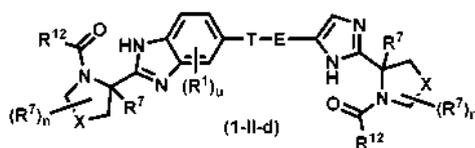
en la que Z^c es hidrógeno, un grupo protector de amino o -C(O)-R¹²;

iii) Proteger el grupo amino liberado de un compuesto de Fórmula (1-II-b) con LG-C(O)-R¹², en la que LG es un grupo saliente; para dar el compuesto de Fórmula (1-II-c):



en la que Z^d es un grupo protector de amino -C(O)-R¹²; y

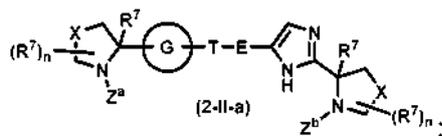
iv) Repetir la secuencia de reacción de desprotección de protección (etapa ii-iii) para dar el compuesto de Fórmula (1-II-d):



En otro aspecto, la invención es un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (2-1) que comprende las etapas de:

5

i. Preparar un compuesto de Fórmula (2-II-a):



10

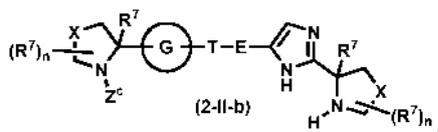
mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición; en la que:

E, G, T, X, n, u, v, R¹ y R⁷ son como se definen en la reivindicación 22;

Z^a y Z^b son cada uno independientemente un grupo protector de amino o -C(O)-R¹²; R¹² es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O(alquilo C₁-C₄);

15

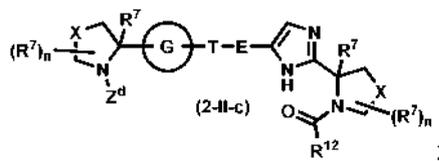
ii. Cuando Z^a o Z^b es un grupo protector de amino, desproteger total o selectivamente un compuesto de Fórmula (2-II-a) para dar la amina correspondiente de Fórmula (2-II-b):



20

en la que Z^c es hidrógeno, un grupo protector de amino o -C(O)-R¹²;

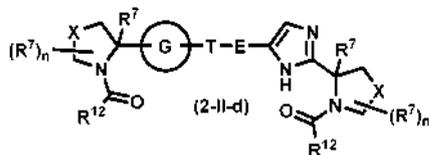
iii. Proteger el grupo amino liberado de un compuesto de Fórmula (2-II-b) con LG-C(O)-R¹², en el que LG es un grupo saliente; para dar el compuesto de Fórmula (2-II-c):



25

en la que Z^d es un grupo protector de amino -C(O)-R¹²; y

iv. Repetir la secuencia de reacción de desprotección y protección (etapa v-vii) para dar el compuesto de Fórmula (2-II-d):



30

Se apreciará que, con manipulación adecuada y protección de cualquier funcionalidad química, la síntesis de compuestos de Fórmula (1-I) o (2-I) se completa por métodos análogos a los anteriores y a los que se describen en la sección Experimental. Pueden encontrarse grupos protectores adecuados, pero no se restringen a, los que se encuentran en T W Greene y P G M Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Ed (1999), J Wiley and Sons.

35

Todas las referencias citadas en el presente documento, impresas, electrónicas, medios de almacenamiento legibles para un ordenador u otras formas, se incorporan expresamente por referencia en su totalidad, incluyendo pero sin limitación, resúmenes, artículos, revistas, publicaciones, textos, tratados, sitios web de internet, bases de datos, patentes y publicaciones de patente.

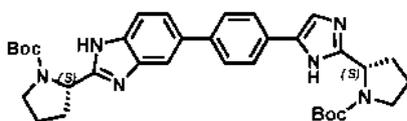
40

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor junto con los siguientes ejemplos, que se pretende que sean únicamente una ilustración y no una limitación del alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones desveladas serán evidentes para los expertos en la materia y tales cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención pueden hacerse sin alejarse del espíritu de la invención y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Aunque la invención se ha descritos con respecto a diversas realizaciones preferidas, no está destinada a limitarse a las mismas, si no que los expertos en la materia reconocerán que pueden hacerse variaciones y modificaciones en las mismas que están dentro del espíritu de la invención y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1-1.



Etapa 1-1a. Una mezcla de *N*-Boc-L-prolina (5,754 g, 26,7 mmol) y TEA (3,73 ml, 26,7 mmol) en THF (60 ml) a -20 °C se trató con cloroformato de etilo (2,55 ml, 26,7 mmol) durante 30 minutos antes de una adición lenta de 4-bromo-1,2-diaminobenceno (5,00 g, 26,7 mmol) en THF (20 ml). Después, esto se mantuvo a -20 °C durante 1 hora y después se calentó lentamente hasta ta y se agitó a ta durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de una espuma de color pardo oscuro (10,7 g). IEN EM $m/z = 384,18, 386,18 [M+H]^+$.

Etapa 1-1b. Una solución del compuesto en bruto de la etapa 1-1a (10,7 g, 26,7 mmol como máximo) en ácido acético glacial (100 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color pardo (5,78 g, 59 %). IEN EM $m/z = 366,17, 368,17 [M+H]^+$. RMN ¹H (CDCl₃) 10,96, 10,93 (2 s, 1H), 7,81,7,30 (2 s, 1H), 7,53, 7,17 (2d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23, 7,03 (2d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,09, 5,07 (2s, 1H), 3,42-3,49 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 1-1c. Una mezcla de 2,4'-dibromoacetofenona (5,00 g, 18,0 mmol), *N*-Boc-L-prolina (3,87 g, 18,0 mmol) y en CH₃CN (60 ml) se trató con TEA (5,40 ml, 37,8 mmol) a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo clara (6,73 g, 91 %). RMN ¹H (CDCl₃) 7,76 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,63 (dd, $J = 5,0, 8,5$ Hz, 2H), 5,51,5,16 (2d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,32, 5,28 (2d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,48, 4,40 (dd, $J = 5,0, 8,5$ Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,46, 1,43 (2s, 9H).

Etapa 1-1d. Una solución del compuesto de la etapa 1-1c (6,73 g, 16,3 mmol) en tolueno (100 ml) se trató con acetato amónico (25,1 g, 0,327 mol) a 100 °C durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (6,10 g, 95 %). IEN EM $m/z = 392,24, 394,24 [M+H]^+$. RMN ¹H (CDCl₃) 7,57 (s a, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

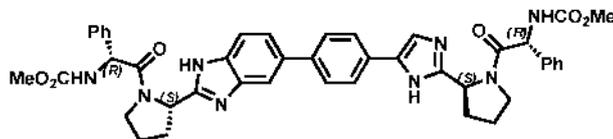
Etapa 1-1e. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1d (1,00 g, 2,55 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,35 g, 5,33 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,147 g, 0,128 mmol) y acetato potásico (0,640 g, 6,53 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó y se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,978 g, 87 %). IEN EM $m/z = 440,39 [M+H]^+$. RMN ¹H (CDCl₃) 11,03, 10,55 (2s, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,06, 2,91 (2m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,35 (s, 12H).

Etapa 1-1f. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1b (0,188 g, 0,512 mmol), el compuesto de la etapa 1-1e (0,150 g, 0,342 mmol) Pd(PPh₃)₄ (39,4 mg, 34,1 μmol) y NaHCO₃ (0,115 g, 1,37 mmol) en DME (6 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó y se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se

evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un cristal de aguas de color blanco (0,106 g, 52 %). IEN EM m/z = 599,59 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1-2.

5

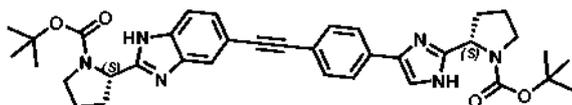


10 Etapa 1-2a. Una solución del compuesto del ejemplo 1-1 (20,0 mg, 33,4 μ mol) en 1,4-dioxano (1 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 4 ml) a ta durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM m/z = 399,35 $[M+H]^+$.

15 Etapa 1-2b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-2a (33,4 μ mol como máximo) y ácido (R)-(metoxicarbonil)aminofenilacético (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 20,9 mg, 0,100 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (31,7 mg, 83,5 μ mol) en presencia de DIPEA (83,0 μ l, 0,668 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía (sílice, CH_2Cl_2 -MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (23,8 mg, 2 etapas 91 %). IEN EM m/z = 781,67 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 1-1-1.



25 Etapa 1-1-1a. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1d (0,559 g, 1,425 mmol), trimetilsilil-acetileno (0,60 ml, 4,275 mmol), CuI (28,5 mg, 0,150 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (80,0 mg, 0,114 mmol) en Et₃N (15 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante 6 horas antes de evaporarse. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (0,484 g, 83 %). IEN EM m/z = 410,24 $[M+H]^+$.

30

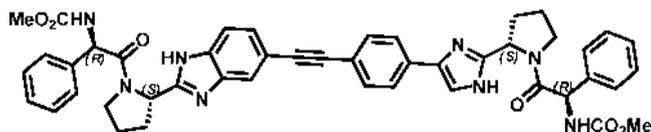
35 Etapa 1-1-1b. Una suspensión del compuesto de la etapa 1-1-1a (0,484 g, 1,182 mmol) y K₂CO₃ (0,408 g, 2,954 mmol) en metanol (12 ml) se agitó a ta durante 3 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, diclorometano-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (0,370 g, 93 %). IEN EM m/z = 338,24 $[M+H]^+$.

35

40 Etapa 1-1-1c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1-1b (80,0 mg, 0,2371 mmol), el compuesto de la etapa 1-1b (86,8 mg, 0,2371 mmol), CuI (2,2 mg, 0,01185 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16,6 mg, 0,02371 mmol) en Et₃N (0,3 ml) y CH₃CN (2 ml) se calentó a 85 °C en una atmósfera de gas mixta de H₂/N₂ durante 2 horas antes de evaporarse. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (48,3 mg, 33 %). IEN EM m/z = 623,32 $[M+H]^+$.

40

Ejemplo 1-2-1.



45

50 Etapa 1-2-1a. Una solución del compuesto del ejemplo 1-1-1 (48,3 mg, 0,0776 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 6 ml) a ta durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

50

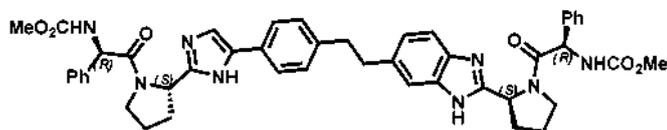
55 Etapa 1-2-1b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-2-1a (0,127 mmol como máximo) y ácido (R)-(metoxicarbonil)aminofenilacético (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 40,6 mg, 0,194 mmol) en DMF (1,5 ml) se trató con HATU (67,8 mg, 0,178 mmol) en presencia de DIPEA (0,27 ml, 1,551 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía (sílice, CH_2Cl_2 -MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo

55

(36,2 mg, 2 etapas 58 %). IEN EM $m/z = 805,29 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-2-2.

5



10

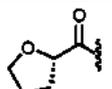
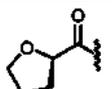
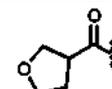
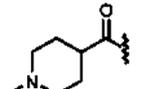
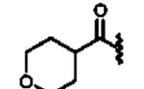
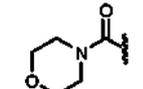
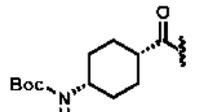
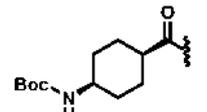
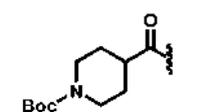
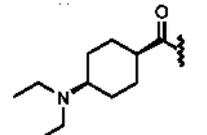
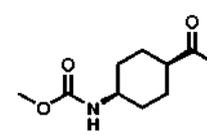
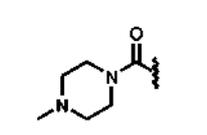
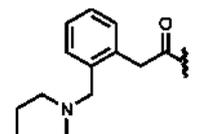
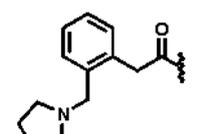
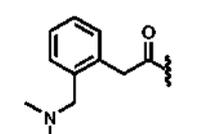
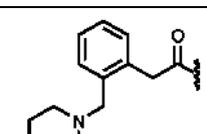
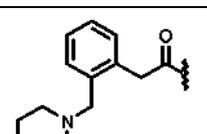
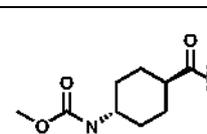
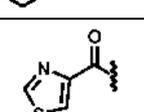
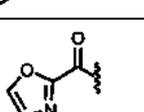
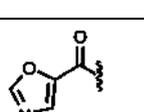
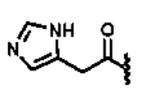
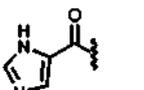
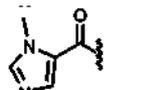
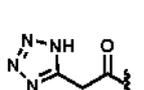
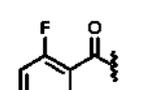
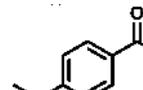
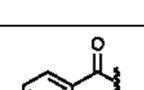
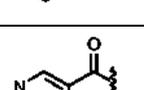
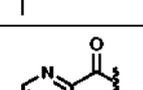
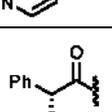
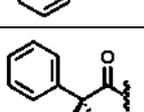
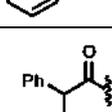
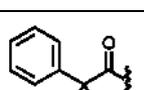
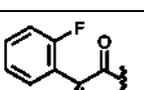
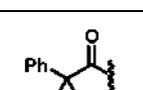
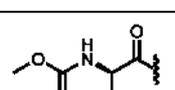
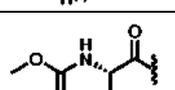
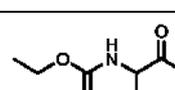
Una solución del compuesto del ejemplo 1-2-1 (23,0 mg, 0,0286 mmol) en etanol (2 ml) se trató con $Pd(OH)_2$ (20 %p sobre carbono, 23 mg) a ta con un globo de hidrógeno durante 7 horas. La mezcla se filtró a través un lecho corto de Celite. Los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, CH_2Cl_2 -MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,0 mg, 70 %). IEN EM $m/z = 809,40 [M+H]^+$.

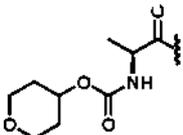
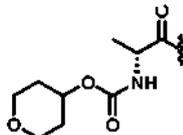
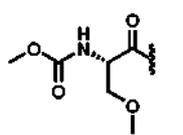
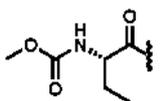
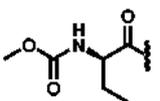
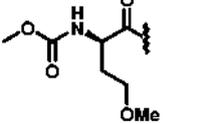
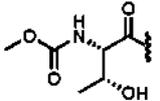
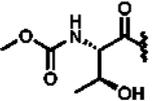
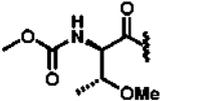
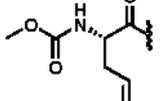
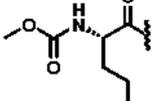
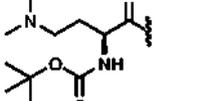
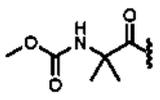
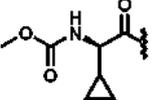
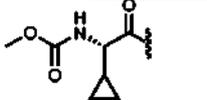
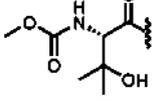
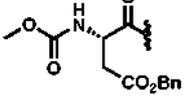
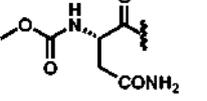
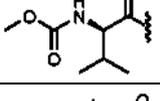
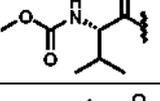
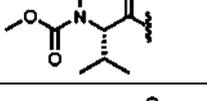
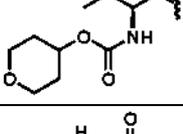
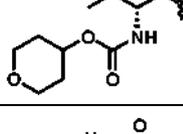
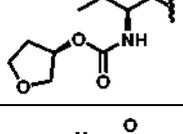
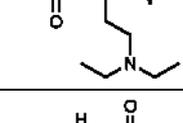
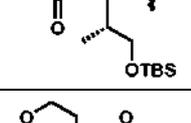
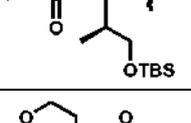
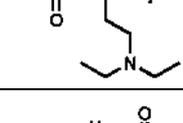
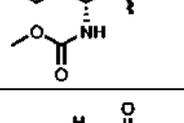
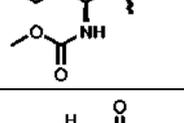
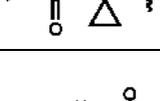
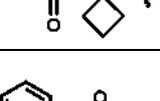
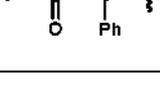
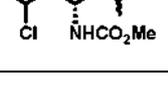
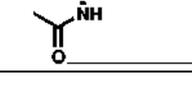
15

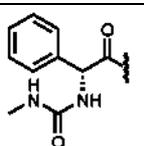
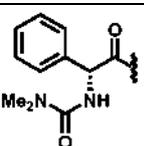
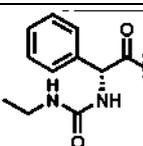
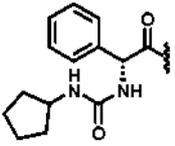
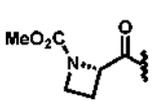
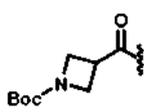
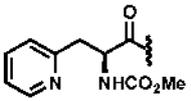
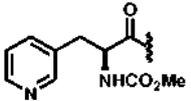
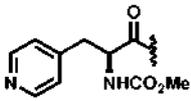
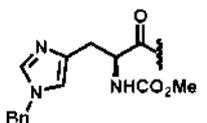
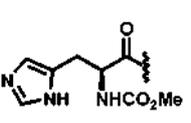
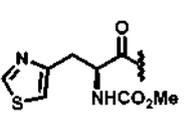
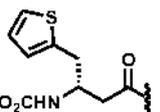
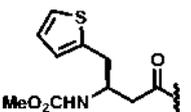
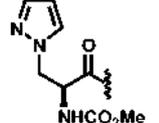
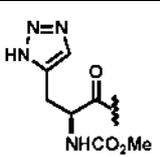
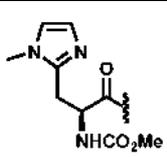
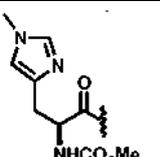
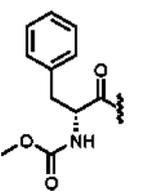
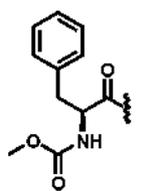
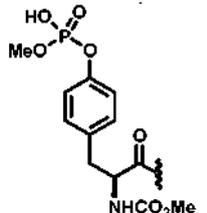
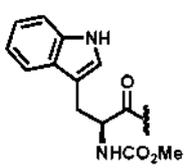
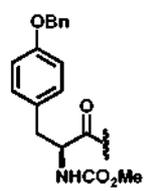
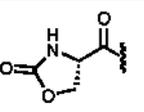
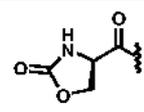
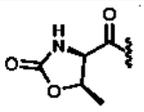
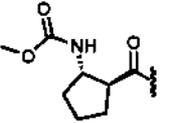
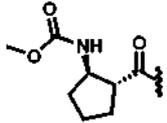
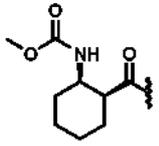
Los compuestos de los ejemplos restantes 1-3 a 1-356 y 1-358 a 1-440 pueden prepararse usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos 1-1, 1-2, 1-1-1, 1-2-1, 1-2-2, 1-357 y 1-441 a 1-545, y/o como se describe en los Métodos Sintéticos.

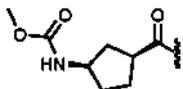
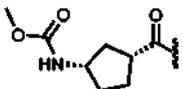
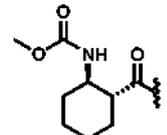
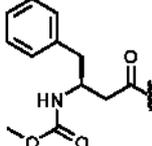
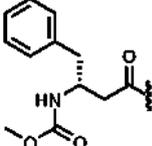
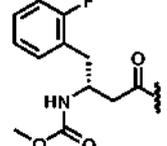
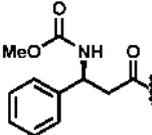
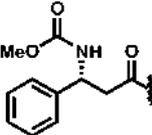
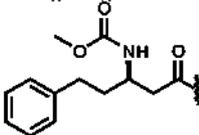
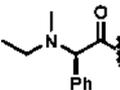
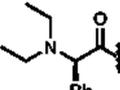
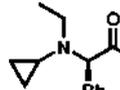
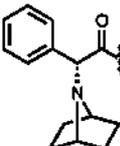
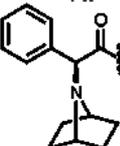
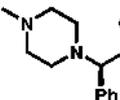
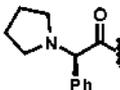
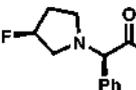
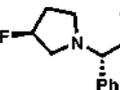
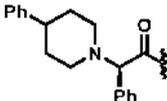
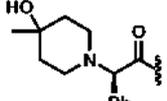
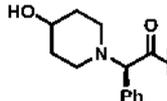
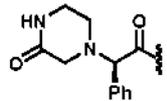
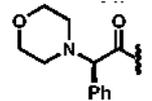
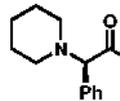
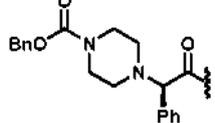
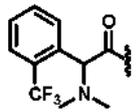
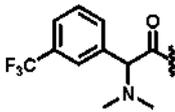
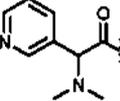
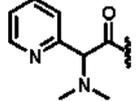
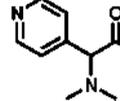
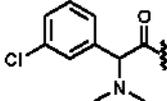
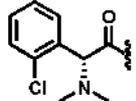
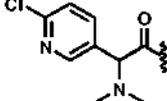
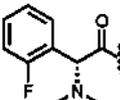
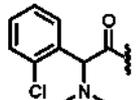
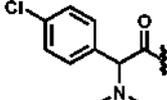
Tabla 1a: Ejemplos 1-3 a 1-219.

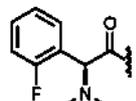
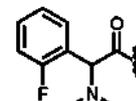
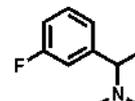
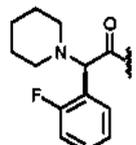
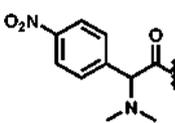
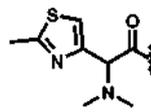
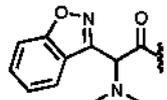
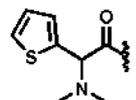
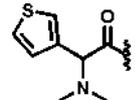
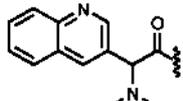
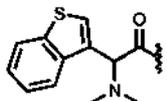
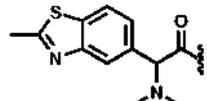
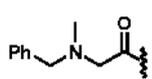
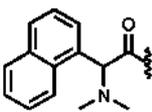
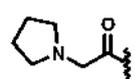
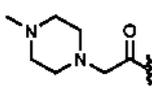
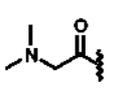
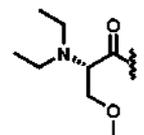
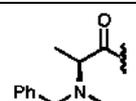
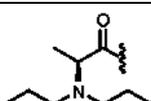
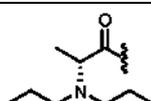
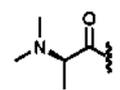
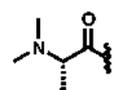
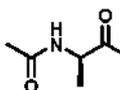
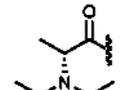
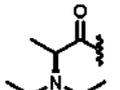
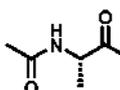
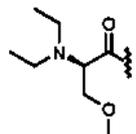
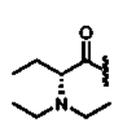
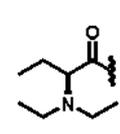
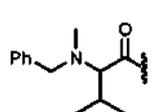
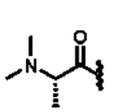
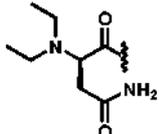
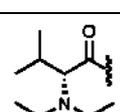
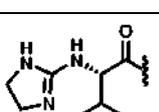
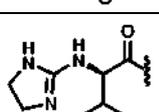
Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
				3	
4	 4 5 6	5		6	
7	 7 8 9	8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	

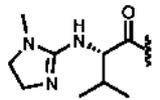
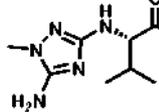
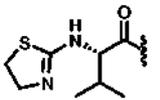
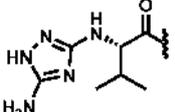
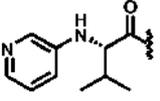
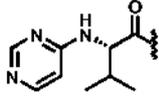
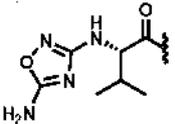
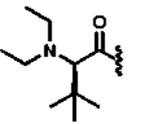
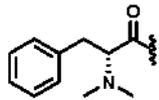
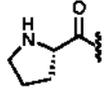
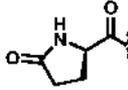
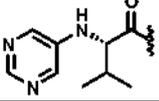
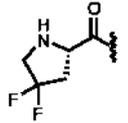
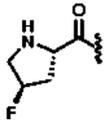
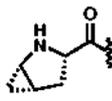
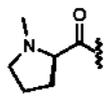
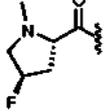
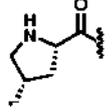
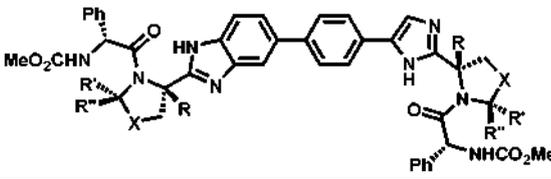
Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	

Tabla 2: Ejemplos 1-220 a 1-229.

									
Entrada 1-	R	R'	R''	X	Entrada 1-	R	R'	R''	X
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	Me	H	H	O	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

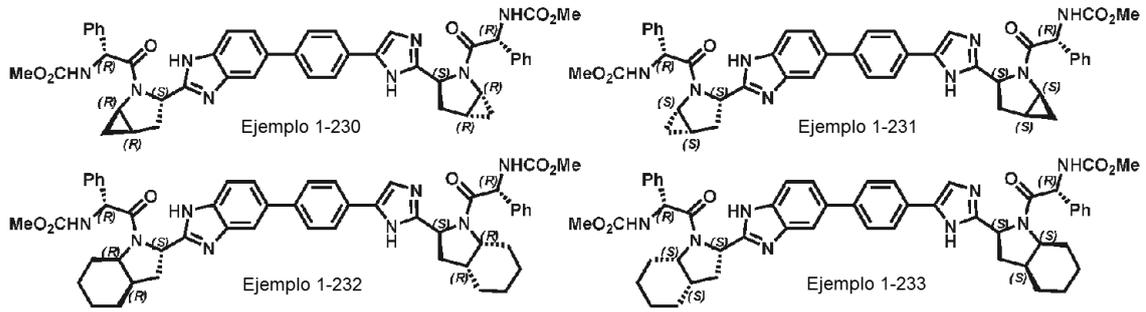


Tabla 3: Ejemplos 1-234 a 1-243.

Entrada 1-	R	R'	R''	Entrada 1-	R	R'	R''
234	Me	Me	H	235	H	Me	H
236	Me	H	Me	237	ciclopropilo	Me	H
238	Me	Me	Me	239	Me	ciclopropilo	H
240	Me	Alil	H	241	Et	Me	H
242	Me	CHMe ₂	H	243	Me	Et	H

5

Tabla 4: Ejemplos 1-244 a 1-263.

Entrada 1-	R	R'	Entrada 1-	R	R'
244			245		
246			247		
248			249		
250			251		
252			253		
254			255		
256			257		
258			259		

Entrada 1-	R	R'	Entrada 1-	R	R'
260			261		
262			263		

Tabla 5: Ejemplos 1-264 a 1-273.

Entrada 1-	R	R'	R''	R'''	Entrada 1-	R	R'	R''	R'''
264	F	H	H	H	265	F	F	H	H
266	Me	H	H	H	267	Me	Me	H	H
268	H	H	Me	Me	269	H	H	Et	Et
270	CF ₃	H	H	H	271	CF ₃	H	CF ₃	H
272	Cl	H	H	H	273	Cl	H	Cl	H

5

Tabla 6: Ejemplos 1-274 a 1-299.

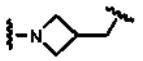
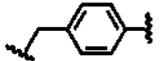
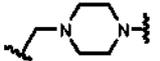
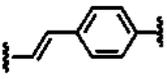
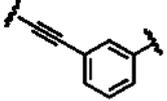
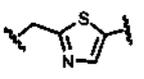
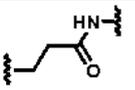
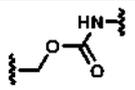
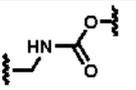
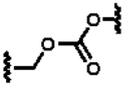
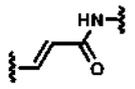
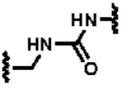
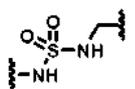
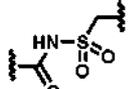
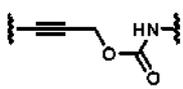
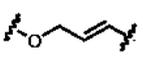
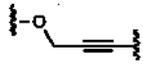
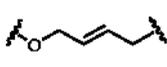
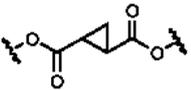
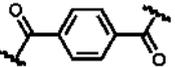
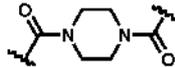
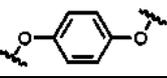
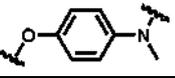
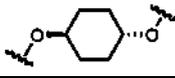
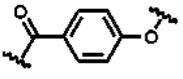
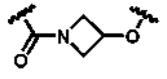
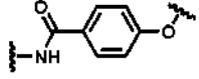
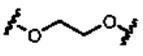
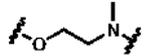
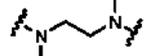
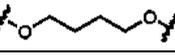
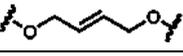
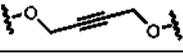
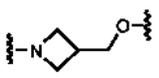
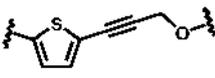
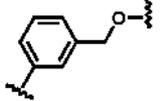
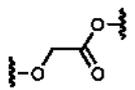
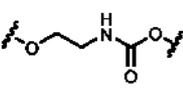
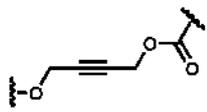
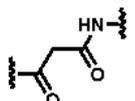
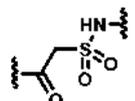
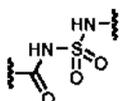
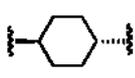
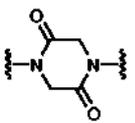
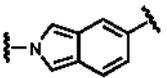
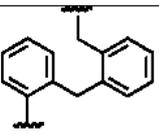
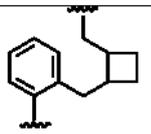
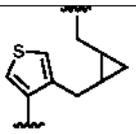
Entrada 1-	R	R'	R''	R'''	Entrada 1-	R	R'	R''	R'''
274	Me	H	H	H	275	H	CO ₂ H	H	H
276	H	F	H	H	277	H	H	CO ₂ H	H
278	H	H	F	H	279	H	H	H	CO ₂ H
280	H	H	H	F	281	H	CO ₂ Me	H	H
282	H	Cl	H	H	283	H	H	CO ₂ Me	H
284	H	H	Cl	H	285	H	H	H	CO ₂ Me
286	H	H	H	Cl	287	H	CONH ₂	H	H
288	H	Me	H	H	289	H	H	CONH ₂	H
290	H	H	Me	H	291	H	H	H	CONH ₂
292	H	H	H	Me	293	H	OMe	H	H
294	H	CF ₃	H	H	295	H	H	OMe	H
296	H	H	CF ₃	H	297	H	H	H	OMe
298	H	H	H	CF ₃	299	CO ₂ Me	H	H	H

Tabla 7: Ejemplos 1-300 a 1-434.

Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a				

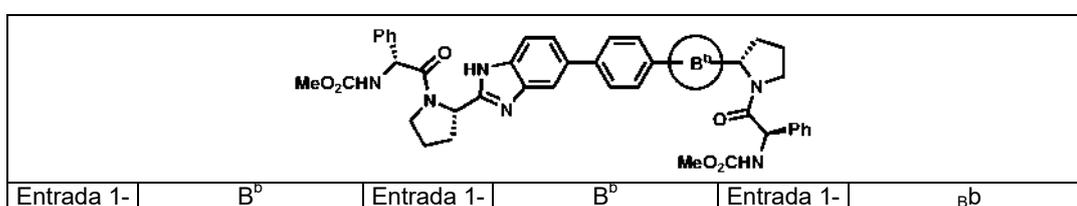
10

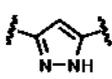
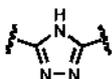
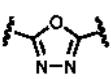
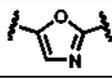
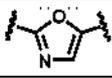
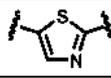
Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
300		301		302	
303		304		305	
306		307		308	
309		310		311	
312		313		314	
315		316		317	
318		319		320	
321		322		323	
324		325		326	
327		328		329	
330		331		332	
333		334		335	
336		337		338	
339		340		341	
342		343		344	
345		346		347	
348		349		350	
351		352		353	

Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
354		355		356	
357		358		359	
360		361		362	
363		364		365	
366		367		368	
369		370		371	
372		373		374	
375		376		377	
378		379		380	
381		382		383	
384		385		386	
387		388		389	
390		391		392	
393		394		395	
396		397		398	
399		400		401	

Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
402		403		404	
405		406		407	
408		409		410	
411		412		413	
414		415		416	
417		418		419	
420		421		422	
423		424		425	
426		427		428	
429		430		431	
432		433		434	

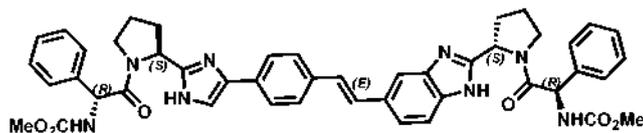
Tabla 8: Ejemplos 1-435 a 1-440.



Entrada 1-	B ^b	Entrada 1-	B ^b	Entrada 1-	B ^b
435		436		437	
438		439		440	

Ejemplo 1-357.

5

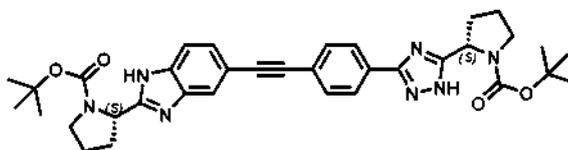


Etapa 1-357a. Una solución del compuesto del ejemplo 1-491 (0,122 g, 0,196 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 8 ml) a ta durante 1 hora. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 1-357b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-357a (0,196 mmol como máximo) y ácido (R)-(metoxicarbonil)aminofenilacético (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 0,102 g, 0,490 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (0,171 g, 0,451 mmol) en presencia de DIPEA (0,68 ml, 3,920 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Este se repartió (EtOAc - H₂O). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,144 g, 91 % en 2 etapas). IEN EM m/z = 806,96 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-441.

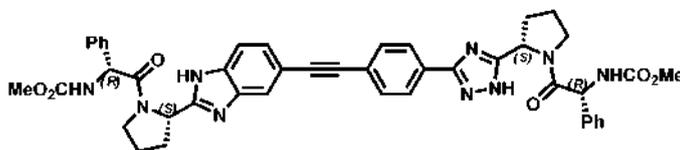
20



Una mezcla de 2-(3-(4-yodofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (preparado de acuerdo con el documento US 2008/0311075, 84,9 mg, 0,193 mmol), el compuesto de la etapa 1-515d (66,0 mg, 0,212 mmol), CuI (1,1 mg, 5,7 μmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,7 mg, 9,6 μmol) en CH₃CN (5 ml) y trietilamina (5 ml) se desgasificó y se calentó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (94,0 mg, 78 %). IEN EM m/z = 624,34 [M+H]⁺.

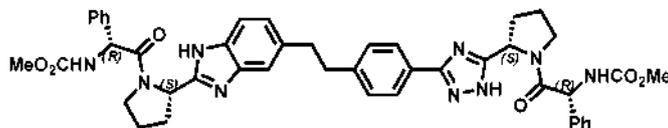
Ejemplo 1-442.

30

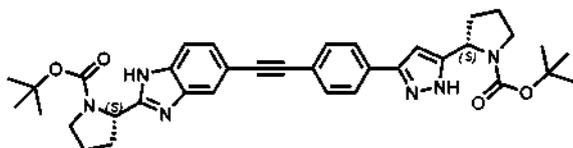


Etapa 1-442a. Una solución del compuesto del Ejemplo 1-441 (90,0 mg, 0,144 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 4 ml) a ta durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM m/z = 424,11 [M+H]⁺. Etapa 1-442b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-442a (0,144 mmol como máximo) y ácido (R)-(metoxicarbonil)aminofenilacético (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 75,4 mg, 0,361 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (0,126 g, 0,332 mmol) en presencia de DIPEA (0,36 ml, 2,89 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo muy claro (98,1 mg, 2 etapas 80 %). IEN EM m/z = 806,16 [M+H]⁺.

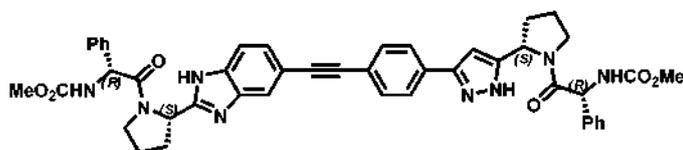
45

Ejemplo 1-443.

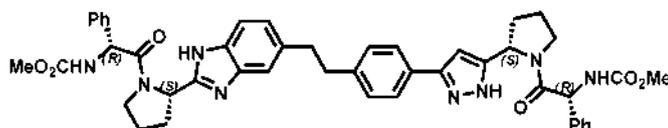
5 Una mezcla del compuesto del título del ejemplo 1-442 (51,6 mg, 63,3 μmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (20 %, 50,0 mg) en etanol (3 ml) se trató con un globo de H_2 durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH_2Cl_2 -MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42,5 mg, 82 %). IEN EM m/z = 810,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 1-444.

15 Una mezcla de 2-(3-(4-yodofenil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (preparado de acuerdo con el documento US 2008/0311075, 85,0 mg, 0,213 mmol), el compuesto de la etapa 1-515d (66,2 mg, 0,213 mmol), CuI (1,1 mg, 5,8 μmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6,7 mg, 9,6 μmol) en CH_3CN (5 ml) y trietilamina (5 ml) se desgasificó y se calentó a 60 °C en una atmósfera de N_2 durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (91,1 mg, 76 %). IEN EM m/z = 623,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 1-445.

25 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-444 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-442. IEN EM m/z = 805,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 1-446.

35 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-445 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-443. IEN EM m/z = 809,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

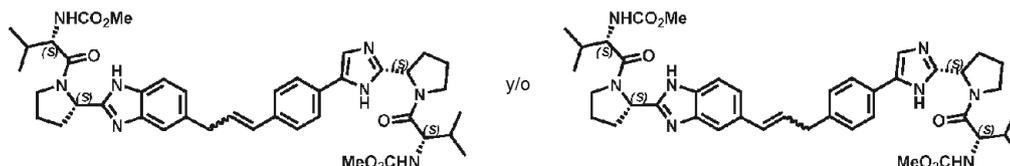
40 Ejemplo 1-447.

40 Etapa 1-447a. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1b (0,250 g, 0,683 mmol), alitributil-estano (0,26 ml, 0,820 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (39,4 mg, 34,1 μmol) en tolueno (6 ml) se desgasificó y se calentó a 110 °C en una atmósfera de N_2 durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO_3 acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (0,127 g, 60 %). IEN EM m/z = 328,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

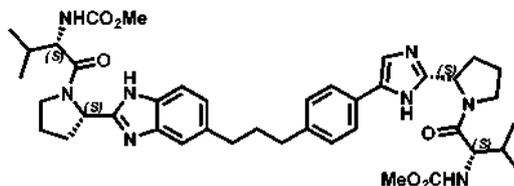
Etapa 1-447b. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1d (0,180 g, 0,459 mmol), el compuesto de la etapa 1-447a (0,150 g, 0,459 mmol), trietilamina (0,64 ml, 4,59 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (18,0 mg, 57,3 μ mol) y Pd(OAc)₂ (5,1 mg, 22,9 μ mol) en CH₃CN (8 ml) se desgasificó y se calentó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar los compuestos del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,165 g, 70 %). La regio y estereoquímica del doble enlace olefinico no se determinó. IEN EM *m/z* = 639,36 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 1-448.



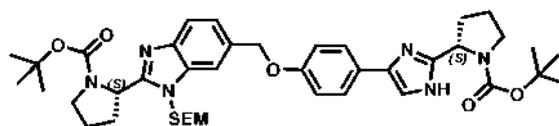
15 Etapa 1-448a. Una solución del compuesto del Ejemplo 1-447 (0,104 g, 0,163 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 4 ml) a ta durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM *m/z* = 439,24 [M+H]⁺. Etapa 1-448b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-448a (0,163 mmol como máximo) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 71,3 mg, 0,408 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (0,142 g, 0,375 mmol) en presencia de DIPEA (0,41 ml, 3,26 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (89,5 mg, 2 etapas 73 %). La regio y estereoquímica del doble enlace olefinico no se determinó. IEN EM *m/z* = 753,39 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 1-449.



30 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-448 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-443. IEN EM *m/z* = 755,47 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-450.



35 Etapa 1-450a. El compuesto de la etapa 1-1e (0,200 g, 0,455 mmol) en THF (5 ml) se trató con una mezcla de H₂O₂ acuoso al 30 % (0,5 ml) y NaOH acuoso 1 N (1 ml) durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (0,144 g, 96 %). IEN EM *m/z* = 330,15 [M+H]⁺.

45 Etapa 1-450b. La mezcla de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (5 g, 23,2 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió a 1,1'-carbonildiimidazol (3,95 g, 24,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min antes de añadirse a 3,4-diaminobenzoato de metilo (3,86 g, 23,2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más antes de repartirse entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar una suspensión de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexano-EtOAc) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (8,14 g, 98 %). IEN EM *m/z* = 364,17 [M+H]⁺.

50 Etapa 1-450c. La solución del compuesto de la etapa 1-450b en ácido acético (150 ml) se agitó a 60 °C durante tres

días antes de que se retiraran todos los volátiles. El residuo resultante se repartió entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexano-EtOAc) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (2,02 g, 28 %). IEN EM m/z = 346,15 [M+H]⁺.

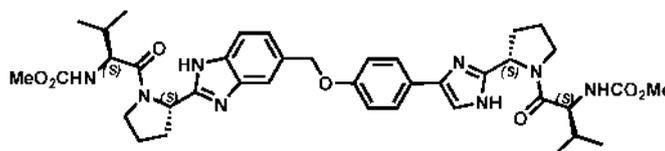
5 Etapa 1-450d. La solución del compuesto de la etapa 1-450c (2,02 g, 5,8 mmol) en DMF (50 ml) se añadió a hidruro sódico (55 % en aceite mineral, 269 mg, 6,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de añadirse a cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,02 ml, 5,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más antes de repartirse entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexano-EtOAc) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (2,6 g, 94 %). IEN EM m/z = 475,97 [M+H]⁺.

15 Etapa 1-450e. La solución del compuesto de la etapa 1-450d (2,6 g, 5,47 mmol) en THF (50 ml) y agua (25 ml) se añadió a monohidrato de hidróxido de litio (690 mg, 16,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de repartirse entre agua, AcOH (10 ml) y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (2,6 g, en bruto, 100 %). IEN EM m/z = 462,02 [M+H]⁺.

20 Etapa 1-450f. La solución del compuesto de la etapa 1-450e (2,0 g, 4,3 mmol) en THF (45 ml) se añadió a trietilamina (1,85 ml, 12,9 mmol) y cloroformiato de etilo (1,05 ml, 10,8 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos antes de retirar todos los volátiles por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en THF (70 ml) antes de añadir borohidruro sódico (1 g, 26,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas más antes de repartirse entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc-metanol) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (1,57 g, 81 %). IEN EM m/z = 448,13 [M+H]⁺.

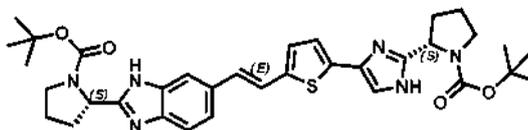
30 Etapa 1-450 g. El compuesto de la etapa 1-450a (70,0 mg, 0,213 mmol) en THF (5 ml) se trató con el compuesto de la etapa 1-450f (95,1 mg, 0,213 mmol), PPh₃ (83,6 mg, 0,319 mmol) y DEAD (50,2 µl, 0,319 mmol) durante una noche antes de evaporarse a sequedad. El residuo se repartió (EtOAc - agua) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (22,6 mg, 14 %). La regioquímica del grupo SEM no se determinó. IEN EM m/z = 759,39 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 1-451.



40 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-450 usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-497a y 1-448b. IEN EM m/z = 743,32 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-452.



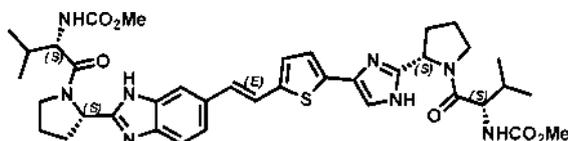
45 Etapa 1-452a. Una mezcla de 2-bromo-1-(5-bromotiofen-2-il)etanona (1,00 g, 3,52 mmol) y *N*-Boc-*L*-prolina (0,758 g, 3,52 mmol) en CH₃CN (12 ml) se añadió lentamente a TEA (1,06 ml, 7,40 mmol). La mezcla se agitó a ta hasta que desapareció el material de partida. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite pegajoso de color amarillo (1,47 g, 100 %). RMN ¹H (CDCl₃) 7,49 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 4,5, 6,0 Hz, 1H), 5,36, 5,04 (2d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,22, 5,15 (2d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,45, 4,38 (dd, *J* = 5,5, 7,5 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,46, 1,42 (2s, 9H).

55 Etapa 1-452b. Una solución del compuesto de la etapa 1-452a (1,47 g, 3,52 mmol) en tolueno (22 ml) se añadió a acetato amónico (5,42 g, 70,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ ac.). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se

secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo pardo (0,586 g, 42 %) con una recuperación del compuesto de la etapa 1-452a (0,616 g, 42 %). IEN EM $m/z = 398,16, 400,16$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (CDCl_3) 10,55 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

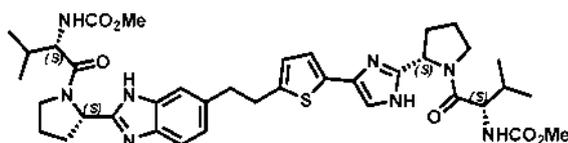
Etapa 1-452c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-452b (0,150 g, 0,377 mmol), el compuesto de la etapa 1-491a (0,118 g, 0,377 mmol), trietilamina (0,52 ml, 3,77 mmol), tri-*o*-tolil-fosfina (14,8 mg, 47,1 μmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,2 mg, 18,8 μmol) en CH_3CN (6 ml) se desgasificó y se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 36 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO_3 acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (64,1 mg, 27 %). IEN EM $m/z = 631,26$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 1-453.



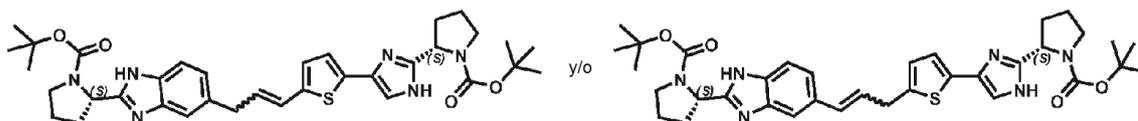
El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-452 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 745,43$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 1-454.



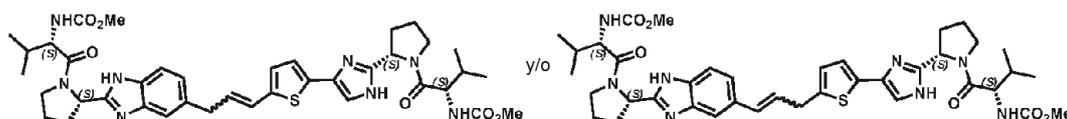
El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-453 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-443. IEN EM $m/z = 747,40$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 1-455.

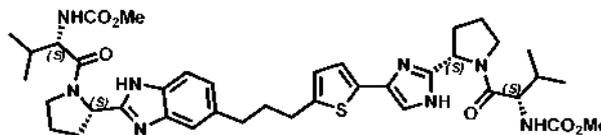


Una mezcla del compuesto de la etapa 1-452b (0,150 g, 0,377 mmol), el compuesto de la etapa 1-447a (0,123 g, 0,377 mmol), trietilamina (0,52 ml, 3,77 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (14,8 mg, 47,1 μmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,2 mg, 18,8 μmol) en CH_3CN (6 ml) se desgasificó y se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 36 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO_3 acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar los compuestos del título en forma de un aceite de color amarillo (52,7 mg, 22 %). La regio y estereoquímica del doble enlace olefínico no se determinó. IEN EM $m/z = 645,27$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

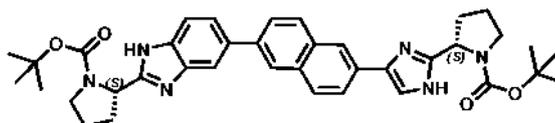
40 Ejemplo 1-456.



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-455 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. La regio y estereoquímica del doble enlace olefínico no se determinó. IEN EM $m/z = 759,51$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1-457.

- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-456 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-443. IEN EM $m/z = 761,41 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-458.

- 10 Etapa 1-458a. Se trató 6-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-2-naftamida (preparada de acuerdo con J. Med. Chem., 2006, 49, 4721-4736, 3,57 g, 12,1 mmol) en THF (60 ml) con bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 8,09 ml, 24,3 mmol) lentamente a 0 °C durante 1 hora. La solución se calentó hasta ta durante 2 horas antes de inactivarse con NH₄Cl acuoso. Los volátiles se retiraron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color blanco (2,89 g, 96 %).

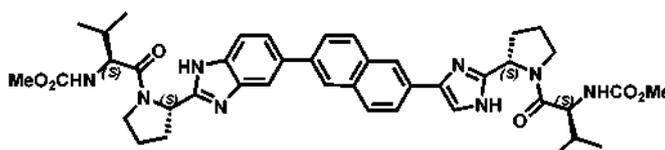
- 20 Etapa 1-458b. El compuesto de la etapa 1-458a (2,89 g, 11,6 mmol) en ácido acético (60 ml) se trató gota a gota con bromo (0,59 ml, 11,6 mmol) durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (3,898 g).

- 25 Etapa 1-458c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-458b (como máximo 11,6 mmol) y *N*-Boc-*L*-prolina (3,75 g, 17,4 mmol) en CH₃CN (60 ml) se añadió lentamente a DIPEA (2,89 ml, 23,2 mmol). La mezcla se agitó a ta hasta que desapareció el material de partida. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de una espuma de color amarillo-blanco (4,762 g). IEN EM $m/z = 462,03, 464,02 [M+H]^+$.

- 30 Etapa 1-458d. Una solución del compuesto de la etapa 1-458c (como máximo 11,6 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió a acetato amónico (13,4 g, 0,174 mol) y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ ac.). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un polvo de color amarillo pardo (3,14 g, 4 etapas, 61 %). IEN EM $m/z = 442,02, 444,02 [M+H]^+$.

- 40 Etapa 1-458e. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1b (1 g, 2,73 mmol), bis-(pinacolato)-diboro (763 mg, 3,0 mmol), acetato potásico (402 mg, 4,0 mmol) en 1,4-dioxano (9,1 ml) se añadió a tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (158 mg, 0,14 mmol). La solución resultante se desgasificó y después se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche antes de evaporarse. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (680 mg, 60 %). IEN EM $m/z = 414,24 [M+H]^+$.

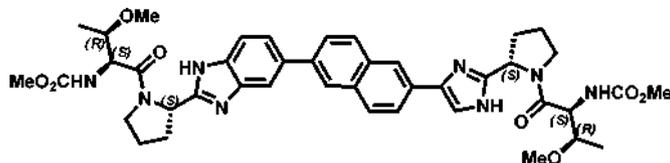
- 45 Etapa 1-458f. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-458d (0,100 g, 0,226 mmol), el compuesto de la etapa 1-458e (93,4 mg, 0,226 mmol), Pd(PPh₃)₄, (13,1 mg, 11,3 μmol) y NaHCO₃ (76,0 mg, 0,905 mmol) en DME (6 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó y se calentó a 85 °C en una atmósfera de N₂ durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (92,0 mg, 59 %). IEN EM $m/z = 649,54 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-459.

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-458 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 763,21 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-460.

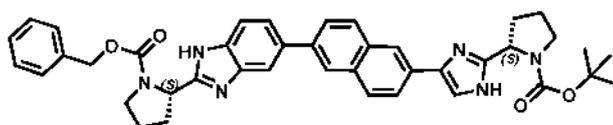
5



Etapa 1-460a. Una solución del compuesto del ejemplo 1-458 (92,0 mg, 0,142 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 4 ml) ta durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM $m/z = 449,39 [M+H]^+$.

Etapa 1-460b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-460a (0,142 mmol como máximo) y ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 56,9 mg, 0,298 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (0,108 g, 0,284 mmol) en presencia de DIPEA (0,35 ml, 2,84 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH_2Cl_2 -MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (60,3 mg, 2 etapas 54 %). IEN EM $m/z = 795,68 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-461.

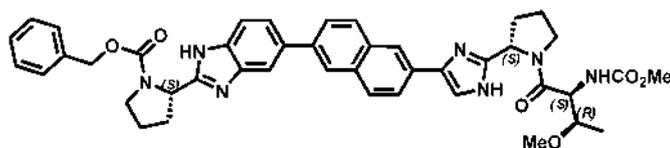


Etapa 1-461a. El compuesto deseado se preparó a partir de 4-bromo-1,2-diaminobenceno y *N*-Cbz-L-prolina usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-1a y 1-1b. IEN EM $m/z = 400,11,402,11 [M+H]^+$.

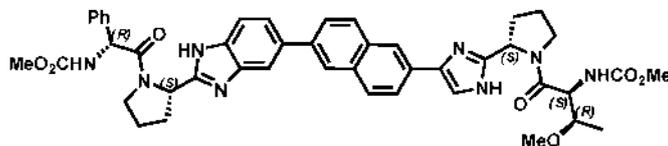
Etapa 1-461b. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-461a (1,00 g, 2,50 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,00 mmol) y acetato potásico (0,613 g, 6,25 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadió a $Pd(PPh_3)_4$ (0,144 g, 0,125 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se calentó hasta 85 °C en una atmósfera de N_2 durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,801 g, 72 %). IEN EM $m/z = 448,18 [M+H]^+$.

Etapa 1-461c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-458d (0,790 g, 1,79 mmol), el compuesto de la etapa 1-461b (0,800 g, 1,79 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,103 g, 89,4 μ mol) y $NaHCO_3$ (0,601 g, 7,16 mmol) en DME (24 ml) y H_2O (8 ml) se desgasificó y se calentó a 85 °C en una atmósfera de N_2 durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H_2O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,854 g, 70 %). IEN EM $m/z = 683,14 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-462.

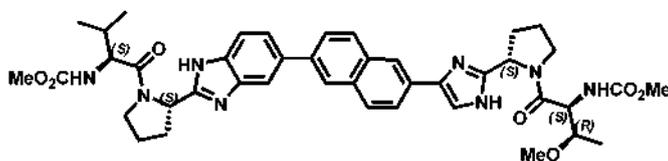


El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-461 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-460. IEN EM $m/z = 756,26 [M+H]^+$.

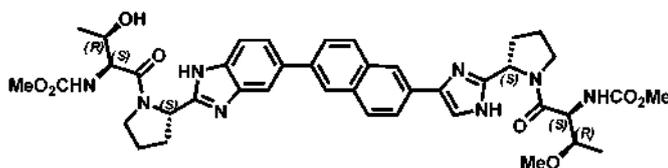
Ejemplo 1-463.

5 Etapa 1-463a. Una mezcla del compuesto del ejemplo 1-462 (0,314 g, 0,416 mmol) y Pd(OH)₂ (20 %p sobre carbono, 150 mg) en metanol (6 ml) se ajustó a pH 3 con HCl acuoso 6 N y después se trató con hidrógeno (0,41 MPa (60 psi)) durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (0,401 g). IEN EM $m/z = 622,13 [M+H]^+$.

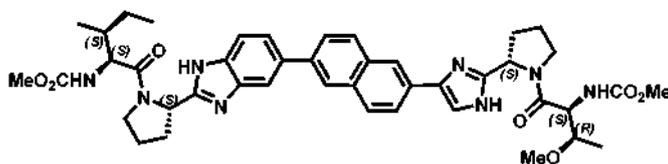
10 Etapa 1-463b. El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto de la etapa 1-463a usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-442. IEN EM $m/z = 813,32 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-464.

15 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto de la etapa 1-463a usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 779,33 [M+H]^+$.

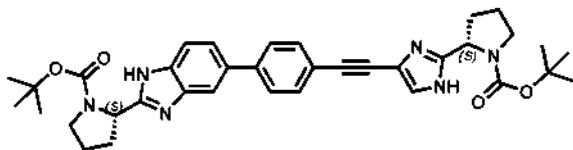
Ejemplo 1-465.

25 Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-463a (0,104 mmol como máximo) y ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 20,2 mg, 0,114 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (35,5 mg, 93,5 μmol) en presencia de DIPEA (0,13 ml, 1,04 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo blanco (12,8 mg, 2 etapas 16 %). IEN EM $m/z = 781,30 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-466.

35 Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-463a (0,104 mmol como máximo) y ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 21,6 mg, 0,114 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (35,5 mg, 93,5 μmol) en presencia de DIPEA (0,13 ml, 1,04 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (15,6 mg, 2 etapas 19 %). IEN EM $m/z = 793,33 [M+H]^+$.

40

Ejemplo 1-467.

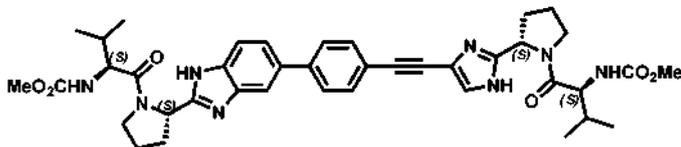
5 Etapa 1-467a. Se trató 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 0,500 g, 1,58 mmol) en CH₂Cl₂ (16 ml) con trietilamina (0,66 ml, 4,75 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,518 g, 0,237 mmol) y DMAP (38,7 mg, 0,316 mmol) durante 1 horas antes de evaporarse a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,650 g, 98 %). IEN EM m/z = 416,11, 418,11 [M+H]⁺.

15 Etapa 1-467b. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-467a (0,650 g, 1,56 mmol), etinil-trimetilsilano (2,16 ml, 15,6 mmol), CuI (8,9 mg, 46,8 μmol) y Pd(PPh₃)₄ (90,3 mg, 78,1 μmol) en CH₃CN (5 ml) y trietilamina (10 ml) se desgasificó y se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (0,560 g, 83 %). IEN EM m/z = 434,22 [M+H]⁺.

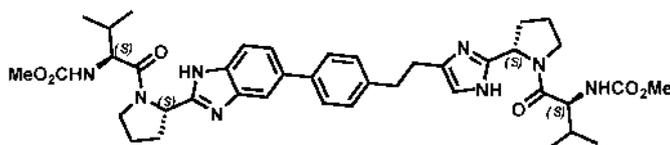
20 Etapa 1-467c. El compuesto de la etapa 1-467b (0,560 g, 1,29 mmol) en MeOH (30 ml) se trató con carbonato potásico (0,535 g, 3,88 mmol) durante 30 minutos antes de evaporarse a sequedad. El residuo se repartió (EtOAc - agua) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,312 g, 92 %). IEN EM m/z = 262,15 [M+H]⁺.

25 Etapa 1-467d. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-467c (0,103 g, 0,395 mmol), 1,4-diyodo-benceno (62,0 mg, 0,188 mmol), CuI (2,1 mg, 11,2 μmol) y Pd(PPh₃)₄ (21,6 mg, 18,7 μmol) en CH₃CN (1 ml) y trietilamina (4 ml) se desgasificó y se calentó a 60 °C en una atmósfera de N₂ durante 4 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo muy claro (20,0 mg, 23 %). IEN EM m/z = 464,06 [M+H]⁺.

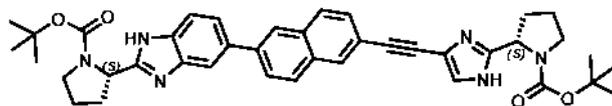
35 Etapa 1-467e. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-467d (20,0 mg, 43,1 μmol), el compuesto de la etapa 1-458e (17,8 mg, 43,1 μmol), Pd(PPh₃)₄, (9,9 mg, 8,6 μmol) y NaHCO₃ (14,5 mg, 0,172 mmol) en DME (3 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó y se calentó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (26,1 mg, 86 %). IEN EM m/z = 623,28 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 1-468.

45 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-467 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM m/z = 737,26 [M+H]⁺.

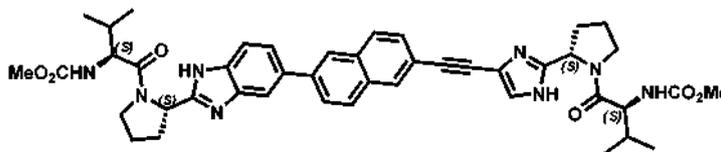
Ejemplo 1-469.

50 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-468 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-443. IEN EM m/z = 741,23 [M+H]⁺.

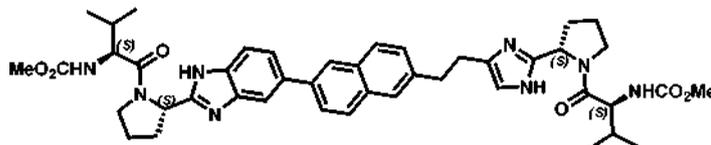
Ejemplo 1-470.

5 Etapa 1-470a. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-467c (0,150 g, 0,575 mmol), 2,6-dibromo-naftaleno (98,6 mg, 0,345 mmol), CuI (3,3 mg, 17,2 μmol) y Pd(PPh₃)₄ (33,2 mg, 28,7 μmol) en CH₃CN (1 ml) y trietilamina (4 ml) se desgasificó y se calentó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo muy claro (67,6 mg, 25 %). IEN EM m/z = 466,00, 467,99 [M+H]⁺.

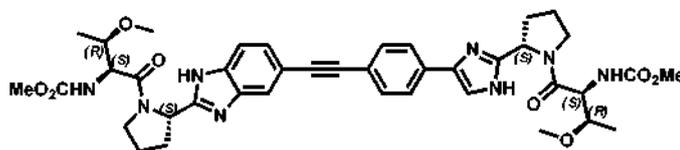
15 Etapa 1-470b. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-470a (67,6 mg, 0,145 mmol), el compuesto de la etapa 1-458e (59,9 mg, 0,145 mmol), Pd(PPh₃)₄, (16,8 mg, 14,5 μmol) y NaHCO₃ (48,7 mg, 0,580 mmol) en DME (6 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó y se calentó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (78,8 mg, 81 %). IEN EM m/z = 673,14 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 1-471.

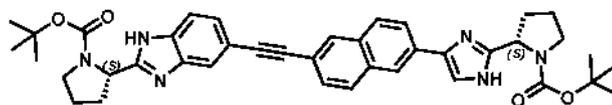
25 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-470 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM m/z = 787,26 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-472.

30 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-471 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-443. IEN EM m/z = 791,23 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-473.

40 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-1-1 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-460. IEN EM m/z = 769,37 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-474.

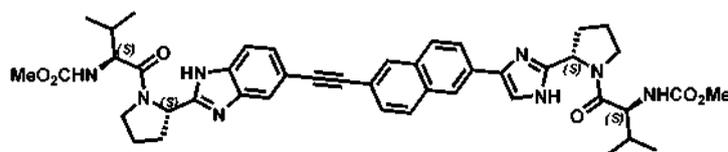
45 Etapa 1-474a. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-515d (0,200 g, 0,643 mmol), 2,6-dibromonaftaleno (0,368 g, 1,29 mmol), CuI (3,6 mg, 19,2 μmol) y Pd(PPh₃)₄ (37,1 mg, 32,1 μmol) en CH₃CN (6 ml) y trietilamina (6 ml) se desgasificó y se calentó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se

repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (214 mg, 65 %). IEN EM $m/z = 516,08, 518,08$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Etapa 1-474b. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-474a (0,214 g, 0,415 mmol), bis-(pinacolato)diboro (0,211 g, 0,829 mmol) y acetato potásico (0,102 g, 1,04 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23,9 mg, 20,7 μmol). La mezcla resultante se desgasificó y se calentó hasta 85 °C en una atmósfera de N_2 durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (0,163 g, pureza del 60 %). IEN EM $m/z = 564,17$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

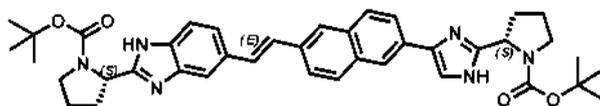
15 Etapa 1-474c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-474b (0,163 g, 0,290 mmol), 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 0,137 g, 0,434 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (33,4 mg, 28,9 μmol) y NaHCO_3 (97,2 mg, 1,16 mmol) en DME (6 ml) y H_2O (2 ml) se desgasificó y se calentó a 90 °C en una atmósfera de N_2 durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H_2O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,122 g, pureza del 60 %). IEN EM $m/z = 673,29$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1-475.



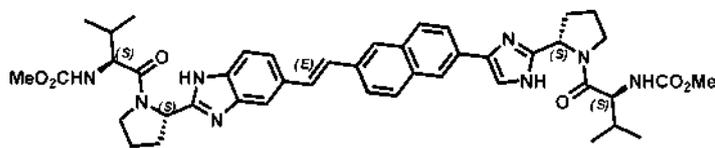
25 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-474 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448 después de purificación por HPLC. IEN EM $m/z = 787,20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1-476.



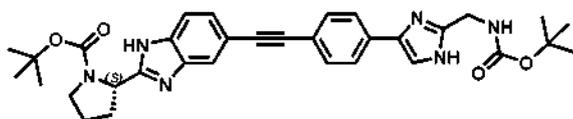
35 El compuesto del título se obtuvo como una impureza en el compuesto del ejemplo 1-474. IEN EM $m/z = 675,30$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1-477



40 El compuesto del título se sintetizó y se purificó como un producto menor en el ejemplo 1-475. IEN EM $m/z = 789,21$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1-478



45 Etapa 1-478a. Una mezcla de 2,4'-dibromoacetofenona (1,59 g, 5,71 mmol) y *N*-Boc-glicina (1,00 g, 5,71 mmol) en CH_3CN (20 ml) se añadió lentamente a DIPEA (1,42 ml, 11,4 mmol). La mezcla se agitó a ta hasta que desapareció el material de partida. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color

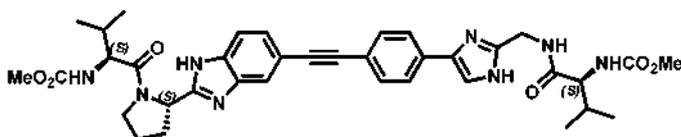
50

amarillo claro (2,02 g, 95 %). IEN EM m/z = 394,15, 396,15 $[M+Na]^+$.

5 Etapa 1-478b. Una solución del compuesto de la etapa 1-478a (2,02 g, 5,43 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió a acetato amónico (8,35 g, 0,108 mol) y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 20 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ ac.). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pardo (1,62 g, 85 %). IEN EM m/z = 352,14, 354,14 $[M+H]^+$.

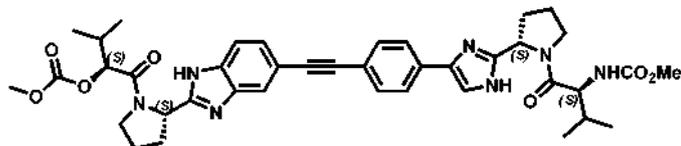
10 Etapa 1-478c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-478b (80,0 mg, 0,227 mmol), el compuesto de la etapa 1-515d (77,8 mg, 0,250 mmol), CuI (1,3 mg, 6,8 μmol) y Pd(PPh₃)₄ (26,2 mg, 22,7 μmol) en trietilamina (6 ml) se desgasificó y se calentó a 85 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (50,9 mg, 39 %). IEN EM m/z = 583,37 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1-479.



20 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-478 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM m/z = 697,64 $[M+H]^+$.

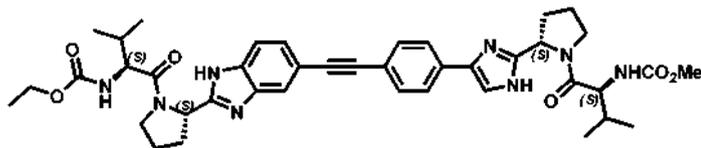
Ejemplo 1-480.



30 Etapa 1-480a. Una solución del compuesto del ejemplo 1-500 (10,0 mg, 14,7 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 4 ml) durante 30 min. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM m/z = 580,55 $[M+H]^+$.

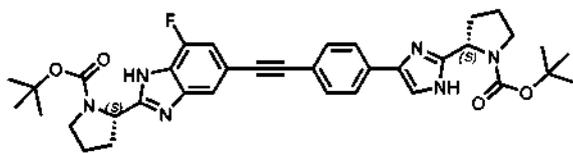
35 Etapa 1-480b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-480a (14,7 μmol como máximo) y (S)-2-(metoxicarboniloxi)-3-metilbutanoico (preparado de acuerdo con Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 33, 3922-3928, 2,8 mg, 16,1 μmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (5,6 mg, 14,7 μmol) en presencia de DIPEA (37,0 μl, 0,294 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8,3 mg, 2 etapas 76 %). IEN EM m/z = 738,64 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1-481.



45 Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-480a (14,7 μmol como máximo) y ácido (S)-2-(etoxi-carbonilamino)-3-metilbutanoico (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 3,0 mg, 16,1 μmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (5,6 mg, 14,7 μmol) en presencia de DIPEA (37,0 μl, 0,294 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color muy amarillo (10,2 mg, 2 etapas 91 %). IEN EM m/z = 751,67 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1-482.

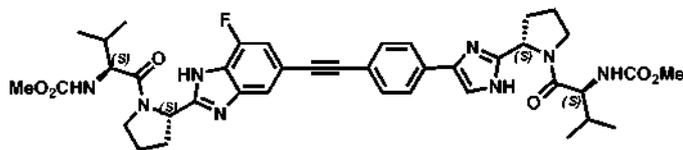


Etapa 1-482a. Una mezcla de *N*-Boc-*L*-prolina (0,210 g, 0,976 mmol) y TEA (0,14 ml, 0,976 mmol) en THF (10 ml) a -20 °C se trató con cloroformiato de *iso*-butilo (0,13 ml, 0,976 mmol) durante 30 minutos antes de una adición lenta de 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina (0,200 g, 0,976 mmol) en THF (2 ml). Después, esto se mantuvo a -20 °C durante 1 hora y después se calentó lentamente hasta ta y se agitó a ta durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de una espuma de color pardo (0,436 g). IEN EM $m/z = 402,23, 404,23 [M+H]^+$.

Etapa 1-482b. Una solución del compuesto en bruto de la etapa 1-482a (0,976 mmol como máximo) en ácido acético glacial (10 ml) se calentó a 65 °C durante 24 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (0,327 g, 2 etapas 87 %). IEN EM $m/z = 384,16, 386,16 [M+H]^+$.

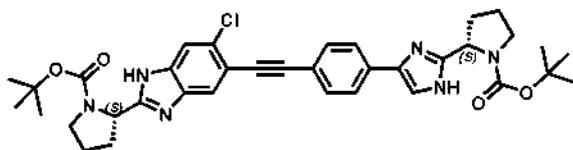
Etapa 1-482c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-482b (60,0 mg, 0,156 mmol), el compuesto de la etapa 1-1-1b (58,0 mg, 0,172 mmol), CuI (0,9 mg, 4,6 μmol) y Pd(PPh₃)₄ (9,0 mg, 7,8 μmol) en trietilamina (4 ml) y CH₃CN (4 ml) se desgasificó y se calentó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (54,2 mg, 54 %). IEN EM $m/z = 641,22 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-483.



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-482 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 755,55 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-484.



Etapa 1-484a. Una mezcla de 4-bromo-5-clorobenceno-1,2-diamina (0,3 g, 1,19 mmol) y dihidato de cloruro de estaño (II) (1,08 g, 4,77 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y después se neutralizó mediante la adición de NaOH acuoso 2 N. La mezcla resultante se repartió (EtOAc - agua) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pardo claro (0,256 g, 96 %).

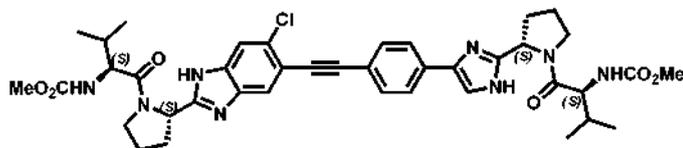
Etapa 1-484b. El compuesto de la etapa 1-484a (0,250 g, 1,13 mmol) en DMF (10 ml) se trató con *N*-Boc-*L*-prolina (0,243 g, 1,13 mmol), EDCHCl (0,281 g, 1,47 mmol) y DMAP (27,6 mg, 0,226 mmol) durante 12 horas antes de repartirse (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl acuoso 1 N y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de una espuma de color rojo pardo claro (0,401 g). IEN EM $m/z = 418,20, 420,20 [M+H]^+$.

Etapa 1-484c. Una solución del compuesto en bruto de la etapa 1-484b (1,13 mmol como máximo) en ácido acético glacial (10 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo pardo (0,326 g, 2 etapas 85 %). IEN EM

$m/z = 400,21, 402,21 [M+H]^+$.

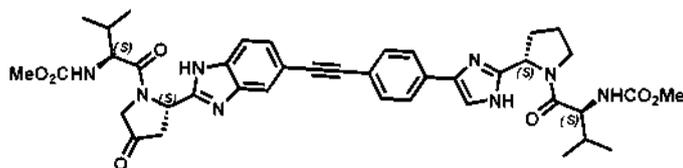
Etapa 1-484d. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-484c (55,0 mg, 0,140 mmol), el compuesto de la etapa 1-1-1b (56,5 mg, 0,168 mmol), CuI (0,8 mg, 4,1 μmol) y Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 6,9 μmol) en trietilamina (3 ml) y CH₃CN (3 ml) se desgasificó y se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (49,7 mg, 55 %). IEN EM $m/z = 657,40 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 1-485.



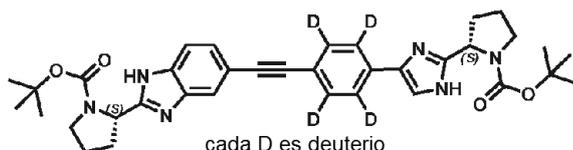
15 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-484 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 771,63 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-486.



20 Una solución del compuesto del ejemplo 1-517 (38,6 mg, 51,3 μmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se trató con ácido alcanforsulfónico (23,8 mg, 0,103 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,131 mg, 0,308 mmol) durante 5 horas antes de inactivarse con NsS₂O₃ acuoso saturado y NaHCO₃. La mezcla se repartió (EtOAc - agua) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH-CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pardo (33,2 mg, 86 %). IEN EM $m/z = 751,54 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-487.



30 Etapa 1-487a. Una solución de 4'-bromoacetofenona-d₇ (0,500 g, 2,43 mmol) en AcOH (10 ml) se trató con bromo (0,12 ml, 2,43 mmol) durante 24 horas antes de evaporarse a sequedad. El residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso saturado) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en forma de un cristal de color blanco (0,672 g, 98 %).

35 Etapa 1-487b. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-487a (0,670 g, 2,38 mmol) y *N*-Boc-L-prolina (0,511 g, 2,38 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadió lentamente a DIPEA (0,59 ml, 4,75 mmol). La mezcla se agitó a ta hasta la desaparición del material de partida. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un aceite de color amarillo pardo (1,06 g). IEN EM $m/z = 416,32, 418,32 [M+H]^+$.

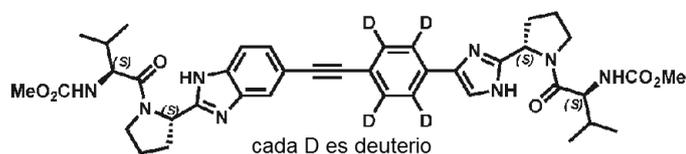
40 Etapa 1-487c. Una solución del compuesto de la etapa 1-487b (como máximo 2,38 mmol) en tolueno (24 ml) se añadió a acetato amónico (3,66 g, 47,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ ac.). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un polvo de color amarillo pardo (0,749 g, 2 etapas, 78 %). IEN EM $m/z = 396,20, 398,20 [M+H]^+$.

50 Etapa 1-487d. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-487c (200 mg, 0,505 mmol), el compuesto de la etapa 1-515d (0,188 g, 0,606 mmol), CuI (2,9 mg, 15,1 μmol) y Pd(PPh₃)₄ (29,1 mg, 25,2 μmol) en trietilamina (5 ml) y CH₃CN (5 ml)

se desgasificó y se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,151 g, 48 %). IEN EM $m/z = 627,58 [M+H]^+$.

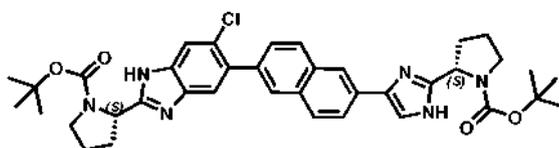
5

Ejemplo 1-488.



10 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-487 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 741,70 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-489.



15

Etapa 1-489a. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-458d (0,200 g, 0,452 mmol), bis(pinaco-lato)diboro (0,144 g, 0,565 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (36,9 mg, 0,0452 mmol) y acetato potásico (88,7 mg, 0,904 mmol) en DMSO (5 ml) se desgasificó y se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante 17 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió (EtOAc - agua). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,188 g, 85 %). IEN EM $m/z = 490,12 [M+H]^+$.

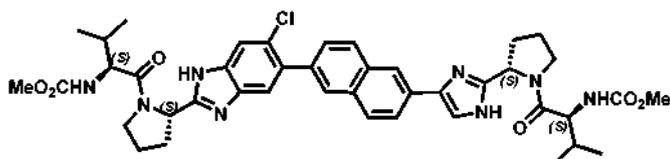
20

Etapa 1-489b. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-484c (50,0 mg, 0,125 mmol), el compuesto de la etapa 1-489a (73,2 mg, 0,150 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7,2 mg, 6,2 μmol) y NaHCO₃ (41,9 mg, 0,499 mmol) en DME (6 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó y se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21,3 mg, 25 %). IEN EM $m/z = 683,52 [M+H]^+$.

25

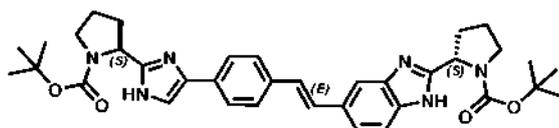
30

Ejemplo 1-490.



35 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 1-489 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 797,62 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-491.



40

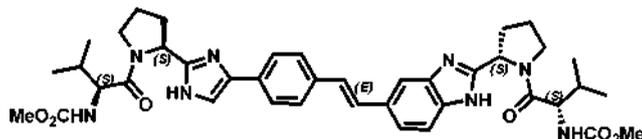
Etapa 1-491a. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1b (1,600 g, 4,369 mmol), tributil(vinil)-estaño (1,53 ml, 5,242 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5 mol%, 0,250 g, 0,218 mmol) en tolueno (20 ml) se desgasificó y después se sometió a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 18 h antes de dejarse enfriar a ta. La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos- acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma rosa (0,912 g, 67 %). IEN EM $m/z = 314,18 [M+H]^+$.

45

Etapa 1-491b. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-491a (1,251 g, 3,191 mmol), el compuesto de la etapa 1-1d

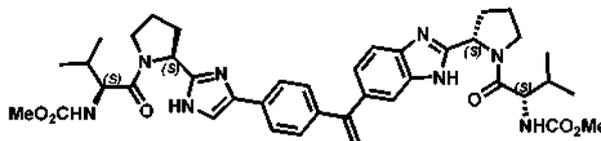
(1,000 g, 3,191 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%, 35,8 mg, 0,160 mmol) y P(*o*-tolilo)₃ (0,121 g, 0,399 mmol) en Et₃N (4,45 ml) y CH₃CN (30 ml) se desgasificó y se sometió a reflujo en una atmósfera de gas de N₂ durante 20 horas antes de evaporarse. El residuo se recogió en diclorometano y se filtró a través un lecho corto de Celite. El filtrado se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,471 g, 74 %). IEN EM *m/z* = 625,05 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-492.



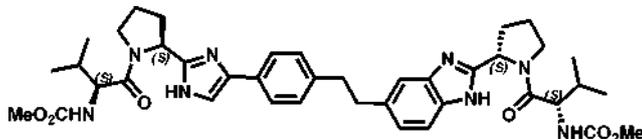
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-491 usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-448. IEN EM *m/z* = 739,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-493.



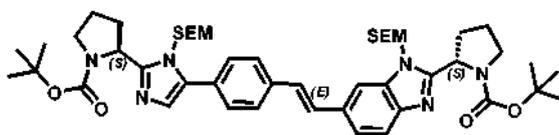
El compuesto del título se obtuvo como un producto menor (~2 %) en el ejemplo 1-492. IEN EM *m/z* = 739,03 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-494.



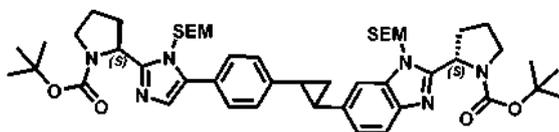
Se añadió Pd(OH)₂ (20 % sobre carbono, 10,8 mg) en una solución del compuesto del ejemplo 1-492 (10,8 mg, 0,0146 mmol) en EtOH (1,5 ml). La suspensión se purgó 3 veces con H₂ y se agitó a ta durante 6 h en una atmósfera de H₂ (0,42 MPa (60 psi)) antes de filtrarse a través un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,2 mg, 59 %). IEN EM *m/z* = 741,13 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-495.



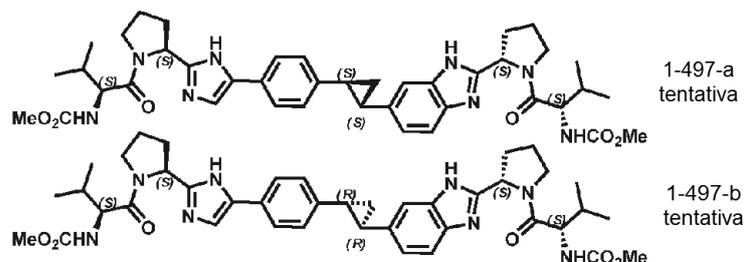
A una solución del compuesto del ejemplo 1-491 (0,268 g, 0,430 mmol) en DMF (6 ml) se añadió a NaH (al 60 % en aceite mineral, 36,0 mg, 0,902 mmol) a ta. La suspensión se agitó a ta durante 1 hora. Se añadió gota a gota a SEMCl (0,154 ml, 0,868 mmol) a ta. Después de 1,5 horas a ta, la reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (0,290 g, 76 %). La regioquímica de los grupos SEM no se determinó. IEN EM *m/z* = 885,25 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-496.



A una solución del compuesto del ejemplo 1-495 (0,150 g, 0,169 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió Pd(OAc)₂ (3,8 mg, 0,0169 mmol) a 0 °C. Se añadió diazometano en exceso (solución en éter) con una pipeta de plástico hasta que se consumió el material de partida. La suspensión se concentró. El residuo se recogió en diclorometano y se filtró a través un lecho corto de celite. El filtrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar los compuestos del título en forma de un aceite incoloro (0,106 g, 70 %). La regioquímica del grupo SEM y la estereoquímica del anillo ciclopropilo no se determinaron. IEN EM m/z = 899,07 [M+H]⁺.

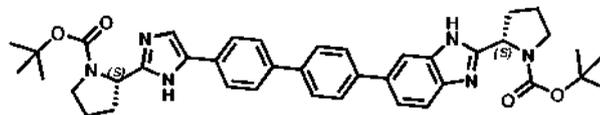
Ejemplo 1-497.



Etapa 1-497a. Una solución del compuesto del ejemplo 1-496 (0,106 g, 0,118 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 12 ml) a 50 °C durante 4 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar los compuestos deseados en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 1-497b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-497a (0,118 mmol como máximo) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (41,3 mg, 0,236 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (85,2 mg, 0,224 mmol) en presencia de DIPEA (0,41 ml, 2,360 mmol) durante 1 hora a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. El residuo se repartió (EtOAc - H₂O). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC FI (tampón NH₄HCO₃-MeOH) para dar los compuestos del título: el diastereómero principal (497-a, tentativa) en forma de un sólido de color amarillo (19,4 mg), IEN EM m/z = 753,12 [M+H]⁺; y el diastereómero menor (497-b, tentativa) en forma de un sólido de color amarillo (3,1 mg), IEN EM m/z = 753,12 [M+H]⁺. La estereoquímica de los anillos ciclopropilo no se determinó.

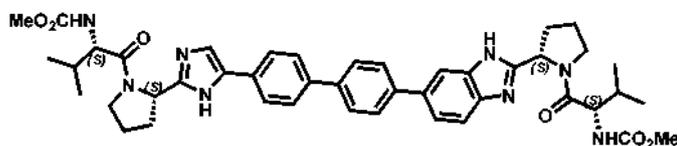
Ejemplo 1-498.



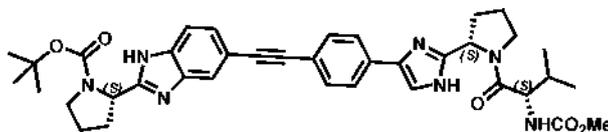
Etapa 1-498a. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-458e (0,250 g, 0,605 mmol), 1-bromo-4-yodobenceno (0,257 g, 0,908 mmol), NaHCO₃ (0,203 g, 2,42 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (34,9 mg, 30,2 μmol) en DME (12 ml) y agua (4 ml) se desgasificó y se calentó a 85 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo muy claro (0,246 g, 92 %). IEN EM m/z = 442,00, 444,00 [M+H]⁺.

Etapa 1-498b. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1e (81,1 mg, 0,185 mmol), el compuesto de la etapa 1-498a (85,8 mg, 0,194 mmol), Pd(PPh₃)₄, (21,4 mg, 18,5 μmol) y NaHCO₃ (62,1 mg, 0,739 mmol) en DME (3 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó y se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante 22 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,100 g, 81 %). IEN EM m/z = 675,17 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-499.



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-498 usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-448. IEN EM m/z = 789,06 [M+H]⁺.

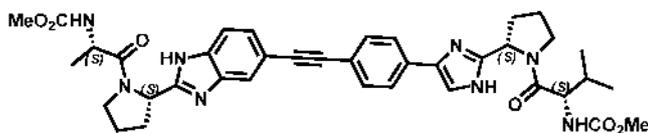
Ejemplo 1-500.

- 5 Etapa 1-500a. Una solución del compuesto de la etapa 1-515b (2,000 g, 4,553 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 50 ml) a ta durante 1,5 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM $m/z = 339,89 [M+H]^+$.
- 10 Etapa 1-500b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-500a (4,553 mmol como máximo) y ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,798 g, 4,553 mmol) en DMF (15 ml) se trató con HATU (1,644 g, 4,325 mmol) en presencia de DIPEA (7,93 ml, 45,53 mmol) durante 1,5 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se repartió (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (2,026 g, 90 % en 2 etapas). IEN EM $m/z = 496,90 [M+H]^+$.

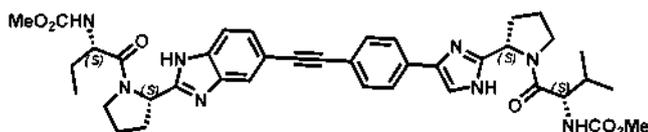
20 Etapa 1-500c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-500b (0,800 g, 1,612 mmol), el compuesto de la etapa 1-515d (0,501 g, 1,612 mmol), Pd(PPh₃)₄, (5 mol%, 93,1 mg, 80,6 μmol) y CuI (3 mol%, 9,2 mg, 48,3 μmol) en Et₃N (4 ml) y THF (12 ml) se desgasificó y se agitó a 40 °C en una atmósfera de N₂ durante 18 horas. Los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,705 g, 64 %). IEN EM $m/z = 680,09 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-501.

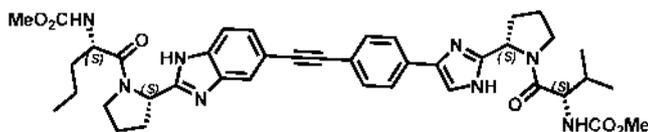
- 25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-500 y ácido (S)-2-(metoxi-carbonilamino)propanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 709,05 [M+H]^+$.

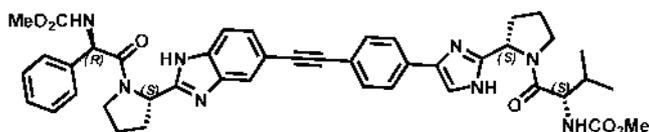
Ejemplo 1-502.

- 35 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-500 y ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)butanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 723,05 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-503.

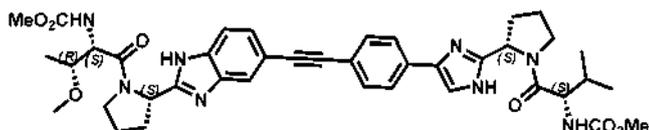
- 40 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-500 y ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)pentanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 737,09 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-504.



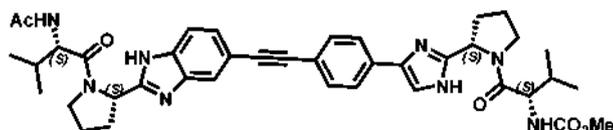
5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-500 y ácido (R)-(metoxicarbonil)aminofenilacético usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 771,06 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-505.



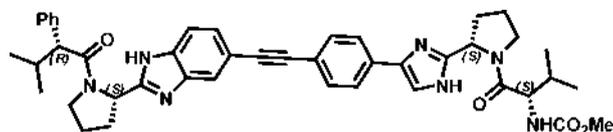
10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-500 y ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 753,05 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 1-506.



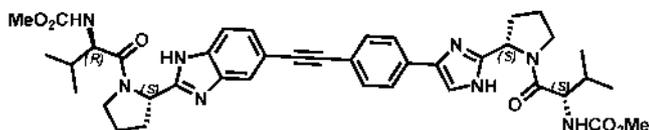
20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-500 y ácido (S)-2-acetamido-3-metilbutanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 721,48 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-507.



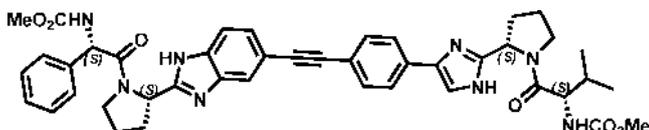
25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-500 y ácido (R)-3-metil-2-fenilbutanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 740,50 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-508.

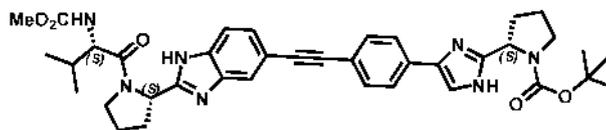


35 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-500 y ácido (R)-2-(metoxi-carbonilamino)-3-metilbutanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 737,49 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-509.



40 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-500 y ácido (S)-2-(metoxi-carbonilamino)-2-fenilacético usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 771,40 [M+H]^+$.

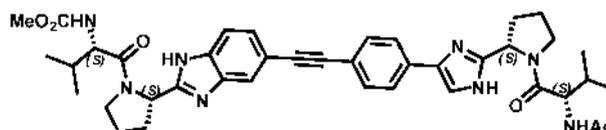
Ejemplo 1-510.

5 Etapa 1-510a. Una solución del compuesto del compuesto de la etapa 1-515d (1 g, 3,21 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 12 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. Etapa 1-510b. La mezcla de compuestos de la etapa 1-510a (3,21 mmol como máximo) y el compuesto de la etapa 1-515g (562 mg, 3,21 mmol) en DMF (12 ml) se añadió a diisopropiletilamina (4,56 ml, 32 mmol) y HATU (1,22 g, 3,21 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de retirar todos los volátiles para proporcionar una suspensión de color pardo, que se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso (0,5 M). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc-metanol) para dar el compuesto deseado.

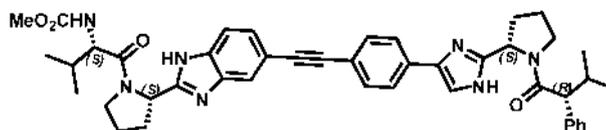
15 Etapa 1-510c. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-510b y 1-515b usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-500c. IEN EM $m/z = 680,36 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-511.

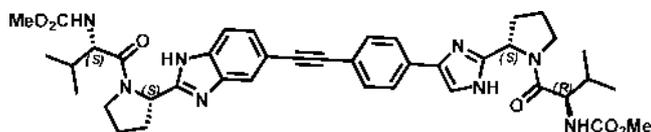
20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-510 y ácido (S)-2-acetamido-3-metilbutanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 721,49 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-512.

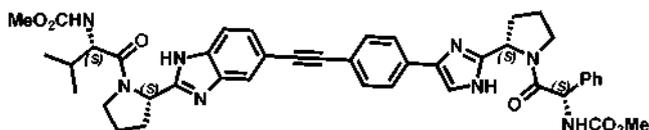
25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-510 y ácido (R)-3-metil-2-fenilbutanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 740,51 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-513.

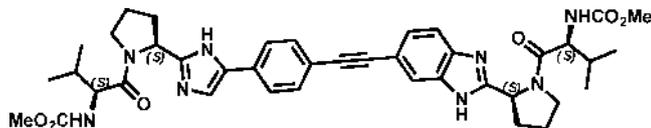
30 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-510 y ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 737,50 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-514.

35 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-510 y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-500a y 1-500b. IEN EM $m/z = 771,49 [M+H]^+$.



Ejemplo 1-515.



5 Etapa 1-515a. En una mezcla de 2-bromo-1-(4-yodofenil)etanona (5 g, 15,4 mmol) y ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (3,48 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió diisopropiletilamina (2,4 ml, 17 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas antes de repartirse entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexano-EtOAc) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (6,0 g, 86 %). IEN EM $m/z = 481,94 [M+Na]^+$.

15 Etapa 1-515b. La mezcla del compuesto de la etapa 1-515a (6,0 g, 12,5 mmol) y acetato amónico (15,1 g, 196 mmol) en tolueno (80 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas antes de repartirse entre agua y NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un aceite de color rojo intenso. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexano-EtOAc) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (5,34 g, 93 %). IEN EM $m/z = 439,83 [M+H]^+$.

20 Etapa 1-515c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1-1b (2,010 g, 5,488 mmol), trimetil-sililacetileno (2,33 ml, 16,46 mmol), CuI (0,110 g, 0,576 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,308 g, 0,439 mmol) en Et₃N (50 ml) se desgasificó y después se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche antes de evaporarse. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (1,140 g, 54 %). IEN EM $m/z = 384,22 [M+H]^+$.

25 Etapa 1-515d. Una suspensión del compuesto de la etapa 1-515c (1,140 g, 2,972 mmol) y K₂CO₃ (1,027 g, 7,430 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a ta durante 2 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se repartió (EtOAc - H₂O). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (0,792 g, 86 %). IEN EM $m/z = 312,18 [M+H]^+$.

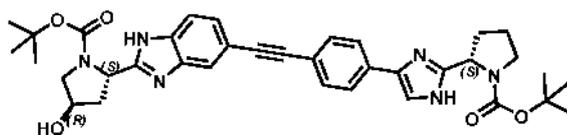
30 Etapa 1-515e. La mezcla de compuestos de la etapa 1-515b (9,1 g, 20,7 mmol) y la etapa 1-515d (6,45 g, 20,7 mmol) en THF (200 ml), trietilamina (60 ml) y acetonitrilo (200 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,15 g, 1 mmol) y yoduro de cobre (I) (119 mg, 0,62 mmol). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno entes de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, a 50 °C durante 2 horas y a 60 °C durante 1 hora. Después de la adición de NaOH acuoso (1 M, 100 ml), la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar una suspensión de color pardo, que se absorbió con sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc-metanol) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (10,8 g, 84 %). IEN EM $m/z = 623,07 [M+H]^+$.

40 Etapa 1-515f. Una solución del compuesto de la etapa 1-515e (3 g, 4,58 mmol) en diclorometano (50 ml) y MeOH (5 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 40 ml) a ta durante 2 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM $m/z = 423,06 [M+H]^+$.

45 Etapa 1-515 g. La mezcla de L-valina (50 g, 0,427 mol) en 1,4-dioxano (140 ml) se añadió a agua (630 ml), NaOH (54,7 g, 1,4 mol) y clorofornato de metilo (65,7 ml, 0,85 mol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 22 horas antes de añadirse a diclorometano (400 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (400 ml) antes de acidificación con ácido clorhídrico (37 % en agua, 90 ml). La suspensión turbia se extrajo con EtOAc (500 ml) dos veces y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco, que se recrystalizó con hexano y EtOAc para proporcionar el producto deseado en forma de cristales de tipo aguja incoloros (54 g, 72 %). RMN ¹H (d⁶-DMSO) 12,52 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,98 (m, 6H).

55 Etapa 1-515h. La mezcla de compuestos de la etapa 1-515f (4,58 m ml como máximo) y la etapa 1-515g (1,61 g, 9,16 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió a diisopropiletilamina (5,21 ml, 39 mmol) y HATU (3,31 g, 8,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos antes de repartirse entre EtOAc (500 ml) y NaOH acuoso (0,5 M, 50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar una suspensión de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, EtOAc-metanol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (2,31 g, 65 % en 2 etapas). IEN EM $m/z = 737,12 [M+H]^+$.

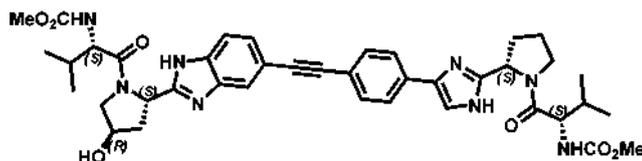
60 Ejemplo 1-516.



El compuesto del título se preparó a partir de ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-515a a 1-515e. IEN EM $m/z = 639,36 [M+H]^+$.

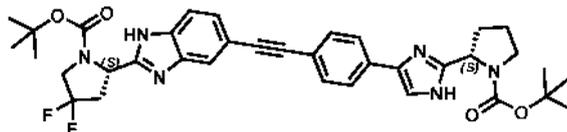
5

Ejemplo 1-517.



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-516 usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 753,46 [M+H]^+$.

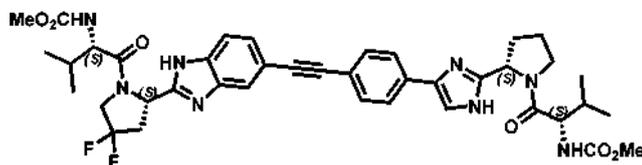
Ejemplo 1-518.



15

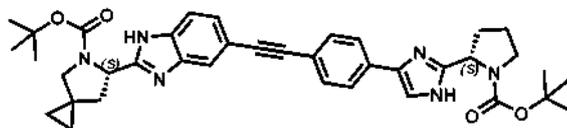
El compuesto del título se preparó a partir de ácido (2S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico usando procedimientos similares a los descritos en las etapas 1-515a a 1-515e. IEN EM $m/z = 659,35 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 1-519.



25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-518 usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 773,34 [M+H]^+$.

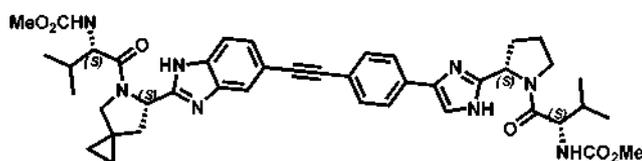
Ejemplo 1-520.



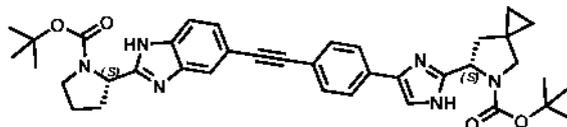
30

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-1-1b, 4-bromo-1,2-diaminobenceno y ácido (6S)-5-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5-azaespiro[2,4]heptano-6-carboxílico (preparado de acuerdo con el documento WO 20091102325) usando procedimientos similares al descrito en ejemplos 1-1 y 1-1-1. IEN EM $m/z = 649,30 [M+H]^+$.

35 Ejemplo 1-521.



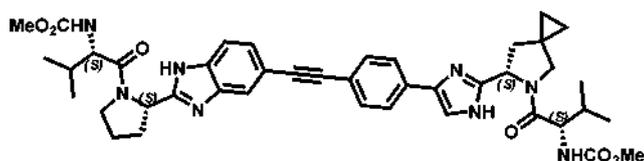
40 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1-521 usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 763,30 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-522.

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2,4'-dibromoacetofenona, el compuesto de la etapa 1-515d y (6S)- ácido 5-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5-azaespiro[2,4]heptano-6-carboxílico (preparado de acuerdo con el documento WO 20091102325) usando procedimientos similares al descrito en ejemplos 1-1 y 1-515. IEN EM $m/z = 649,35 [M+H]^+$.

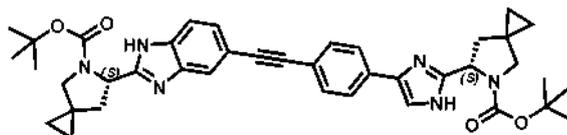
Ejemplo 1-523.

10



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1-522 usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 763,44 [M+H]^+$.

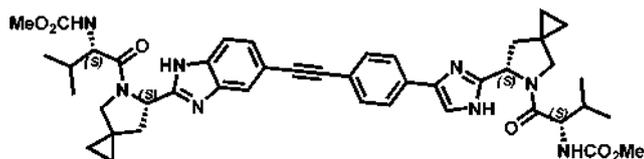
15

Ejemplo 1-524.

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2,4'-dibromoacetofenona, 4-bromo-1,2-diamino-benceno y ácido (6S)-5-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5-azaespiro[2,4]heptano-6-carboxílico (preparado de acuerdo con el documento WO 2009/102325) usando procedimientos similares al descrito en ejemplos 1-1 y 1-515. IEN EM $m/z = 675,35 [M+H]^+$.

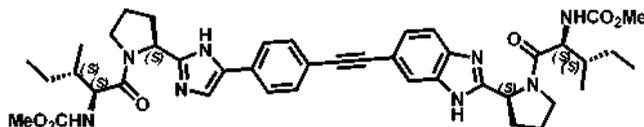
Ejemplo 1-525.

25



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1-524 usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-448. IEN EM $m/z = 789,47 [M+H]^+$.

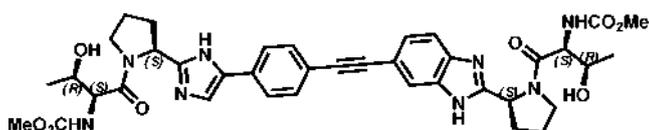
30

Ejemplo 1-526.

- 35 Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-515f (0,105 mmol como máximo) y ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (preparado por un procedimiento similar al de la etapa 515 g, 35 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con HATU (79 mg, 0,21 mmol) en presencia de DIPEA (0,15 ml, 1,05 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un aceite de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 2 etapas 75 %). IEN EM $m/z = 765,14 [M+H]^+$.

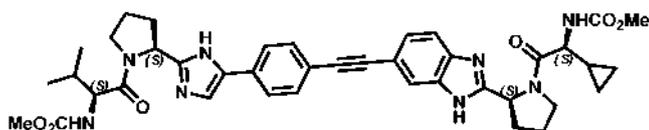
40

Ejemplo 1-527.



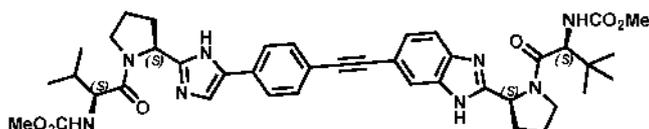
Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-515f (0,10 mmol como máximo) y ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (preparado por un procedimiento similar al descrito en la etapa 1-515g, 35 mg, 0,20 mmol) en DMF (2 ml) se trató con HATU (76 mg, 0,20 mmol) en presencia de DIPEA (0,12 ml, 0,80 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un aceite de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-Me-OH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (64 mg, 2 etapas 86 %). IEN EM $m/z = 741,07 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 1-528.



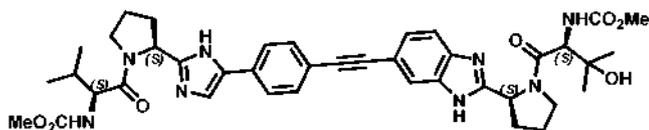
15 Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 1-480a (0,015 mmol como máximo) y ácido (S)-2-ciclopropil-2-(metoxicarbonilamino)acético (preparado por un procedimiento similar al descrito en la etapa 1-515g, 2,6 mg, 0,015 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con HATU (5,7 mg, 0,015 mmol) en presencia de DIPEA (0,03 ml, 0,15 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un aceite de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,6 mg, 2 etapas 69 %). IEN EM $m/z = 735,22 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 1-529.



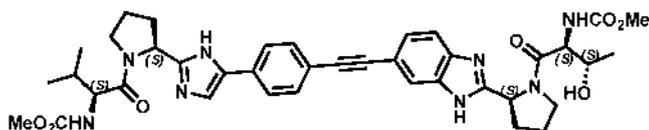
25 El compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,9 mg, 2 etapas 71 %) se preparó a partir del compuesto en bruto de la etapa 1-480a (0,015 mmol como máximo) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (2,8 mg, 0,015 mmol) usando los procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1-528. IEN EM $m/z = 751,55 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 1-530.



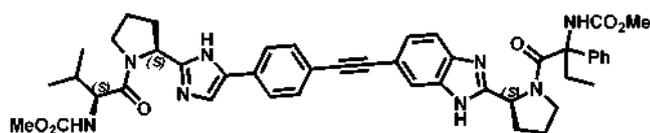
35 El compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,3 mg, 2 etapas 65 %) se preparó a partir del compuesto en bruto de la etapa 1-480a (0,015 mmol como máximo) y ácido (S)-3-hidroxi-2-(metoxicarbonil-amino)-3-metilbutanoico (2,8 mg, 0,015 mmol) usando los procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1-528. IEN EM $m/z = 753,36 [M+H]^+$.

40 Ejemplo 1-531.



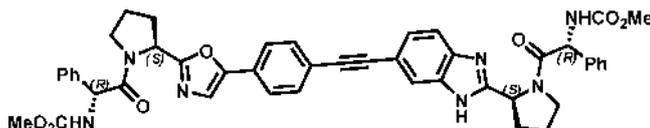
45 El compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,0 mg, 2 etapas 36 %) se preparó a partir del compuesto en bruto de la etapa 1-480a (0,015 mmol como máximo) y ácido (2S,3S)-3-hidroxi-2-(metoxi-carbonilamino)butanoico (2,6 mg, 0,015 mmol) usando los procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1-528. IEN EM $m/z = 739,26 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-532.



Los compuestos del título en forma de un sólido de color amarillo (5,5 mg, 2 etapas 46 %) se prepararon a partir del compuesto en bruto de la etapa 1-480a (0,015 mmol como máximo) y ácido 2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilbutanoico (2,6 mg, 0,015 mmol) usando los procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1-528. IEN EM $m/z = 799,46 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-533.

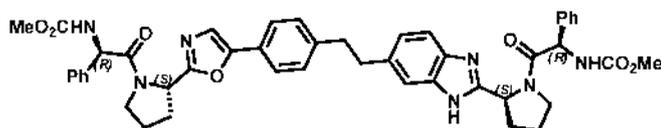


Etapa 1-533a. Una mezcla de 2-(5-(4-bromofenil)oxazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (preparada de acuerdo con el documento US2008I311075A1, 47,5 mg, 0,12 mmol) y el compuesto de la etapa 1-515d (38 mg, 0,12 mg) en trietilamina (10 ml) se añadió a tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg, 0,012 mmol) y yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,01 mmol). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno antes de agitarse a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc y la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar una suspensión de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexano-EtOAc) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (56 mg, 59 %). IEN EM $m/z = 623,95 [M+H]^+$.

Etapa 1-533b. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-533a usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-2-1a. IEN EM $m/z = 424,02 [M+H]^+$.

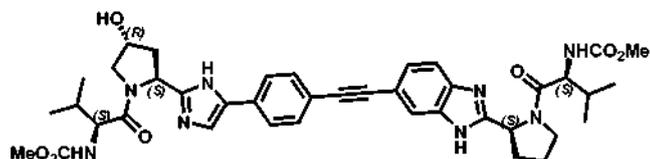
Etapa 1-533c. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-533b usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-2-1b. IEN EM $m/z = 805,92 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-534.



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1-533 usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-2-2. IEN EM $m/z = 810,10 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-535.



Etapa 1-535a. El producto deseado se preparó a partir de ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515a. IEN EM $m/z = 476,14 [M+H]^+$.

Etapa 1-535b. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-535a usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515b. IEN EM $m/z = 455,99 [M+H]^+$.

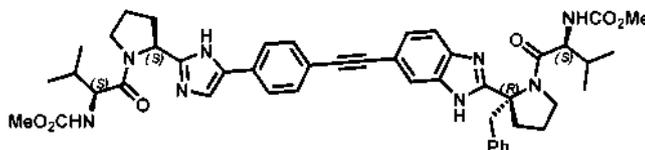
Etapa 1-535c. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-535b y el compuesto de la etapa 1-515d usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515e. IEN EM $m/z = 639,30 [M+H]^+$.

Etapa 1-535d. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-535c usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515f. IEN EM $m/z = 439,26 [M+H]^+$.

Etapa 1-535e. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-535d y el compuesto de la etapa

1-515 g usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515h. IEN EM $m/z = 753,40 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-536.



5

Etapa 1-536a. La mezcla de ácido (R)-2-bencil-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,66 mmol) y 4-bromo-1,2-diaminobenceno (135 mg, 0,73 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió a EDC (138 mg, 0,73 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (40 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de repartirse entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar una suspensión de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexano-EtOAc) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (190 mg, 61 %). IEN EM $m/z = 474,18 [M+H]^+$.

10

Etapa 1-536b. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-536a usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1b. IEN EM $m/z = 456,17 [M+H]^+$.

15

Etapa 1-536c. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-536b y el compuesto de la etapa 1-1-1b usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1-1c. IEN EM $m/z = 713,46 [M+H]^+$.

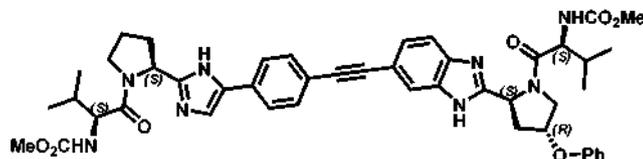
Etapa 1-536d. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-536c usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515f. IEN EM $m/z = 513,30 [M+H]^+$.

20

Etapa 1-536e. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-536d y el compuesto de la etapa 1-515 g usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515h. IEN EM $m/z = 827,49 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 1-537.



Etapa 1-537a. El producto deseado se preparó a partir de ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fenoxipirrolidin-2-carboxílico usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-536a. IEN EM $m/z = 476,14 [M+H]^+$.

30

Etapa 1-537b. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-537a usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1b. IEN EM $m/z = 458,16 [M+H]^+$.

35

Etapa 1-537c. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-537b y el compuesto de la etapa 1-1-1b usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1-1c. IEN EM $m/z = 715,36 [M+H]^+$.

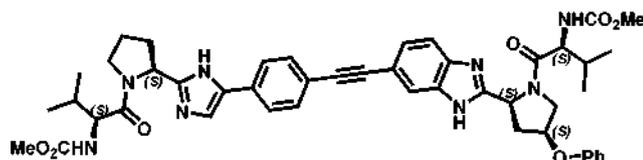
Etapa 1-537d. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-537c usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515f. IEN EM $m/z = 515,19 [M+H]^+$.

40

Etapa 1-537e. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-537d y el compuesto de la etapa 1-515 g usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515h. IEN EM $m/z = 829,35 [M+H]^+$.

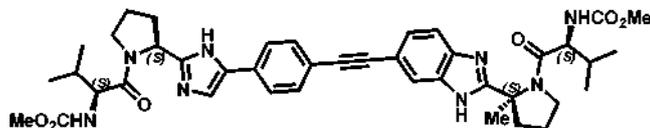
45

Ejemplo 1-538.

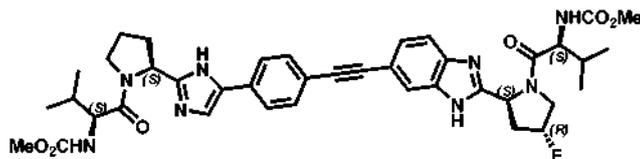


El compuesto del título se preparó a partir de ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fenoxipirrolidin-2-carboxílico usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-537. IEN EM $m/z = 829,42 [M+H]^+$.

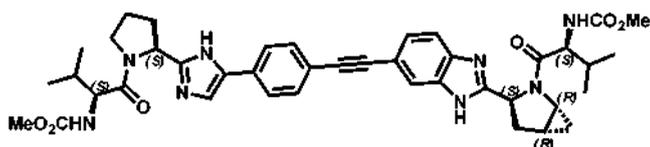
50

Ejemplo 1-539.

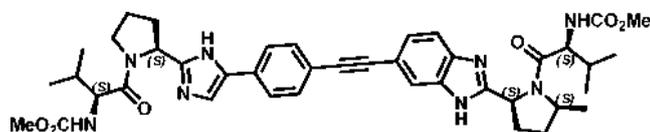
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-536. IEN EM $m/z = 751,34 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-540.

- 10 Etapa 1-540a. El producto deseado se preparó a partir de ácido (2S,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-536a. IEN EM $m/z = 402,07 [M+H]^+$.
- 15 Etapa 1-540b. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-540a usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1b. IEN EM $m/z = 384,09 [M+H]^+$.
- 20 Etapa 1-540c. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-540b y el compuesto de la etapa 1-1-1b usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1-1c. IEN EM $m/z = 641,32 [M+H]^+$.
- Etapa 1-540d. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-540c usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515f. IEN EM $m/z = 441,13 [M+H]^+$.
- 25 Etapa 1-540e. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-540d y el compuesto de la etapa 1-515 g usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515h. IEN EM $m/z = 755,31 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-541.

- 30 Etapa 1-541a. El producto deseado se preparó a partir de ácido (1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el documento WO 2009/102325) usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-536a. IEN EM $m/z = 396,13 [M+H]^+$.
- 35 Etapa 1-541b. El producto deseado se preparó a partir del compuesto 1-541a usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1b. IEN EM $m/z = 378,11 [M+H]^+$.
- 40 Etapa 1-541c. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-541 b y el compuesto de la etapa 1-1-1b usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1-1c. IEN EM $m/z = 635,43 [M+H]^+$.
- Etapa 1-541d. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-541c usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515f. IEN EM $m/z = 435,31 [M+H]^+$.
- 45 Etapa 1-541e. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-541d y el compuesto de la etapa 1-515 g usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515h. IEN EM $m/z = 749,45 [M+H]^+$.

Ejemplo 1-542.

Etapa 1-542a. El producto deseado se preparó a partir de ácido (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-carboxílico (preparado de acuerdo con Journal of Medicinal Chemistry 2009, 49, 3250) usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-536a.. IEN EM m/z = 398,07 [M+H]⁺.

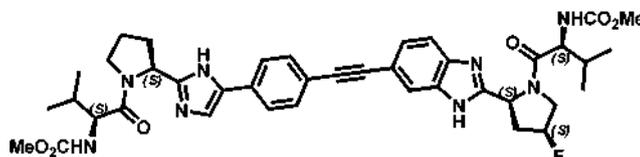
Etapa 1-542b. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-542a usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1b. IEN EM m/z = 380,01 [M+H]⁺.

Etapa 1-542c. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-542b y el compuesto de la etapa 1-1-1b usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1-1c. IEN EM m/z = 637,39 [M+H]⁺.

Etapa 1-542d. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-542c usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515f. IEN EM m/z = 437,26 [M+H]⁺.

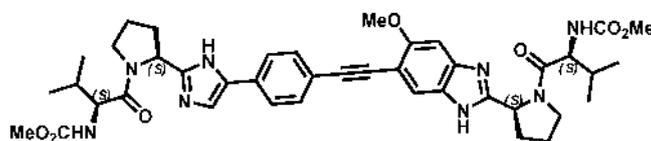
Etapa 1-542e. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-542d y el compuesto de la etapa 1-515 g usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515h. IEN EM m/z = 751,44 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-543.



El compuesto del título se preparó a partir de ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico usando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1-540. IEN EM m/z = 755,42 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-544.



Etapa 1-544a. El producto deseado se preparó a partir de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico y 4-bromo-5-metoxibenceno-1,2-diamina (preparada de acuerdo con Journal of Medicinal Chemistry 1997, 40, 730) usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-536a. IEN EM m/z = 414,10 [M+H]⁺.

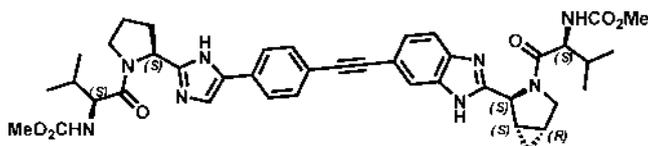
Etapa 1-544b. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-544a usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1b. IEN EM m/z = 396,06 [M+H]⁺.

Etapa 1-544c. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-544b y el compuesto de la etapa 1-1-1b usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1-1 c. IEN EM m/z = 653,39 [M+H]⁺.

Etapa 1-544d. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-544c usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515f. IEN EM m/z = 453,27 [M+H]⁺.

Etapa 1-544e. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-544d y el compuesto de la etapa 1-515 g usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515h. IEN EM m/z = 767,47 [M+H]⁺.

Ejemplo 1-545.



Etapa 1-545a. El producto deseado se preparó a partir de ácido (1S,2S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (preparado de acuerdo con J. Org. Chem, 1999, 64, 547) usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-536a. IEN EM m/z = 396,25 [M+H]⁺.

Etapa 1-545b. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-545a usando procedimientos

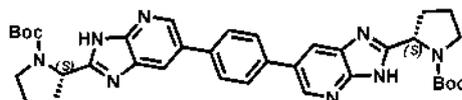
similares al descrito en la etapa 1-1b. IEN EM $m/z = 378,21 [M+H]^+$.

Etapa 1-545c. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-545b y el compuesto de la etapa 1-1-1b usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-1-1c. IEN EM $m/z = 635,33 [M+H]^+$.

Etapa 1-545d. El producto deseado se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-545c usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1f. IEN EM $m/z = 435,28 [M+H]^+$.

Etapa 1-545e. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1-545d y el compuesto de la etapa 1-515 g usando procedimientos similares al descrito en la etapa 1-515h. IEN EM $m/z = 749,44 [M+H]^+$.

Ejemplo 2-1.

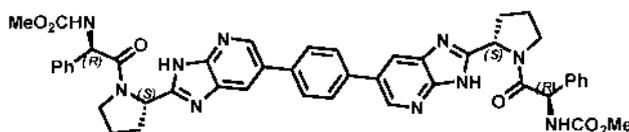


Etapa 2-1 a. Una mezcla de *N*-Boc-L-prolina (2,289 g, 10,6 mmol) y 5-bromo-2,3-diamino-benceno (2,00 g, 10,6 mmol) en DMF (40 ml) se trató con EDCHCl (2,651 g, 13,8 mmol) y DMAP (0,130 g, 1,06 mmol) a ta durante 12 horas y después a 60 °C durante 12 horas más. La mezcla oscura resultante se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de una espuma de color pardo oscuro que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM $m/z = 385,23, 387,23 [M+H]^+$.

Etapa 2-1b. Una solución del compuesto en bruto de la etapa 2-1a (teo. 10,6 mmol) en ácido acético glacial (100 ml) se calentó a 50 °C durante 24 horas. Los volátiles se evaporaron y la mezcla de color oscuro se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color pardo (200 mg). IEN EM $m/z = 267,07, 269,07 [M+H-Boc]^+$.

Etapa 2-1c. Una mezcla del compuesto de la etapa 2-1b (78 mg, 0,21 mmol), 1,4-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno (33 mg, 0,10 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11,5 mg, 0,01 mmol) y NaHCO₃ (50,4 mg, 0,60 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 90 °C durante 6 horas en una atmósfera de N₂ antes de repartirse (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ acuoso, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexano-EtOAc) para dar el compuesto del título (8 mg). IEN EM $m/z = 651,30 [M+H]^+$.

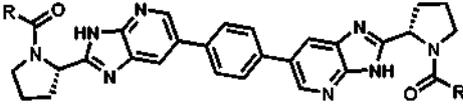
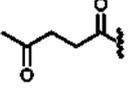
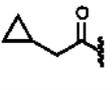
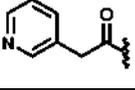
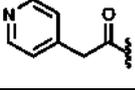
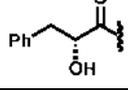
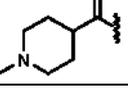
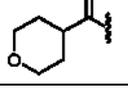
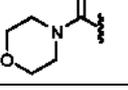
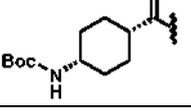
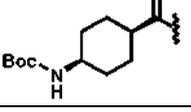
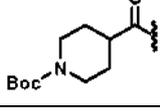
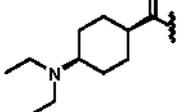
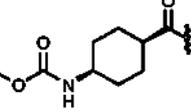
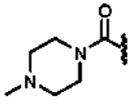
Ejemplo 2-2.

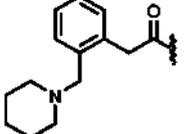
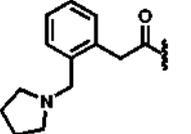
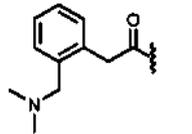
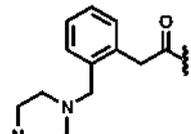
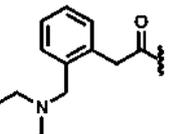
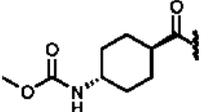
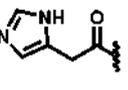
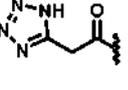
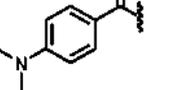
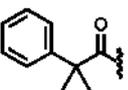
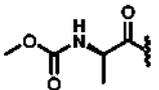
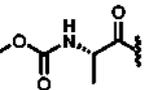
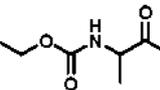
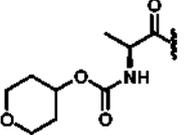
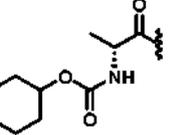
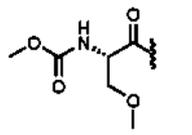
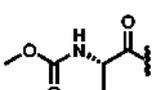
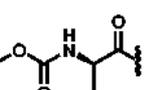
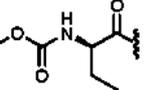
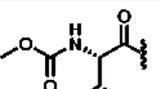
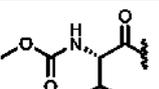
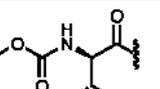


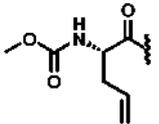
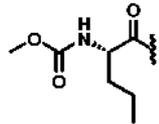
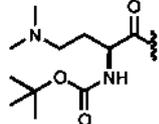
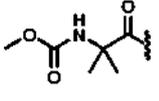
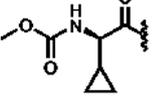
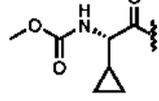
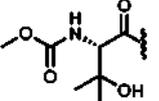
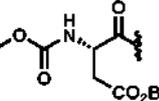
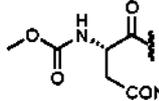
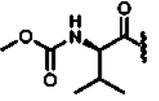
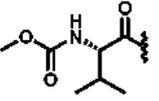
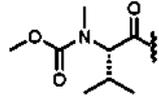
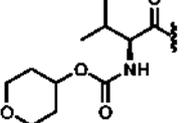
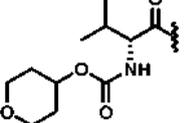
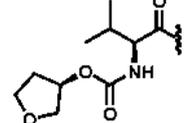
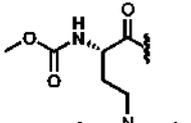
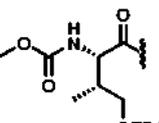
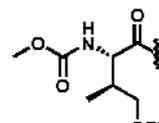
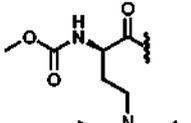
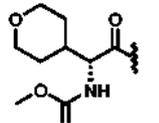
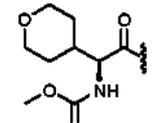
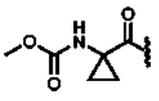
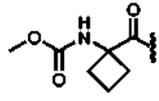
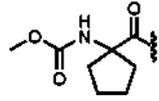
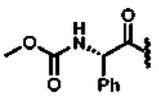
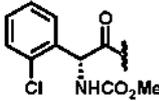
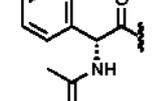
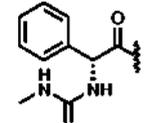
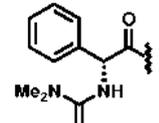
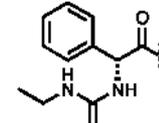
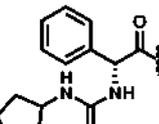
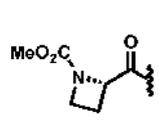
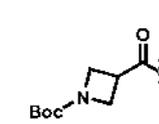
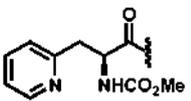
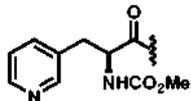
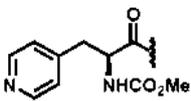
Una solución del compuesto del ejemplo 2-1 (8 mg, 0,012 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5 ml) a ta durante 40 minutos antes de retirar todos los volátiles por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió de nuevo en DMF (2 ml) y se añadieron DIPEA (0,3 ml, 2,1 mmol), HATU (20 mg, 0,053 mmol) y ácido (R)-(metoxicarbonil)-aminofeniloacético (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 16 mg, 0,053 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 40 minutos antes de retirar todos los volátiles mediante un flujo de N₂. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título (1,2 mg). IEN EM $m/z = 833,38 [M+H]^+$.

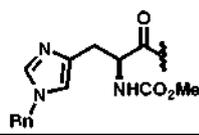
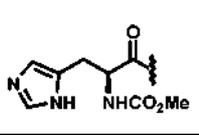
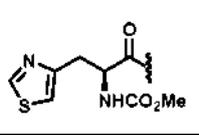
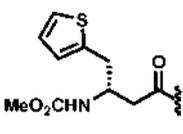
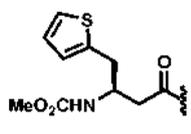
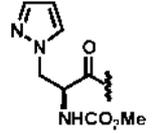
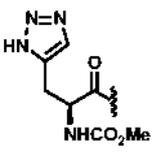
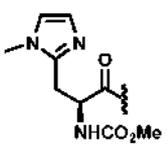
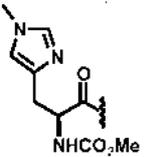
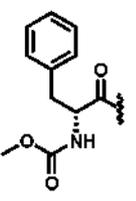
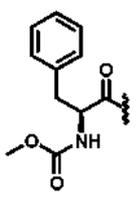
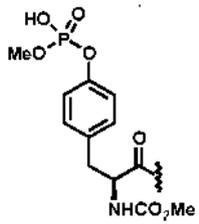
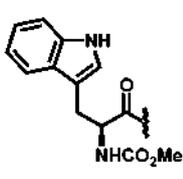
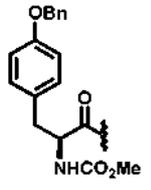
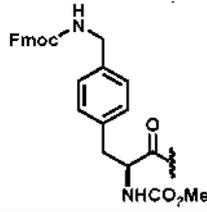
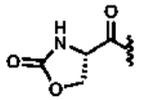
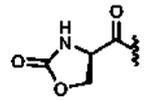
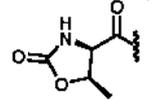
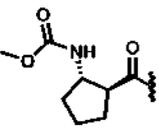
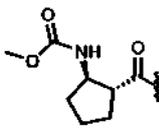
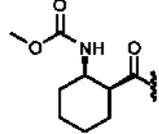
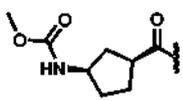
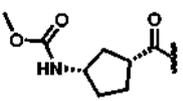
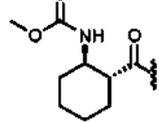
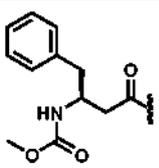
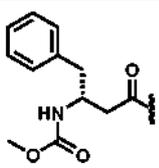
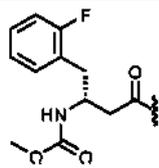
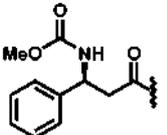
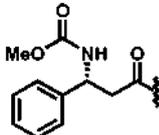
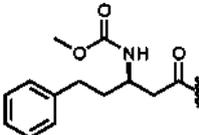
Los compuestos de los ejemplos restantes 2-3 a 2-508 pueden prepararse usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos 2-1, 2-2 y 2-509 a 2-516, y/o como se describe en los Métodos Sintéticos.

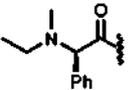
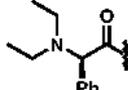
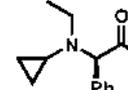
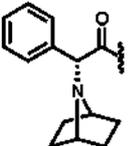
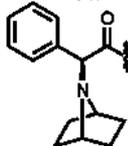
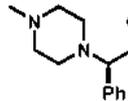
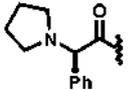
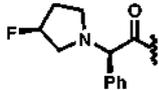
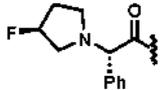
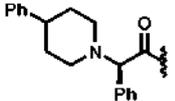
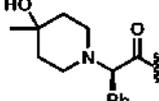
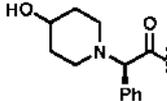
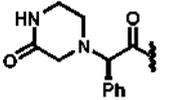
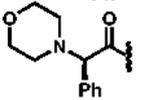
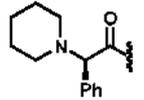
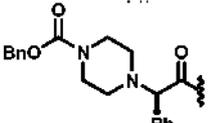
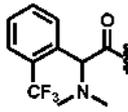
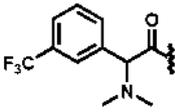
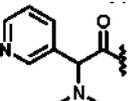
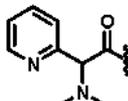
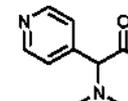
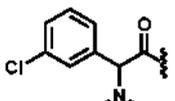
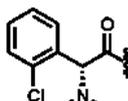
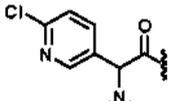
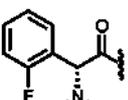
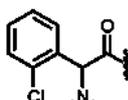
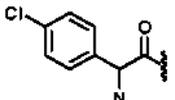
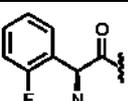
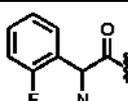
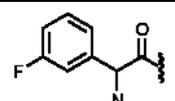
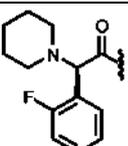
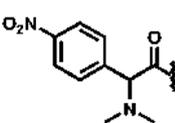
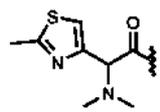
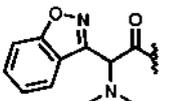
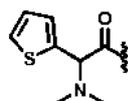
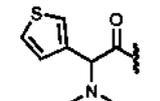
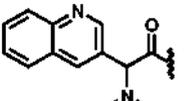
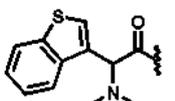
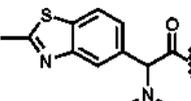
Tabla 10a: Ejemplos 2-3 a 2-219.

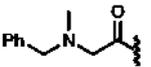
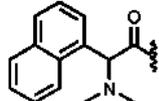
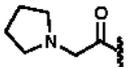
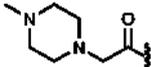
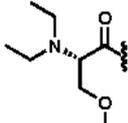
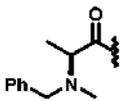
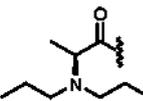
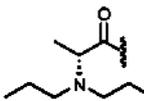
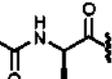
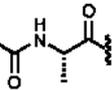
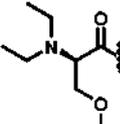
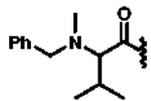
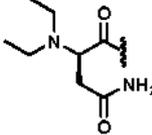
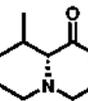
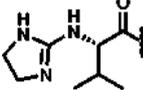
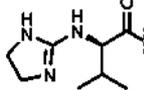
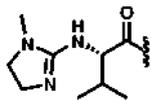
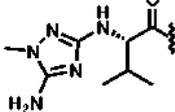
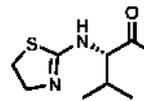
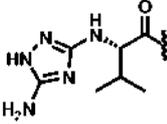
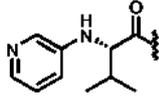
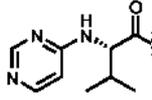
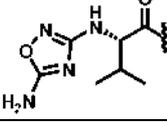
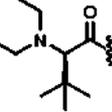
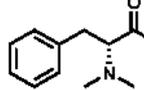
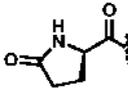
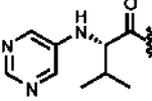
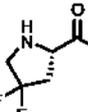
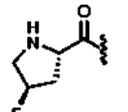
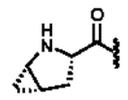
					
Entrada 2-		Entrada 2-		Entrada 2-	
				3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

Entrada 2-		Entrada 2-		Entrada 2-	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

Entrada 2-		Entrada 2-		Entrada 2-	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	

Entrada 2-		Entrada 2-		Entrada 2-	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	

Entrada 2-		Entrada 2-		Entrada 2-	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	

Entrada 2-		Entrada 2-		Entrada 2-	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	

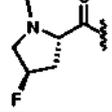
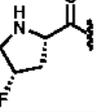
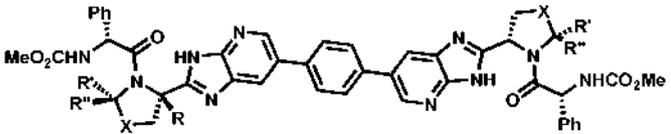
Entrada 2-		Entrada 2-		Entrada 2-	
217		218		219	

Tabla 11: Ejemplos 2-220 a 2-229.

									
Entrada 2-	R	R'	R''	X	Entrada 2-	R	R'	R''	X
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	Me	H	H	O	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

5

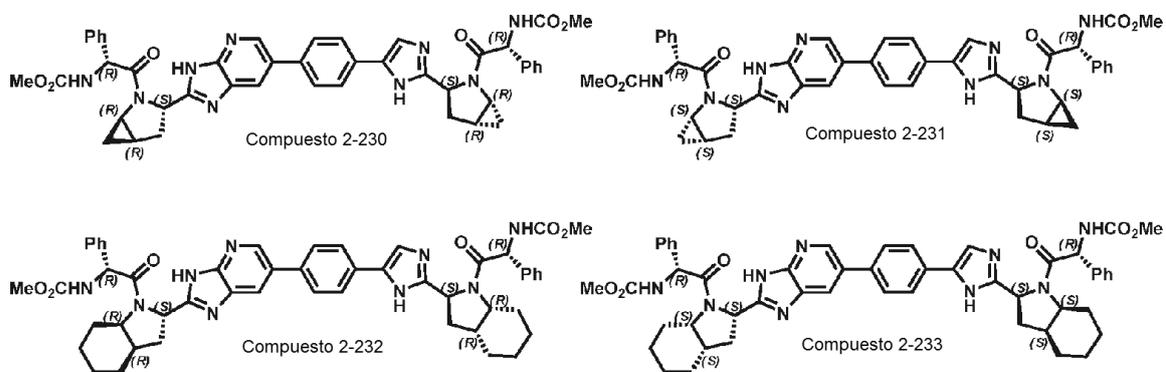
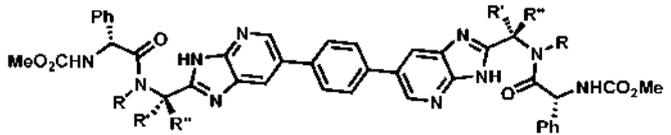


Tabla 12: Ejemplos 2-234 a 2-243.

							
Entrada 2-	R	R'	R''	Entrada 2-	R	R'	R''
234	Me	Me	H	235	H	Me	H
236	Me	H	Me	237	ciclopropilo	Me	H
238	Me	Me	Me	239	Me	ciclopropilo	H
240	Me	Alil	H	241	Et	Me	H
242	Me	CHMe ₂	H	243	Me	Et	H

10

Tabla 13: Ejemplos 2-244 a 2-263.

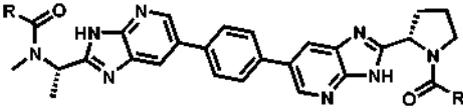
					
Entrada 2-	R	R'	Entrada 2-	R	R'
244			245		
246			247		
248			249		
250			251		
252			253		
254			255		
256			257		
258			259		
260			261		
262			263		

Tabla 14: Ejemplos 2-264 a 2-273.

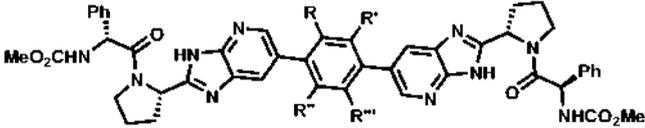
									
Entrada 2-	R	R'	R''	R'''	Entrada 2-	R	R'	R''	R'''
264	F	H	H	H	265	F	F	H	H
266	Me	H	H	H	267	Me	Me	H	H
268	H	H	Me	Me	269	H	H	Et	Et
270	CF ₃	H	H	H	271	CF ₃	H	CF ₃	H
272	Cl	H	H	H	273	Cl	H	Cl	H

Tabla 15: Ejemplos 2-274 a 2-291.

Entrada 2-	R	R'	R''	Entrada 2-	R	R'	R''
274	Me	H	H	275	H	CO ₂ H	H
276	H	F	H	277	H	H	CO ₂ H
278	H	H	F	279	H	CO ₂ Me	H
280	H	Cl	H	281	H	H	CO ₂ Me
282	H	H	Cl	283	H	CONH ₂	H
284	H	Me	H	285	H	H	CONH ₂
286	H	H	Me	287	H	OMe	H
288	H	CF ₃	H	289	H	H	OMe
290	H	H	CF ₃	291	CO ₂ Me	H	H

Tabla 16: Ejemplos 2-292 a 2-426.

Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	
304		305		306	
307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	

Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	
334		335		336	
337		338		339	
340		341		342	
343		344		345	
346		347		348	
349		350		351	
352		353		354	
355		356		357	
358		359		360	
361		362		363	
364		365		366	
367		368		369	
370		371		372	
373		374		375	

Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a
376		377		378	
379		380		381	
382		383		384	
385		386		387	
388		389		390	
391		392		393	
394		395		396	
397		398		399	
400		401		402	
403		404		405	
406		407		408	
409		410		411	
412		413		414	
415		416		417	

Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a
418		419		420	
421		422		423	
424		425		426	

Tabla 17: Ejemplos 2-427 a 2-477.

Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a
427		428		429	
430		431		432	
433		434		435	
436		437		438	
439		440		441	
442		443		444	
445		446		447	
448		449		450	
451		452		453	
454		455		456	
457		458		459	
460		461		462	

Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a	Entrada 2-	A ^a
463		464		465	
466		467		468	
469		470		471	
472		473		474	
475		476		477	

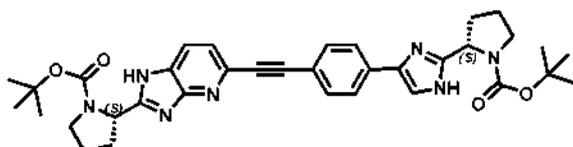
Tabla 18: Ejemplos 2-478 a 2-497.

Entrada 2-	B ^d	Entrada 2-	B ^d	Entrada 2-	B ^d
478		479		480	
481		482		483	
484		485		486	
487		488		489	
490		491		492	
493		494		495	
496		497			

Tabla 19: Ejemplos 2-498 a 2-508.

Entrada 2-	G ⁹	Entrada 2-	G ⁹	Entrada 2-	G ⁹
498		499		500	
501		502		503	
504		505		506	
507		508			

Ejemplo 2-509.



5

10

15

20

25

30

35

40

Etapa 2-509a. Una mezcla de *N*-Boc-L-prolina (0,229 g, 1,06 mmol) y TEA (0,15 ml, 1,06 mmol) en THF (10 ml) a -20 °C se trató con cloroformiato de *iso*-butilo (0,14 ml, 1,06 mmol) durante 30 minutos antes de una adición lenta de 6-bromopiridin-2,3-diamina (preparada de acuerdo con el documento WO 2004/002986 y el documento WO 2008/021851, 0,200 g, 1,06 mmol) en THF (2 ml). Después, esto se mantuvo a -20 °C durante 1 hora y después se calentó lentamente hasta *ta* y se agitó a *ta* durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color pardo muy claro (0,430 g). IEN EM *m/z* = 385,17, 387,17 [M+H]⁺.

Etapa 2-509b. Una solución del compuesto en bruto de la etapa 2-509a (1,06 mmol como máximo) en ácido acético glacial (12 ml) se calentó a 80 °C durante 3 días. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,161 g, 2 etapas 41 %). IEN EM *m/z* = 367,21, 369,21 [M+H]⁺.

Etapa 2-509c. Una mezcla de 2,4'-dibromoacetofenona (5,00 g, 18,0 mmol), *N*-Boc-L-prolina (3,87 g, 18,0 mmol) y en CH₃CN (60 ml) se trató con TEA (5,40 ml, 37,8 mmol) a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo clara (6,73 g, 91 %). RMN ¹H (CDCl₃) 7,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (dd, *J* = 5,0, 8,5 Hz, 2H), 5,51, 5,16 (2d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,32, 5,28 (2d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,48, 4,40 (dd, *J* = 5,0, 8,5 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,46, 1,43 (2s, 9H).

Etapa 2-509d. Una solución del compuesto de la etapa 2-509c (6,73 g, 16,3 mmol) en tolueno (100 ml) se trató con acetato amónico (25,1 g, 0,327 mol) a 100 °C durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (6,10 g, 95 %). IEN EM *m/z* = 392,24, 394,24 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃) 7,57 (s a, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2-509e. Una mezcla del compuesto de la etapa 2-509d (0,559 g, 1,425 mmol), trimetil-sililacetileno (0,60 ml, 4,275 mmol), CuI (28,5 mg, 0,150 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (80,0 mg, 0,114 mmol) en Et₃N (15 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante 6 horas antes de evaporarse. El residuo se purificó por cromatografía (sílice,

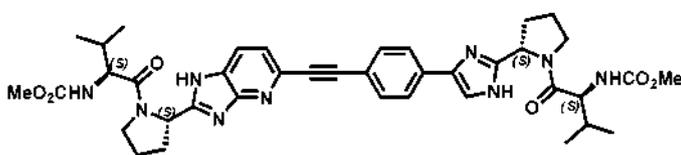
hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (0,484 g, 83 %). IEN EM $m/z = 410,24 [M+H]^+$.

5 Etapa 2-509f. Una suspensión del compuesto de la etapa 2-509e (0,484 g, 1,182 mmol) y K₂CO₃ (0,408 g, 2,954 mmol) en metanol (12 ml) se agitó a ta durante 3 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, diclorometano-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (0,370 g, 93 %). IEN EM $m/z = 338,24 [M+H]^+$.

10 Etapa 2-509 g. Una mezcla del compuesto de la etapa 2-509b (23,0 mg, 62,6 μmol), el compuesto de la etapa 2-509f (23,2 mg, 68,8 μmol), CuI (0,3 mg, 1,8 μmol) y Pd(PPh₃)₄ (3,6 mg, 3,1 μmol) en trietilamina (3 ml) y CH₃CN (3 ml) se desgasificó y se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (24,2 mg, 62 %). IEN EM $m/z = 624,48 [M+H]^+$.

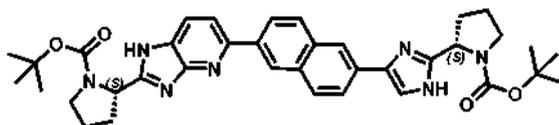
15

Ejemplo 2-510.



20 Etapa 2-510a. Una solución del compuesto del Ejemplo 2-509 (38,0 mg, 60,9 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 4 ml) a ta durante 30 min. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM $m/z = 424,33 [M+H]^+$. Etapa 2-510b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 2-510a (60,9 μmol como máximo) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 22,4 mg, 0,129 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (46,3 mg, 0,122 mmol) en presencia de DIPEA (0,15 ml, 1,22 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación para proporcionar un jarabe de color pardo. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (30,4 mg, 2 etapas 68 %). IEN EM $m/z = 738,54 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 2-511.



35 Etapa 2-511a. 6-bromo-N-metoxi-N-metil-2-naftamida (preparado de acuerdo con J. Med. Chem., 2006, 49, 4721-4736, 3,57 g, 12,1 mmol) en THF (60 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 8,09 ml, 24,3 mmol) lentamente a 0 °C durante 1 hora. La solución se calentó hasta ta durante 2 horas antes de inactivarse con NH₄Cl acuoso. Los volátiles se retiraron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color blanco (2,89 g, 96 %).

40 Etapa 2-511b. El compuesto de la etapa 2-511a (2,89 g, 11,6 mmol) en ácido acético (60 ml) se trató gota a gota con bromo (0,59 ml, 11,6 mmol) durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (3,898 g). Etapa 2-511c. Una mezcla del compuesto de la etapa 2-511b (como máximo 11,6 mmol) y N-Boc-L-prolina (3,75 g, 17,4 mmol) en CH₃CN (60 ml) se añadió lentamente a DIPEA (2,89 ml, 23,2 mmol). La mezcla se agitó a ta hasta la desaparición del material de partida. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de una espuma de color amarillo-blanco (4,762 g). IEN EM $m/z = 462,03, 464,02 [M+H]^+$.

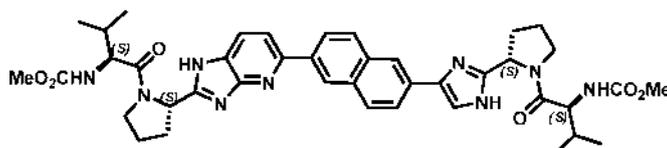
50 Etapa 2-511d. Una solución del compuesto de la etapa 2-511c (como máximo 11,6 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió a acetato amónico (13,4 g, 0,174 mol) y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ ac.). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un polvo de color amarillo pardo (3,14 g, 4 etapas, 61 %). IEN EM $m/z = 442,02, 444,02 [M+H]^+$.

55 Etapa 2-511e. Una mezcla del compuesto de la etapa 2-511d (0,200 g, 0,452 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,144 g,

0,565 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (36,9 mg, 0,0452 mmol) y acetato potásico (88,7 mg, 0,904 mmol) en DMSO (5 ml) se desgasificó y se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante 17 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió (EtOAc - agua). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,188 g, 85 %). IEN EM $m/z = 490,12 [M+H]^+$.

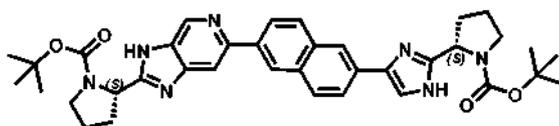
Etapa 2-511f. Una mezcla del compuesto de la etapa 2-509b (30,0 mg, 81,7 μmol), el compuesto de la etapa 2-511e (43,9 mg, 89,8 μmol), Pd(PPh₃)₄, (4,6 mg, 4,0 μmol) y NaHCO₃ (27,5 mg, 0,327 mmol) en DME (6 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó y se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante 14 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (36,6 mg, 69 %). IEN EM $m/z = 650,45 [M+H]^+$.

Ejemplo 2-512.



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 2-511 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 2-510. IEN EM $m/z = 764,67 [M+H]^+$.

Ejemplo 2-513.



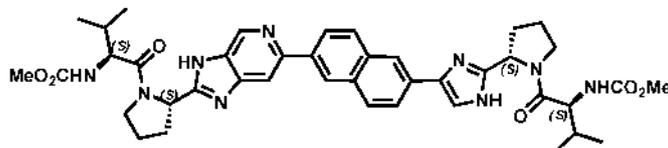
Etapa 2-513a. Una mezcla de *N*-Boc-L-prolina (0,450 g, 2,09 mmol) y TEA (0,29 ml, 2,09 mmol) en THF (20 ml) a -20 °C se trató con cloroformiato de *iso*-butilo (0,27 ml, 2,09 mmol) durante 30 minutos antes de una adición lenta de 6-cloro-3,4-piridinamina (0,300 g, 2,09 mmol) en THF (6 ml). Después, esto se mantuvo a -20 °C durante 1 hora y después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de una espuma de color amarillo pardo (0,658 g, 93 %). IEN EM $m/z = 341,21, 343,21 [M+H]^+$.

Etapa 2-513b. Una solución del compuesto en bruto de la etapa 2-513a (0,658 g, 1,93 mmol) en ácido acético glacial (12 ml) se calentó a 120 °C durante 24 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se repartió (EtOAc - NaHCO₃ acuoso saturado). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM $m/z = 265,16 [M+H]^+$.

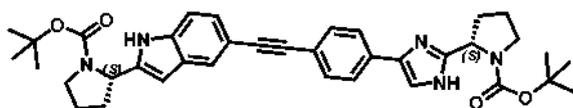
Etapa 2-513c. El compuesto en bruto de la etapa 2-513b (1,93 mmol como máximo) en HCl acuoso 2 N (20 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas antes de evaporarse a sequedad. El residuo se coevaporó con metanol dos veces y después CH₂Cl₂ dos veces para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa. IEN EM $m/z = 223,12 [M+H]^+$.

Etapa 2-513d. El compuesto en bruto de la etapa 2-513c (1,93 mmol como máximo) en CH₂Cl₂ (16 ml) se trató con trietilamina (2,70 ml, 19,3 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,09 g, 5,02 mmol) y DMAP (23,6 mg, 0,193 mmol) durante 14 horas antes de evaporarse a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (0,510 g, 3 etapas 63 %). IEN EM $m/z = 423,24 [M+H]^+$.

Etapa 2-513e. Una mezcla del compuesto de la etapa 2-513d (94,0 mg, 0,222 mmol), el compuesto de la etapa 2-511e (0,119 g, 0,245 mmol), Pd(PPh₃)₄, (25,7 mg, 22,2 μmol) y NaHCO₃ (74,7 mg, 0,889 mmol) en DME (6 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó y se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante 20 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (52,1 mg, 36 %). IEN EM $m/z = 650,40 [M+H]^+$.

Ejemplo 2-514.

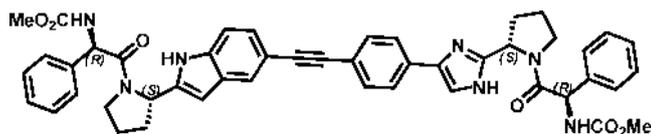
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 2-513 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 2-510. IEN EM $m/z = 764,57 [M+H]^+$.

Ejemplo 2-515.

- 10 Etapa 2-515a. Una mezcla de 4-bromo-2-yodoanilina (0,839 g, 2,817 mmol), (2S)-2-etinilpirrolidin-1- carboxilato de *tert*-butilo (0,500 g, 2,561 mmol), CuI (14,6 mg, 0,0768 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (90,0 mg, 0,128 mmol) en Et₃N (15 ml) se desgasificó y se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 3,5 horas antes de evaporarse. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color pardo claro (0,741 g, 79 %). IEN EM $m/z = 365,09, 367,09 [M+H]^+$.

- 15 Etapa 2-515b. Una mezcla del compuesto de la etapa 2-515a (0,621 g, 1,700 mmol) y Cu(OAc)₂ (61,8 mg, 0,340 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se calentó a 150 °C con a un microondas durante 30 minutos. La mezcla se combinó con otro lote (0,120 g del compuesto de la etapa 1a) y se purificó directamente por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (0,625 g, 84 %). IEN EM $m/z = 365,09, 367,09 [M+H]^+$.

- 20 Etapa 2-515c. Una mezcla del compuesto de la etapa 2-515b (60,0 mg, 0,164 mmol), el compuesto de la etapa 2-509f (61,0 mg, 0,181 mmol), CuI (1,6 mg, 8,21 μmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11,5 mg, 0,0164 mmol) en Et₃N (3 ml) se desgasificó y se calentó a 85 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche antes de evaporarse. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos-acetato de etilo con Et₃N al 1 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,5 mg, 5,4 %). IEN EM $m/z = 622,17 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 2-516.

- 35 Etapa 2-516a. Una solución del compuesto del ejemplo 2-515 (5,5 mg, 8,46 μmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 2 ml) a ta durante 1 hora. Los volátiles se retiraron por evaporación para dar el compuesto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

- 40 Etapa 2-516b. Una mezcla del compuesto en bruto de la etapa 2-516a (8,46 μmol como máximo) y ácido (R)-(metoxicarbonil)aminofenilacético (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 4,6 mg, 0,0221 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con HATU (7,7 mg, 0,0204 mmol) en presencia de DIPEA (0,03 ml, 0,177 mmol) durante 2 horas a ta y los volátiles se retiraron por evaporación. Se purificó por cromatografía (sílice, CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,6 mg, 2 etapas 37 %). IEN EM $m/z = 804,10 [M+H]^+$.

45 Actividad Biológica

1. Líneas celulares de replicón de VHC

- 50 Líneas celulares de replicón de VHC (amablemente proporcionadas por R. Bartenschlager) se aislaron de colonias como se describe por Lohman y col. (Lohman y col. (1999) *Science* 285: 110-113, expresamente incorporado por referencia en su totalidad) y se usaron para todos los experimentos. El replicón de VHC tiene la secuencia de ácido nucleico mostrada en el N° de acceso EMBL: AJ242651, cuya secuencia codificadora está desde los nucleótidos 1801 a 8406.

- 55 Se sintetizó la secuencia codificadora del replicón de VHC publicado y posteriormente se ensambló en un plásmido

pBR322 modificado (Promega, Madison, WI) usando técnicas de biología molecular estándares. Una línea celular de replicón ("SGR 11-7") expresa establemente el ARN de replicón de VHC que consiste en (i) el 5'UTR de VHC fusionado con los primeros 12 aminoácidos de la proteína de la cápsida, (ii) el gen de la neomicina fosfotransferasa (neo), (iii) el IRES del virus de la encefalomiocarditis (VEMC), y (iv) genes de NS2 a NS5B de VHC y el 3'UTR de VHC.

5 Otra línea celular de replicón ("Huh-luc/neo-ET") descrita por Vrolijk y col. (Vrolijk y col. (2003) *Journal of Virological Methods* 110:201-209, expresamente incorporado por referencia en su totalidad) expresa establemente el ARN del replicón de VHC que consiste en (i) el 5'UTR de VHC fusionado con los 12 primeros aminoácidos de la proteína de la cápsida, (ii) el gen indicador de luciferasa de luciérnaga, (iii) el gen de la ubiquitina, (iv) el gen de la neomicina fosfotransferasa (neo), (v) el IRES del virus de la encefalomiocarditis (VEMC), y (vi) genes de NS3 a NS5B de VHC que albergan las mutaciones adaptativas de cultivo celular (E1202G, T1280I, K1846T) y el 3'UTR del VHC.

10 Estas líneas celulares se mantuvieron a 37 °C, CO₂ al 5 %, humedad relativa al 100 % en DMEM (N° Cat 11965-084, Invitrogen), con suero de ternera fetal al 10 % ("FCS", Invitrogen), aminoácidos no esenciales al 1 % (Invitrogen), Glutamax al 1 % (Invitrogen), 1 % de 100X penicilina/estreptomicina (N° Cat 15140-122, Invitrogen) y Geneticin (N° Cat 10131-027, Invitrogen) a 0,75 mg/ml o 0,5 mg/ml para células 11-7 y Huh-luc/neo-ET, respectivamente.

2. Ensayo de replicón de VHC – qRT-PCR

20 Se determinaron los valores EC₅₀ de compuestos de agente sencillos y combinaciones mediante la detección de ARN de VHC usando RT-PCR cuantitativa, según las instrucciones del fabricante, con un kit de reactivos de mezcla maestra de RT-PCR de una etapa TaqMan® (N° Cat AB 4309169, Applied Biosystems) en un ciclador térmico ABI Modelo 7500. Los cebadores (*primer*) TaqMan usados para detectar y cuantificar el ARN de VHC se obtuvieron de Integrated DNA Technologies. El ARN de VHC se normalizó a niveles de ARN de GAPDH en células tratadas con fármaco, que se detecta y cuantifica usando la Mezcla Control Endógena de GAPDH Humana (Applied Biosystems, AB 4310884E).

25 Se purificó el ARN celular total a partir de placas de 96 pocillos usando el RNAqueous 96 kit (Ambion, N° Cat AM1812). Se evaluó la citotoxicidad del agente químico usando un ensayo MTS según las instrucciones del fabricante (Promega).

3. Ensayo de Replicón de VHC – Luciferasa

30 Puesto que con frecuencia se desarrolla resistencia clínica a fármaco en infecciones víricas después de terapias con agente único, hay una necesidad de valorar las propiedades de aditivo, antagónicas o sinérgicas de las terapias de combinación. Se usó el sistema de replicón de VHC para valorar el uso potencial del compuesto de la presente invención o en terapias de combinación con interferón alfa, análogos de ciclosporina e inhibidores dirigidos a otras proteínas de VHC. Los efectos agudos de un único fármaco o combinaciones de fármacos se estudian en el replicón "Huh-luc/neo-ET" con cada agente químico sometido a titulación en una dirección X o Y en una curva de dilución 1:2 de 6 puntos centrada alrededor de la EC₅₀ de cada fármaco. En resumen, se sembraron células de replicón a 7.000 células por pocillo en 90 ul de DMEM (sin rojo fenol, Invitrogen N° Cat 31053-036) por pocillo con FCS al 10 %, aminoácidos no esenciales al 1 %, Glutamax al 1 % y 1 % de 100X penicilina/estreptomicina y se incubaron durante la noche a 37 °C, CO₂ al 5 %, humedad relativa al 100 %, 16 a 20 h después de la siembra de las células, los compuestos de ensayo previamente solubilizados y sometidos a titulación en dimetilsulfóxido ("DMSO") de cada placa X y placa Y se diluyeron 1:100 en DMEM (sin rojo fenol, Invitrogen N° Cat 31053-036) con FCS al 10 %, aminoácidos no esenciales al 1 %, Glutamax al 1 % y 1 % de 100X penicilina/estreptomicina y se añadieron directamente a la placa de 96 pocillos que contenía las células y medio de crecimiento a una dilución 1:10 para una dilución final del compuesto y DMSO de 1:1000 (concentración final de DMSO al 0,2 %). Las células tratadas con fármaco se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 %, humedad relativa al 100 % durante 72 horas antes de realizar un ensayo de luciferasa usando 100 ul por pocillo de BriteLite Plus (Perkin Elmer) según las instrucciones del fabricante. El análisis de los datos utiliza el método publicado por Prichard y Shipman (*Antiviral Research*, 1990. 14:181-205). Usando este método, se analizaron los datos de combinación para los efectos de combinación antagónica, de aditivo o sinérgica a través de la completa superficie de combinación creada por los compuestos diluidos en la combinación.

55 Los compuestos de la presente invención pueden inhibir VHC por mecanismos además de o a parte de la inhibición de NS5A. En una realización los compuestos de la presente invención inhiben el replicón de VHC y en otra realización los compuestos de la presente invención inhiben NS5A.

Los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces frente al genotipo 1b de VHC. También se debería entender que los compuestos de la presente invención pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. En una realización, los compuestos de la presente invención son activos frente los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, y 5a.

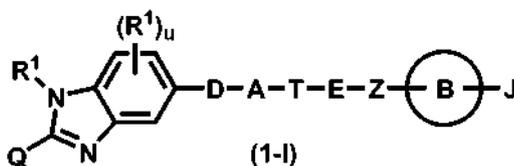
60 La Tabla 22 muestra los valores de EC₅₀ de los compuestos representativos de la presente invención frente al genotipo 1b de VHC de la qRT-PCR anteriormente descrita o el ensayo de luciferasa. Los intervalos de EC₅₀ frente a VHC 1b son como sigue: A >10 nM; B 1-10 nM; C <1 nM.

Tabla 22: EC₅₀ del replicón del genotipo 1b

Ejemplo	Intervalo	Ejemplo	Intervalo	Ejemplo	Intervalo
1-2	C	1-2-1	C	1-2-2	C
1-357	C	1-442	C	1-443	C
1-445	C	1-446	C	1-448	C
1-449	C	1-451	C	1-453	C
1-454	C	1-456	C	1-457	C
1-459	C	1-460	C	1-463	C
1-464	C	1-465	C	1-466	C
1-468	C	1-469	C	1-471	C
1-472	C	1-473	C	1-475	C
1-477	C	1-479	C	1-480	C
1-481	C	1-483	C	1-485	C
1-486	C	1-488	C	1-490	C
1-492	C	1-493	C	1-494	C
1-497-a	C	1-497-b	C	1-499	C
1-500	B	1-501	C	1-502	C
1-503	C	1-504	C	1-505	C
1-506	C	1-507	C	1-508	C
1-509	C	1-510	C	1-511	C
1-512	C	1-513	C	1-514	C
1-515	C	1-517	C	1-519	C
1-521	C	1-523	C	1-525	C
1-526	C	1-527	C	1-528	C
1-529	C	1-530	C	1-531	C
1-532	C	1-533	C	1-534	C
1-535	C	1-536	C	1-537	C
1-538	C	1-539	C	1-540	C
1-541	C	1-542	C	2-2	C
2-510	C	2-512	C	2-516	C

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (1-I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de D y Z está independientemente ausente o es un grupo alifático lineal opcionalmente sustituido que comprende de cero a ocho carbonos;

cada uno de A y E está independientemente ausente o es un grupo cíclico; en el que cada uno de dicho grupo cíclico se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalqueno C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido;

T está ausente o es un grupo alifático opcionalmente sustituido;

En el que de uno a cuatro de A, D, E, T y Z está ausente;

El anillo B es un heteroarilo de cinco miembros, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido;

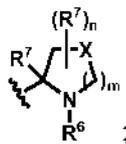
R¹ en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -O-R¹¹, -NR^aR^b, -C(O)R¹¹, -CO₂R¹¹ y -C(O)NR^aR^b;

R¹¹ en cada caso es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido;

R^a y R^b en cada caso se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido y alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido; o R^a y R^b pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

u es independientemente 1, 2 o 3;

Q y J son:



R³ y R⁴ en cada caso se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; o como alternativa, R³ y R⁴ pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido;

R⁵ en cada caso es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-R¹², -C(O)-C(O)-R¹², -S(O)₂-R¹² y -C(S)-R¹²;

R¹² en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OR¹¹, -NR^aR^b, -R¹³ y -NR^cR^d;

en el que

R¹³ en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈, heterocíclico, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; y

R^c y R^d en cada caso se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -R¹³, -C(O)-R¹³, -C(O)-OR¹³, -S(O)₂-R¹³, -C(O)N(R¹³)₂ y -S(O)₂N(R¹³)₂;

m es 0, 1 o 2;

n es 1, 2, 3 o 4;

X en cada caso se selecciona independientemente entre O, S, S(O), SO₂ y C(R⁷)₂; con la condición de que cuando m es 0, X es C(R⁷)₂; y

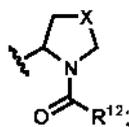
R⁷ en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, ciano, -O-R¹¹, -NR^aR^b, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o dos grupos R⁷ colindantes se toman junto con los dos átomos adyacentes a los que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₈ condensado opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido; o como alternativa dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un espiro, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

En el que el término "sustituido" se refiere a sustitución por reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxil protegido, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, amino protegido, oxo, tioxo, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₈, -NH-alquino C₂-C₈, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₈, -O-alquino C₂-C₈, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₈, -C(O)-alquino C₂-C₈,

5
10
15
20
25

-C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₈, -CONH-alquino C₂-C₈, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₈, -OCO₂-alquino C₂-C₈, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -CO₂-alquilo C₁-C₁₂, -CO₂-alqueno C₂-C₈, -CO₂-alquino C₂-C₈, CO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₈, -OCONH-alquino C₂-C₈, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)H, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₈, -NHC(O)-alquino C₂-C₈, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₈, -NHCO₂-alquino C₂-C₈, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₈, -NHC(O)NH-alquino C₂-C₈, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₈, -NHC(S)NH-alquino C₂-C₈, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₈, -NHC(NH)NH-alquino C₂-C₈, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₈, -NHC(NH)-alquino C₂-C₈, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₈, -C(NH)NH-alquino C₂-C₈, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₈, -S(O)-alquino C₂-C₈, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₈, -SO₂NH-alquino C₂-C₈, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₈, -NHSO₂-alquino C₂-C₈, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, polialcoxilalquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₈, -S-alquino C₂-C₈, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo o metiltiometilo.

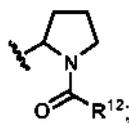
30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q y J son:



35 en la que X es independientemente CH₂, CF₂, CHF o CH(OH); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo B es imidazolilo; y el anillo B está unido en C a J y Z; o una sal farmacéuticamente aceptable.

40 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q y J son cada uno independientemente



45 R¹ es cada uno independientemente hidrógeno; el anillo B es imidazolilo; y el anillo B está unido en C a J y Z; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

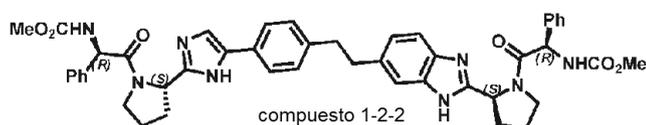
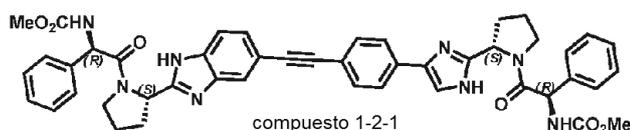
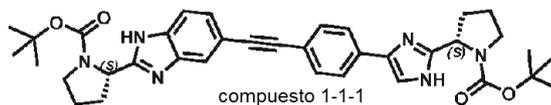
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

- 50 (a) cada uno de D, A, E y Z está ausente y T está presente;
 (b) cada uno de D, E, T y Z está ausente, y A está presente;
 (c) cada uno de D, E y Z está ausente y cada uno de A y T está presente;
 (d) cada uno de D, A y Z está ausente y cada uno de T y E está presente;
 (e) cada uno de D, T y Z está ausente y A y E están cada uno presentes;
 (f) cada uno de E y Z está ausente y D, A y T están cada uno presentes;
 (g) cada uno de D y A está ausente y T, E y Z están presentes;
 (h) cada uno de D y Z está ausente y A, T y E están presentes;
 (i) D está ausente y A, T, E y Z están cada uno presentes; o
 (j) Z está ausente y D, A, T y E están cada uno presentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

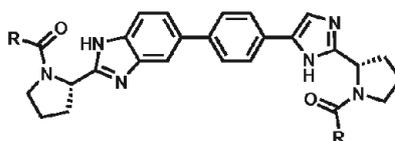
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de D, A, E y Z está ausente y T es un grupo alifático que comprende uno o más de un doble enlace olefínico, un triple enlace alquínico, O, N(R¹¹), C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)N(R¹¹), OC(O)O, OC(O)N(R¹¹), S(O)₂N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)N(R¹¹), N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹), C(O)N(R¹¹)S(O)₂ y C(O)N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo de compuestos 1-1-1, 1-2-1, 1-2-2 y 1-1 a 1-440 mostrado a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

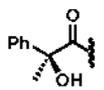
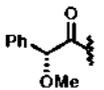
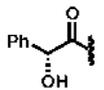
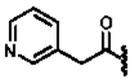
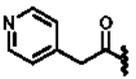
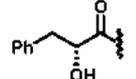
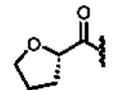
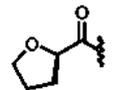
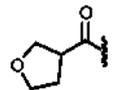
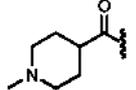
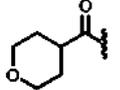
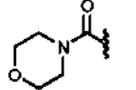
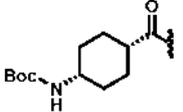
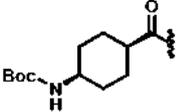
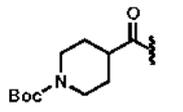
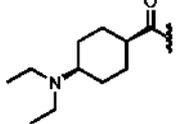
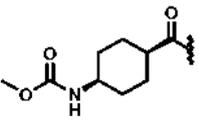
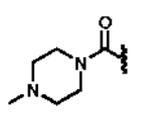
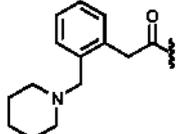
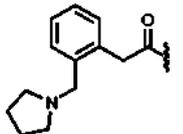
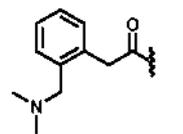
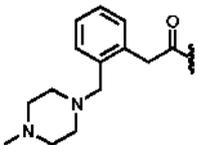
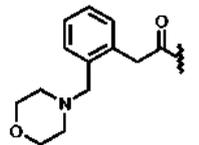
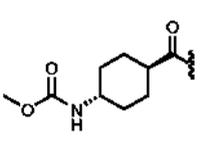
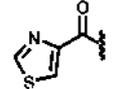
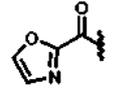
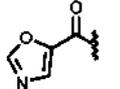
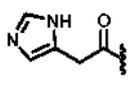
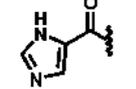
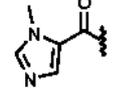
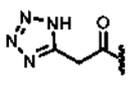
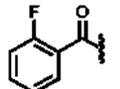
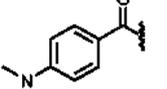
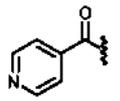
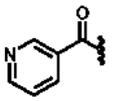
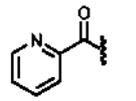
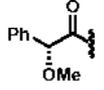
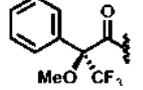
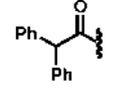
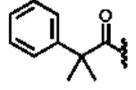
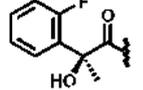
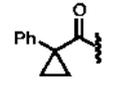


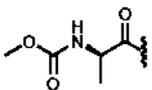
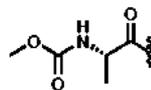
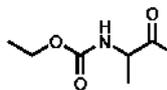
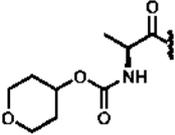
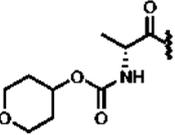
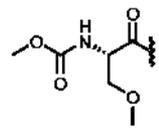
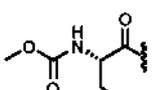
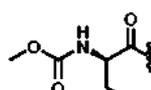
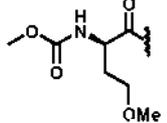
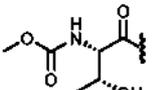
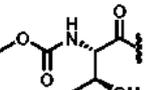
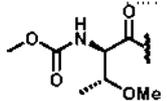
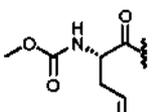
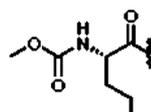
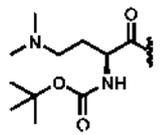
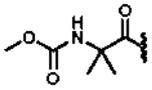
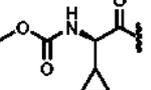
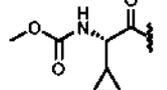
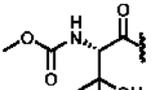
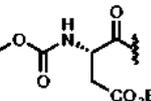
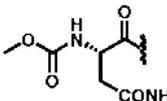
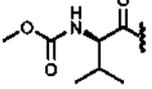
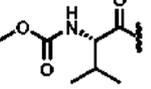
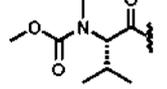
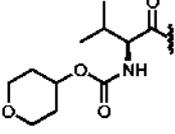
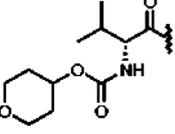
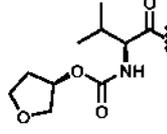
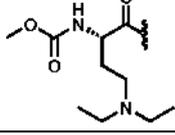
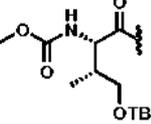
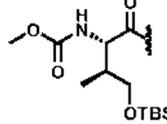
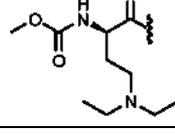
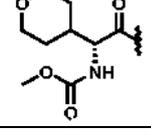
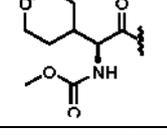
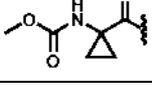
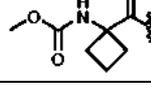
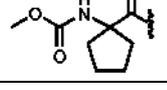
10

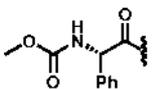
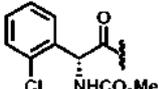
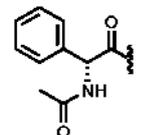
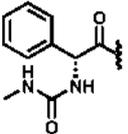
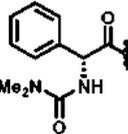
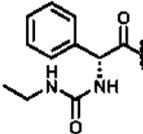
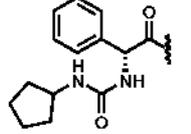
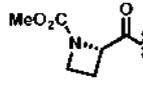
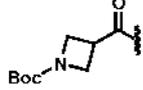
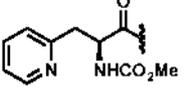
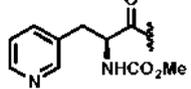
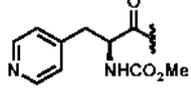
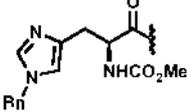
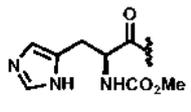
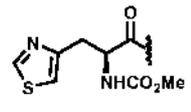
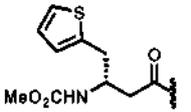
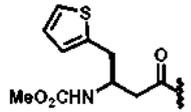
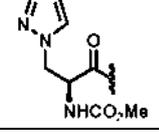
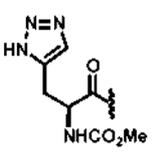
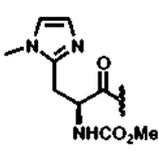
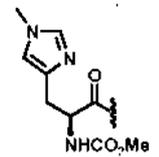
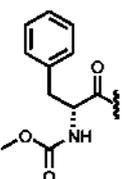
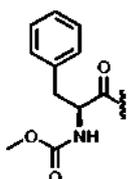
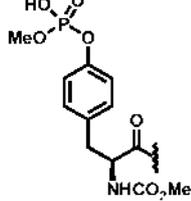
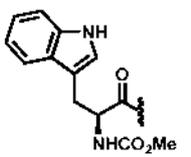
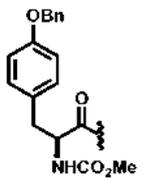
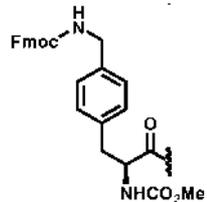
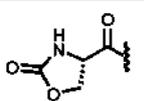
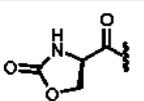
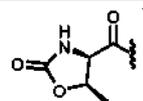
Compuestos 1-1 a 1-219.

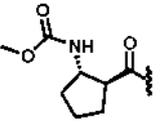
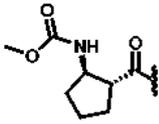
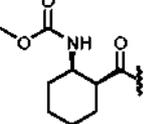
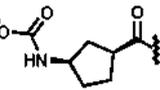
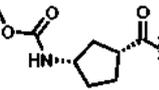
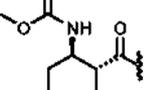
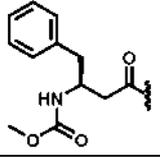
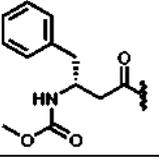
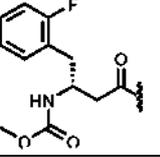
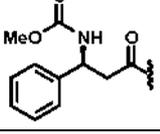
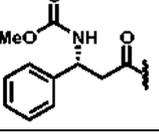
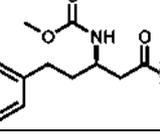
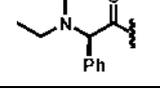
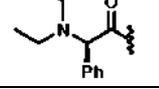
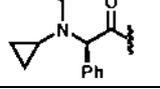
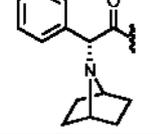
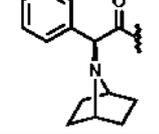
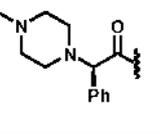
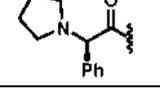
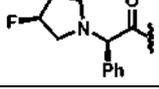
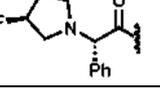
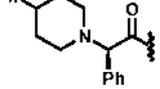
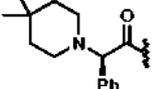
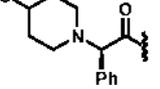
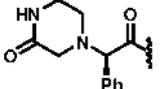
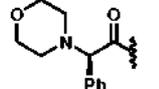
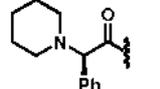
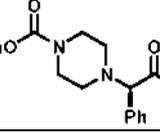
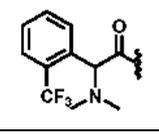
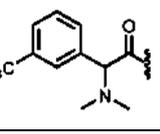
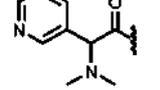
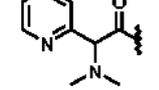
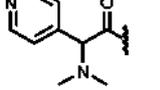
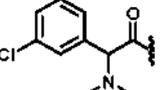
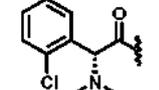
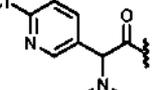


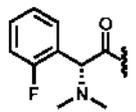
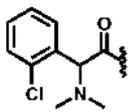
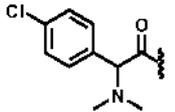
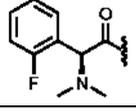
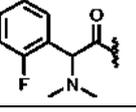
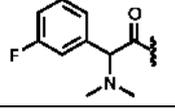
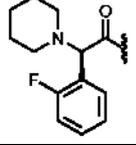
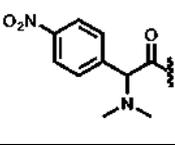
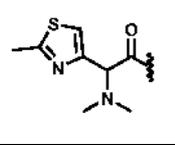
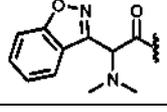
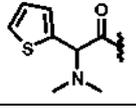
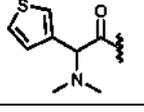
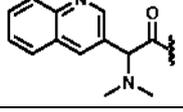
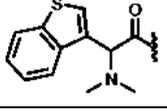
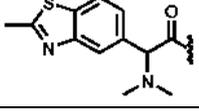
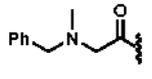
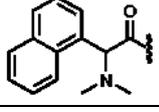
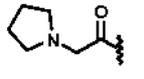
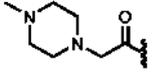
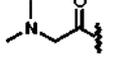
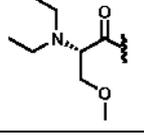
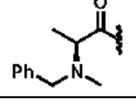
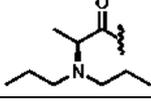
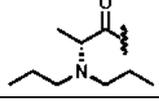
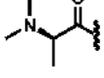
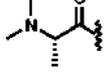
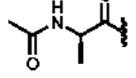
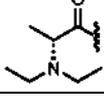
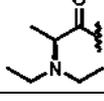
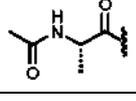
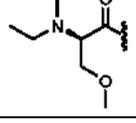
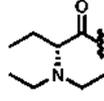
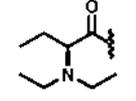
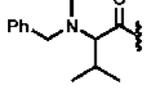
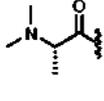
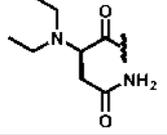
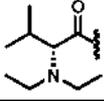
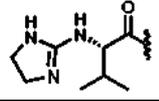
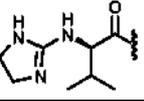
Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	

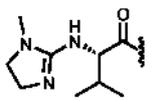
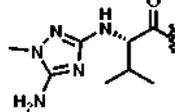
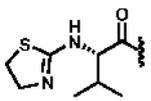
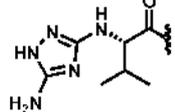
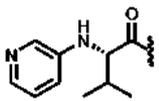
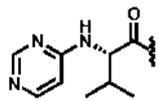
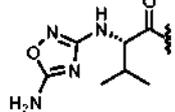
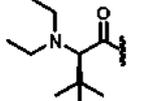
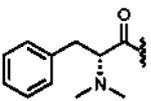
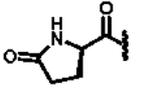
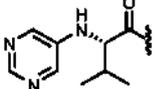
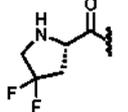
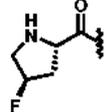
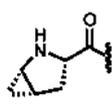
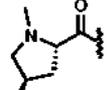
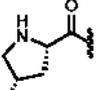
Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

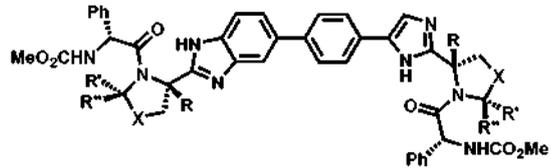
Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	

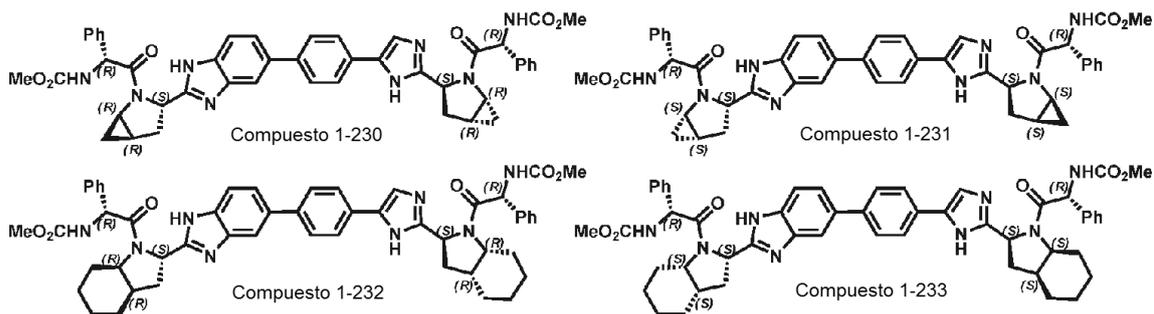
Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	

Entrada 1-		Entrada 1-		Entrada 1-	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	

Compuestos 1-220 a 1-229.

									
Entrada 1-	R	R'	R''	X	Entrada 1-	R	R'	R''	X
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	Me	H	H	O	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	



Compuestos 1-264 a 1-273.

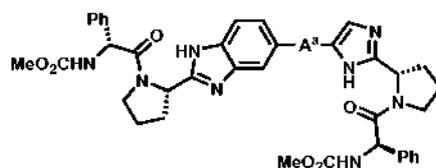
R	R'	R''	R'''	Entrada 1-	R	R'	R''	R'''
F	H	H	H	265	F	F	H	H
Me	H	H	H	267	Me	Me	H	H
H	H	Me	Me	269	H	H	Et	Et
CF ₃	H	H	H	271	CF ₃	H	CF ₃	H
Cl	H	H	H	273	Cl	H	Cl	H

5

Compuestos 1-274 a 1-299.

Entrada 1-	R	R'	R''	R'''	Entrada 1-	R	R'	R''	R'''
274	Me	H	H	H	275	H	CO ₂ H	H	H
276	H	F	H	H	277	H	H	CO ₂ H	H
278	H	H	F	H	279	H	H	H	CO ₂ H
280	H	H	H	F	281	H	CO ₂ Me	H	H
282	H	Cl	H	H	283	H	H	CO ₂ Me	H
284	H	H	Cl	H	285	H	H	H	CO ₂ Me
286	H	H	H	Cl	287	H	CONH ₂	H	H
288	H	Me	H	H	289	H	H	CONH ₂	H
290	H	H	Me	H	291	H	H	H	CONH ₂
292	H	H	H	Me	293	H	OMe	H	H
294	H	CF ₃	H	H	295	H	H	OMe	H
296	H	H	CF ₃	H	297	H	H	H	OMe
298	H	H	H	CF ₃	299	CO ₂ Me	H	H	H

Compuestos 1-300 a 1-434.

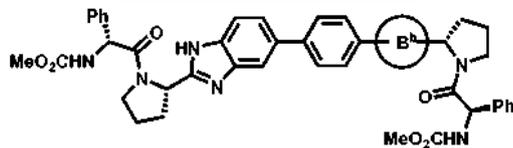


Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
300		301		302	
303		304		305	
306		307		308	
309		310		311	
312		313		314	
315		316		317	
318		319		320	
321		322		323	
324		325		326	
327		328		329	
330		331		332	
333		334		335	
336		337		338	
339		340		341	
342		343		344	
345		346		347	
348		349		350	
351		352		353	
354		355		356	

Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
357		358		359	
360		361		362	
363		364		365	
366		367		368	
369		370		371	
372		373		374	
375		376		377	
378		379		380	
381		382		383	
384		385		386	
387		388		389	
390		391		392	
393		394		395	
396		397		398	
399		400		401	
402		403		404	
405		406		407	

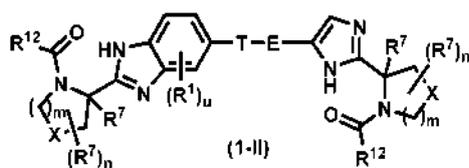
Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a	Entrada 1-	A ^a
408		409		410	
411		412		413	
414		415		416	
417		418		419	
420		421		422	
423		424		425	
426		427		428	
429		430		431	
432		433		434	

Compuestos 1-435 a 1-440.



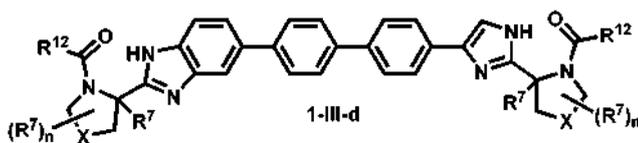
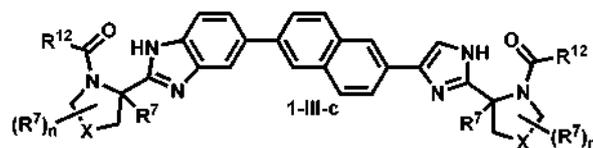
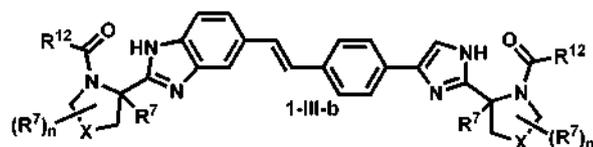
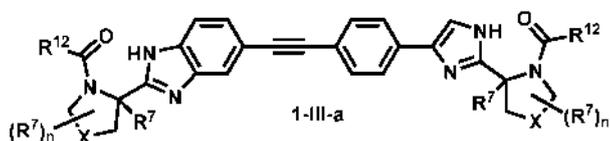
Entrada 1-	B ^d	Entrada 1-	B ^d	Entrada 1-	bb
435		436		437	
438		439		440	

5 8. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (1-II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



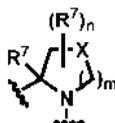
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que m es 1; n es 1 o 2; u es 1 o 2; E es fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido; T está ausente o es alqueniilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; R¹ en cada caso es independientemente hidrógeno o halógeno; X en cada caso, es cada uno independientemente CH₂, CHF, CH(OH), CHMe, CF₂ o C(R⁷)₂; en el que R⁷ en cada caso es independientemente hidrógeno o metilo; como alternativa, dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un espiro, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; o como una alternativa más, dos grupos R⁷ colindantes se toman junto con los dos átomos adyacentes a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₈ condensado opcionalmente sustituido; y R¹² en cada caso es independientemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por una de las Fórmulas (1-III-a) a (1-III-d):

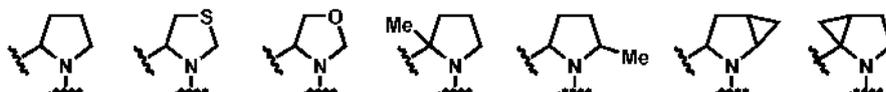


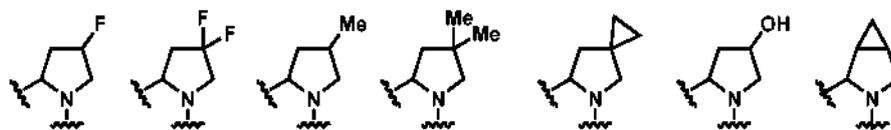
en las que n es 1 o 2; X en cada caso es independientemente CH₂, CHF, CH(OH), CHMe, CF₂ o C(R⁷)₂; en el que R⁷ en cada caso es independientemente hidrógeno o metilo; como alternativa, dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un espiro ciclopropilo; o como una alternativa más, dos grupos R⁷ colindantes se toman junto con los dos átomos adyacentes a los que están unidos para formar un ciclopropilo condensado; y R¹² en cada caso es independientemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O(alquilo C₁-C₄); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



se selecciona entre el grupo que se enumera más adelante, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:





12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo de compuestos 1-441 a 1-545 mostrado a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

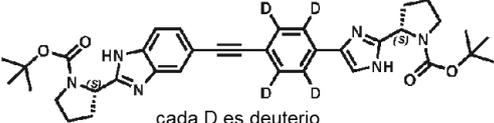
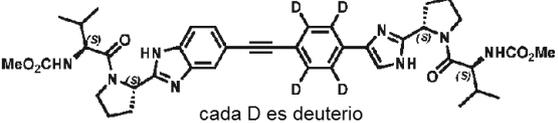
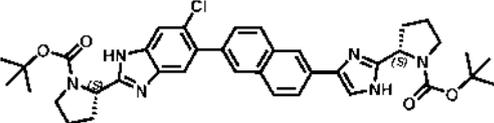
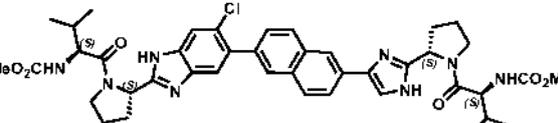
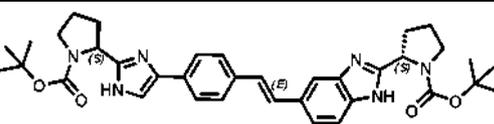
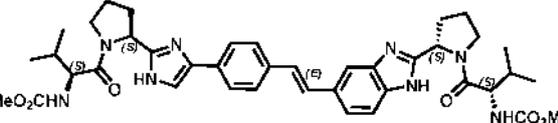
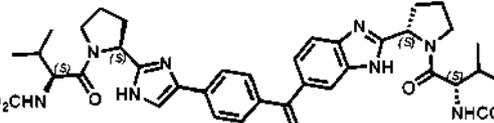
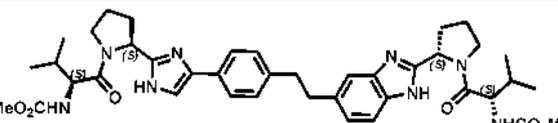
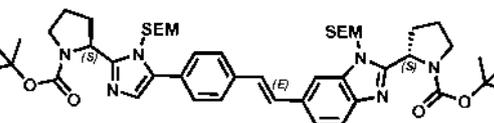
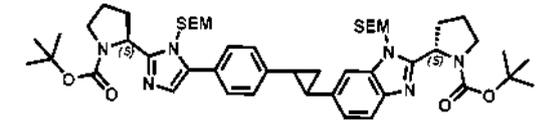
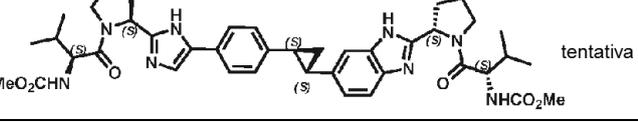
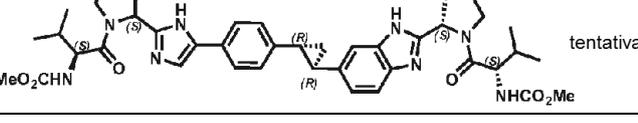
5

1-441	
1-442	
1-443	
1-444	
1-445	
1-446	
1-447	
1-448	
1-449	

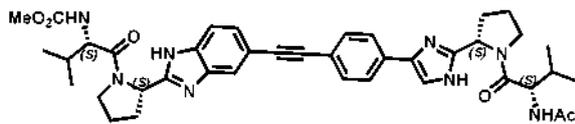
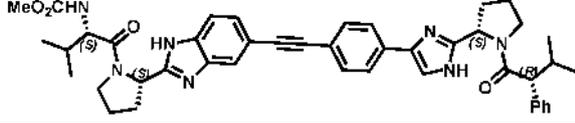
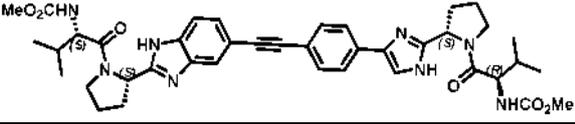
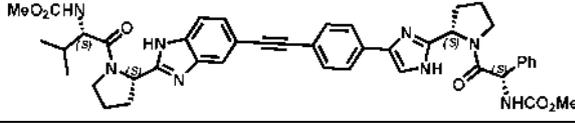
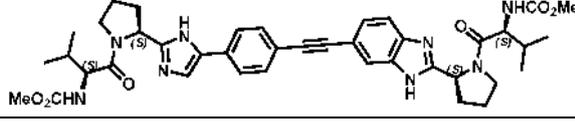
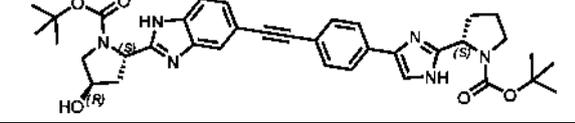
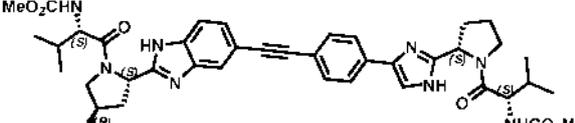
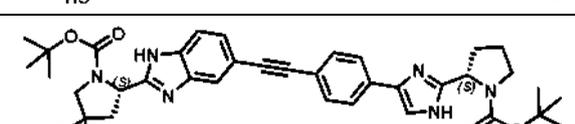
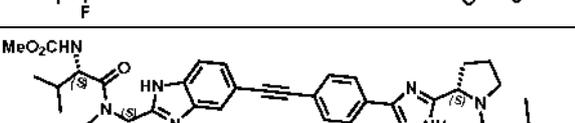
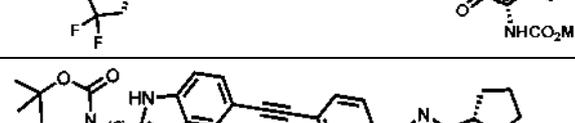
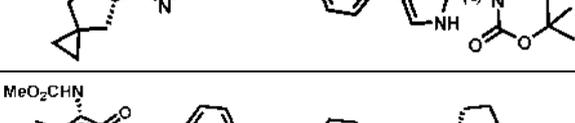
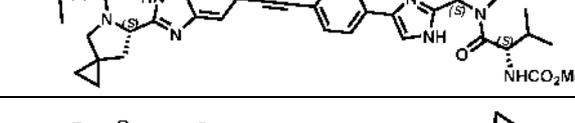
1-450	
1-451	
1-452	
1-453	
1-454	
1-455	
1-456	
1-457	
1-458	
1-459	
1-460	

1-461	
1-462	
1-463	
1-464	
1-465	
1-466	
1-467	
1-468	
1-469	
1-470	
1-471	
1-472	
1-473	

1-474	
1-475	
1-476	
1-477	
1-478	
1-479	
1-480	
1-481	
1-482	
1-483	
1-484	
1-485	
1-486	

1-487	 <p>cada D es deuterio</p>
1-488	 <p>cada D es deuterio</p>
1-489	
1-490	
1-491	
1-492	
1-493	
1-494	
1-495	 <p>tentativa</p>
1-496	
1-497-a	 <p>tentativa</p>
1-497-b	 <p>tentativa</p>

1-498	
1-499	
1-500	
1-501	
1-502	
1-503	
1-504	
1-505	
1-506	
1-507	
1-508	
1-509	
1-510	

1-511	
1-512	
1-513	
1-514	
1-515	
1-516	
1-517	
1-518	
1-519	
1-520	
1-521	
1-522	

1-523	
1-524	
1-525	
1-526	
1-527	
1-528	
1-529	
1-530	
1-531	
1-532	
1-533	
1-534	
1-535	

1-536	
1-537	
1-538	
1-539	
1-540	
1-541	
1-542	
1-543	
1-544	
1-545	

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una combinación de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o la composición de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento o prevención de la infección por el virus de la hepatitis C en un sujeto en necesidad del mismo.

10 15. El compuesto o composición para su uso de la reivindicación 14 en donde el compuesto o composición es para administrarse conjuntamente con uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un inmunomodulador del hospedador, tal como interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón de consenso, una citoquina, o una vacuna, y un agente antivírico, o una combinación de los mismos.

16. El compuesto o composición para su uso de la reivindicación 15, donde dicho agente antivírico es un inhibidor de una proteína vírica de VHC, un proceso de replicación o una combinación de los mismos, donde dicha proteína guía o proceso de replicación se selecciona entre el grupo que consiste en helicasa, proteasa, polimerasa, metaloproteasa, NS4A, NS4B, NS5A, ensamblaje, entrada e IRES.

17. El compuesto o composición para su uso de la reivindicación 14, en donde el compuesto o composición se administra conjuntamente con uno o más agentes que inhiben la infección de la hepatitis B (VHB) o infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

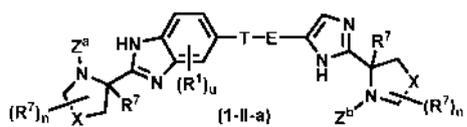
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende además un agente seleccionado entre interferón, interferón pegilado, ribavirina, amantadina, un inhibidor de proteasa de VHC, un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de helicasa de VHC, o un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno.

19. La composición de la reivindicación 13, que comprende además un inhibidor de monooxigenasa del citocromo P450, tal como ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto o composición para su uso de la reivindicación 14, en donde el medicamento se administra conjuntamente con un inhibidor de monooxigenasa del citocromo P450 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un proceso de preparación de un compuesto de la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

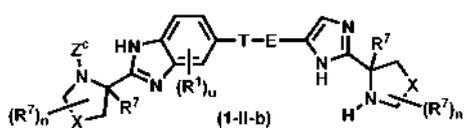
i) Preparar un compuesto de Fórmula (1-II-a):



mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición; en la que:

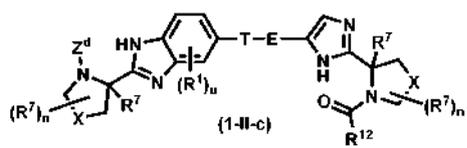
E es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; T, X, n, u, R¹ y R⁷ son como se han definido en la reivindicación 1; Z^a y Z^b son cada uno independientemente un grupo protector de amino o -C(O)-R¹²; R¹² es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O(alquilo C₁-C₄);

ii) Cuando Z^a o Z^b es un grupo protector de amino, desproteger total o selectivamente un compuesto de Fórmula (1-II-a) para dar la amina correspondiente de Fórmula (1-II-b):



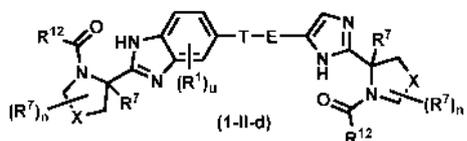
en la que Z^c es hidrógeno, un grupo protector de amino o -C(O)-R¹²;

iii) Proteger el grupo amino liberado de un compuesto de Fórmula (1-II-b) con LG-C(O)-R¹², en la que LG es un grupo saliente; para dar el compuesto de Fórmula (1-II-c):

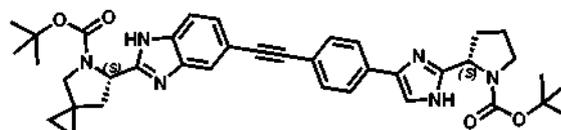


en la que Z^d es un grupo protector de amino -C(O)-R¹²; y

iv) Repetir la secuencia de reacción de desprotección y protección (etapa ii-iii) para dar el compuesto de Fórmula (1-II-d):



22. Un compuesto que tiene la fórmula:

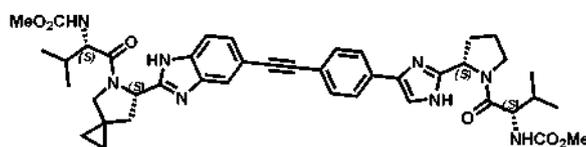


Compuesto-520

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto según la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN en donde dicho virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C.

10 24. Un compuesto que tiene la fórmula:

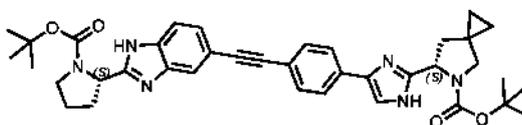


Compuesto-521

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 25. Un compuesto según la reivindicación 24 para su uso en el tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN en donde dicho virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C.

26. Un compuesto que tiene la fórmula:

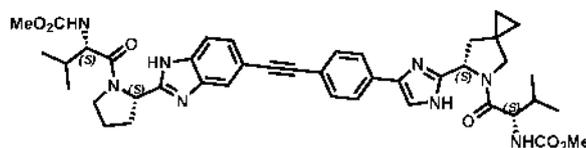


Compuesto-522

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Un compuesto según la reivindicación 26 para su uso en el tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN en donde dicho virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C.

25 28. Un compuesto que tiene la fórmula:

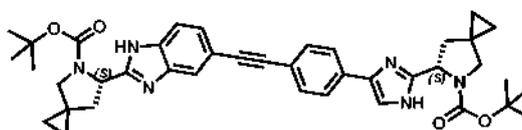


Compuesto-523

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 29. Un compuesto según la reivindicación 28 para su uso en el tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN en donde dicho virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C.

30. Un compuesto que tiene la fórmula:



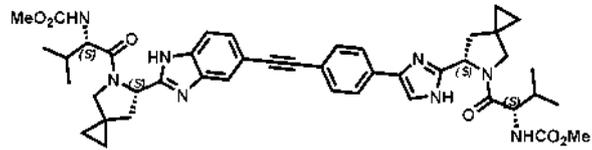
Compuesto-524

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Un compuesto según la reivindicación 30 para su uso en el tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN en donde dicho virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C.

32. Un compuesto que tiene la fórmula:

5



Compuesto-525

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Un compuesto según la reivindicación 32 para su uso en el tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN en donde dicho virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C.

10